CURRENT

Diagnóstico e Tratamento



PEDIATRIA

20ª edição

WILLIAM W. HAY, Jr. | MYRON J. LEVIN
JUDITH M. SONDHEIMER | ROBIN R. DETERDING

Mc Graw Hill

artmed

LANGE

Tradução:

Benedito de Sousa Almeida Filho
Daniel Bueno
Gabriela Langeloh
Geraldo de Alencar Serra
Gilson Mattos
Jacques Vissoky
Jussara Burnier
Maria Elisabete Costa Moreira
Maria Regina Lucena Borges-Osório
Renate Müller

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Geraldo de Alencar Serra

Pediatra geral. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFBa.
Docente da FTC – Faculdade de Tecnologia e Ciências (Salvador-BA).

Lucia Campos Pellanda

Médica. Doutora em Cardiologia pela Fundação Universitária de Cardiologia (FUC/RS).
Especialista em Pediatria.
Cardiologista pediátrica do Instituto de Cardiologia do RS.
Professora adjunta da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
Coordenadora do PPG em Ciências da Saúde: Cardiologia da FUC/RS.
Editora associada da área de Epidemiologia dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia.



C976 CURRENT Pediatria [recurso eletrônico] : diagnóstico e tratamento / William W. Hay, Jr. ... [et al.] ; [tradução: Benedito de Sousa Almeida Filho ... et al.] ; [revisão técnica: Geraldo de Alencar Serra, Lucia Campos Pellanda]. – 20. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2012.

Editado também como livro impresso em 2012.
ISBN 978-85-8055-099-3

1. Pediatria – Diagnóstico. 2. Pediatria – Tratamento. I. Hay, William W.

CDU 616-053.2

Catalogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Um livro médico LANGE

CURRENT
Diagnóstico e Tratamento
PEDIATRIA

20ª EDIÇÃO

William W. Hay, Jr., MD
Professor, Department of Pediatrics
Section of Neonatology and the Division of Perinatal Medicine
University of Colorado School of Medicine and the Children's Hospital, Aurora

Myron J. Levin, MD
Professor, Departments of Pediatrics and Medicine
Section of Pediatric Infectious Diseases
University of Colorado School of Medicine and the Children's Hospital, Aurora

Judith M. Sondheimer, MD
Professor Emeritus, Department of Pediatrics
Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
University of Colorado School of Medicine and the Children's Hospital, Aurora

Robin R. Deterding, MD
Professor, Department of Pediatrics
Section of Pediatric Pulmonary Medicine
University of Colorado School of Medicine and the Children's Hospital, Aurora

Versão impressa
desta obra 2012

AMGH Editora Ltda.
2012

Obra originalmente publicada sob o título *Current Diagnosis & Treatment Pediatrics, 20th Edition*
ISBN 0071664440 / 9780071664448

Original English language edition copyright © 2011, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY 10020.
All rights reserved.

Portuguese language translation copyright © 2012, AMGH Editora Ltda.
All rights reserved.

Capa: *Estúdio Castellani*

Preparação de originais: *Magda Regina Schwartzhaupt*

Leitura final: *Ana Rachel Salgado, Jussara Luz Gomes da Hora, Mário Élber dos Santos Cunha e Mirela Favaretto*

Editoração eletrônica: *Estúdio Castellani*

Coordenador editorial: *Alberto Schwanke*

Gerente editorial – Biociências: *Letícia Bispo de Lima*

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os editores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, nem os editores nem qualquer outra pessoa envolvida na preparação ou publicação desta obra garantem que as informações aqui contidas sejam, em todos os aspectos, exatas ou completas. Os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
e McGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 — Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na *web* e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

Adam A. Rosenberg, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Neonatology; Director, Department of Pediatrics Residency Training Program, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
rosenberg.adam@tchden.org
O recém-nascido

Adriana Weinberg, MD
Professor, Departments of Pediatrics and Medicine; Director, Clinical Virology Laboratory, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
adriana.weinberg@uchsc.edu
Infecções virais e por riquétsias

Amy E. Sass, MD, MPH
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Adolescent Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sass.amy@tchden.org
Adolescência

Amy K. Keating, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, Center for Cancer and Blood Disorders, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
amy.keating@ucdenver.edu
Doença neoplásica

Andrew H. Liu, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, National Jewish Health, Denver, Colorado; University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
liua@njhealth.org
Imunodeficiência

Andrew P. Sirotnak, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Director, Kempe Child Protection Team; The Children's Hospital and Kempe Center for the Prevention and Treatment of Child Abuse and Neglect, Aurora, Colorado
sirotnak.andrew@tchden.org
Abuso e negligência de crianças

Angela S. Czaja, MD, MSc
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Critical Care Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
czaja.angela@tchden.org
Cuidados intensivos

Ann Reynolds, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Developmental and Behavioral Pediatrics, Child Development Unit, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
reynolds.ann@tchden.org
Desenvolvimento e comportamento da criança

Ann-Christine Nyquist, MD, MSPH
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
nyquist.ann-christine@tchden.org
Imunizações; Doenças sexualmente transmissíveis

Anne Chun-Hui Tsai, MD, MSc
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
tsai.chun-hui@tchden.org
Genética e dismorfologia

Antonia Chiesa, MD
Senior Instructor, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Kempe Child Protection Team; The Children's Hospital and Kempe Center for the Prevention and Treatment of Child Abuse and Neglect, Aurora, Colorado
chiesa.antonia@tchden.org
Abuso e negligência de crianças

Barry H. Rumack, MD
Clinical Professor, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Director Emeritus, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health Authority, Denver, Colorado
barry@rumack.com
Envenenamento

---

* O Department of Pediatrics da University of Colorado School of Medicine é afiliado ao Children's Hospital of Aurora, Colorado.

Brian S. Greffe, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
greffe.brian@tchden.org
Doença neoplásica; Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais

Brian Stafford, MD, MPH
Assistant Professor, Departments of Psychiatry and Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Consult-Liasion Child Psychiatrist, The Children's Hospital, Aurora; Medical Director, Postpartum Depression Intervention Program, The Kempe Center, Aurora, Colorado
stafford.brian@tchden.org
Transtornos psiquiátricos da criança e do adolescente e aspectos psicossociais da pediatria

Christopher D. Baker, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
christopher.baker@ucdenver.edu
Trato respiratório e mediastino

Daniel Arndt, MD, MA
Clinical Instructor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
arndt.daniel@tchden.org
Distúrbios neurológicos e musculares

Daniel H. Reirden, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Sections of Adolescent Medicine and Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
reirden.daniel@tchden.org
Doenças sexualmente transmissíveis

Daniel R. Ambruso, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant; Associate Medical Director, Belle Bonfils Blood Center, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
daniel_ambruso@bonfils.org
Distúrbios hematológicos

David Fox, MD
Senior Instructor, Department of Pediatrics, Section of General Academic Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
fox.david@tchden.org
Pediatria ambulatorial e no consultório

David K. Manchester, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine; Co-Director, Division of Genetic Services, The Children's Hospital, Aurora, Colorado
manchester.david@tchden.org
Genética e dismorfologia

David M. Fleischer, MD
Assistant Professor, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health, Denver, Colorado; University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
fleischerd@njhealth.org
Doenças alérgicas

David W. Kaplan, MD, MPH
Professor, Department of Pediatrics; Head, Section of Adolescent Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kaplan.david@tchden.org
Adolescência

Douglas K. Graham, MD, PhD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
doug.graham@ucdenver.edu
Doença neoplásica

Douglas M. Ford, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Renal Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
ford.douglas@tchden.org
Líquidos, eletrólitos, distúrbios ácido-base e terapia

Edith T. Zemanick, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
zemanick.edith@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

Edward Goldson, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Developmental and Behavioral Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
goldson.edward@tchden.org
Desenvolvimento e comportamento da criança

Edward J. Hoffenberg, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Hepatology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
hoffenberg.edward@tchden.org
Trato gastrintestinal

Elizabeth H. Thilo, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Neonatology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
thilo.elizabeth@tchden.org
O recém-nascido

Elizabeth J. McFarland, MD
Professor, Department of Pediatrics; Director of Children's Hospital Immunodeficiency Program, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
betsy.mcfarland@ucdenver.edu
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Ellen R. Elias, MD
Associate Professor, Departments of Pediatrics and Genetics, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine; Director, Special Care Clinic, The Children's Hospital, Aurora, Colorado
elias.ellen@tchden.org
Genética e dismorfologia

Emily L. Dobyns, MD, FCCM
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Critical Care Medicine, University of Colorado, School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
dobyns.emily@tchden.org
Cuidados intensivos

Eric A. F. Simoes, MB, BS, DCH, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
Imunizações

Eric J. Sigel, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Adolescent Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sigel.eric@tchden.org
Transtornos alimentares; Doenças sexualmente transmissíveis

Eva Nozik Grayck, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Critical Care Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
eva.grayck@ucdenver.edu
Cuidados intensivos

Frank J. Accurso, MD
Professor, Department of Pediatrics, Head, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
accurso.frank@tchden.org
Trato respiratório e mediastino; Bioquímica e hematologia — valores de referência

Gary M. Lum, MD
Professor, Departments of Pediatrics and Medicine; Head, Section of Pediatric Nephrology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
lum.gary@tchden.org
Rim e trato urinário

George S. Eisenbarth, MD, PhD
Professor, Department of Pediatrics; Executive Director, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
george.eisenbarth@uchsc.org
Diabetes melito

Georgette Siparsky, PhD
Supervisor, Clinical Chemistry Laboratory, Department of Pathology, The Children's Hospital, Aurora, Colorado
siparsky.georgette@tchden.org
Bioquímica e hematologia — valores de referência

Gerald H. Clayton, PhD
Instructor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
Medicina física e de reabilitação

Glenn T. Furuta, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
furuta.glenn@tchden.org
Trato gastrintestinal

Gwendolyn S. Kerby, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kerby.gwendolyn@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

H. Peter Chase, MD
Professor, Department of Pediatrics; Clinical Director Emeritus, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
peter.chase@ucdenver.edu
Diabetes melito

Henry M. Sondheimer, MD
Professor Emeritus, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology; University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
hsondheimer@aamc.org
Doenças cardiovasculares

Janet A. Thomas, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
thomas.janet@tchden.org
Erros inatos do metabolismo

Jeffrey L. Galinkin, MD, FAAP
Associate Professor and Director of Research, Department of Anesthesiology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
jeffrey.galinkin@ucdenver.edu
Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais

Jennifer B. Soep, MD
Assistant Professor, Departments of Pediatrics and Medicine, Section of Pediatric Rheumatology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
soep.jennifer@tchden.org
Doenças reumáticas

Jennifer M. Barker, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
jennifer.barker@ucdenver.edu
Doenças endócrinas

Joanna M. Burch, MD
Assistant Professor, Departments of Dermatology and Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
joanna.burch@ucdenver.edu
Pele

Johan L. K. Van Hove, MD, PhD, MBA
Associate Professor, Department of Pediatrics; Head, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
vanhove.johan@tchden.org
Erros inatos do metabolismo

John D. Polousky, MD
Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
polousky.john@tchden.org
Ortopedia

John W. Ogle, MD
Professor and Vice Chairman, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora; Director, Department of Pediatrics, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
jogle@dhha.org
Terapia antimicrobiana; Infecções bacterianas e por espiroquetas

Joseph A. Albietz, III, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Critical Care Medicine, University of Colorado and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
albietz.joseph@tchden.org
Cuidados intensivos

Joseph A. Grubenhoff, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
grubenhoff.joe@tchden.org
Emergências e lesões traumáticas

Joseph G. Morelli, MD
Professor, Departments of Dermatology and Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
joseph.morelli@ucdenver.edu
Pele

Judith M. Sondheimer, MD
Professor Emeritus, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
Trato gastrintestinal

K. Brooke Pengel, MD, FAAP, CAQSM
Assistant Professor, Department of Orthopedics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
pengel.kimberly@tchden.org
Medicina do esporte

Kathryn K. Collins, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
collins.kathryn@tchden.org
Doenças cardiovasculares

Keith L. Cavanaugh, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
cavanaugh.keith@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

Kelly Knupp, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
knupp.kelly@tchden.org
Distúrbios neurológicos e musculares

Kelly Maloney, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
maloney.kelly@tchden.org
Doença neoplásica

Kristen Nadeau, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kristen.nadeau@ucdenver.edu
Doenças endócrinas

Laura E. Primak, RD, CNSD
Professional Research Assistant, Dietician, Department of Pediatrics, Section of Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
laura.primak@ucdenver.edu
Nutrição infantil normal e seus distúrbios

Maria J. Mandt, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
Emergências e lesões traumáticas

Mark Boguniewicz, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pediatric Allergy and Clinical Immunology, National Jewish Health, Denver, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
boguniewiczm@njhealth.org
Doenças alérgicas

Marsha S. Anderson, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
anderson.marsha@tchden.org
Infecções bacterianas e por espiroquetas

Matthew F. Daley, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado; Senior Investigator, Institute for Health Research, Kaiser Permanente Colorado, Denver, Colorado
matthew.f.daley@kp.org
Imunizações

Matthew Haemer, MD
Fellow, Department of Pediatrics, Section of Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
haemer.matthew@tchden.org
Nutrição infantil normal e seus distúrbios

Maya Bunik, MD, MSPh
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of General Academic Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
bunik.maya@tchden.org
Pediatria ambulatorial e no consultório

Megan Moriarty Kelsey, MD
Instructor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
megan.moriarty@ucdenver.edu
Doenças endócrinas

Michael R. Narkewicz, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, and The Pediatric Liver Center, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
narkewicz.michael@tchden.org
Fígado e pâncreas

Michael S. Kappy, MD, PhD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kappy.michael@tchden.org
Doenças endócrinas

Michele L. Yang, MD
Clinical Instructor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
yang.michele@tchden.org
Distúrbios neurológicos e musculares

Monica J. Federico, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
federico.monica@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

Myron J. Levin, MD
Professor, Departments of Pediatrics and Medicine, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
Infecções virais e por riquétsias; Infecções parasitárias e fúngicas

Nancy A. King MSN, RN, CPNP
Senior Instructor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora Colorado
king.nancy@tchden.org
Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais

Nancy F. Krebs, MD, MS
Professor, Department of Pediatrics; Head, Section of Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
nancy.krebs@ucdenver.edu
Nutrição infantil normal e seus distúrbios

Neil A. Goldenberg, MD, PhD
Assistant Professor, Departments of Pediatrics and Medicine, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, Center for Cancer and Blood Disorders, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
neil.goldenberg@ucdenver.edu
Distúrbios hematológicos

Nicholas K. Foreman, MRCP
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
foreman.nicholas@tchden.org
Doença neoplásica

Norman R. Friedman, MD
Associate Professor, Department of Otolaryngology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
friedman.norman@tchden.org
Orelha, nariz e garganta

Pamela E. Wilson, MD
Assistant Professor, Department of Rehabilitation Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital Rehabilitation Center, Aurora, Colorado
wilson.pamela@tchden.org
Medicina física e de reabilitação; Medicina do esporte

Paritosh Kaul, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Adolescent Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado; Medical Director, Denver School Based Health Centers, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
paritosh.kaul@dhha.org
Abuso de substâncias na adolescência

Patricia J. Yoon, MD
Assistant Professor, Department of Otolaryngology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
yoon.patricia@tchden.org
Orelha, nariz e garganta

Paul G. Moe, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
moepaul@tchden.org
Distúrbios neurológicos e musculares

Paul M. Levisohn, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
levisohn.paul @tchden.org
Distúrbios neurológicos e musculares

Peggy E. Kelley, MD
Associate Professor, Department of Otolaryngology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kelley.peggy@tchden.org
Orelha, nariz e garganta

Peter Mourani, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Critical Care Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
peter.mourani@ucdenver.edu
Cuidados intensivos

Philip Zeitler, MD, PhD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
zeitler.philip@tchden.org
Doenças endócrinas

Pia J. Hauk, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, National Jewish Health, Denver, Colorado; University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
haukp@njhealth.org
Imunodeficiência

Ralph R. Quinones, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant; Director, Pediatric Blood and Bone Marrow Processing Laboratory, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
quinones.ralph@tchden.org
Doença neoplásica

Rebecca Sands Braverman, MD
Assistant Professor, Department of Ophthalmology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
rebecca.sandsbraverman@ucdenver.edu
Olho

Richard B. Johnston, Jr., MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Associate Dean for Research Development, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado and National Jewish Health Denver, Colorado
richard.johnston@ucdenver.edu
Imunodeficiência

Richard C. Dart, MD, PhD
Professor, Department of Surgery, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Director, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver, Colorado
rdart@rmpdc.org
Envenenamento

Robert E. Kramer, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
kramer.robert@tchden.org
Trato gastrintestinal

Robert M. Brayden, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of General Academic Pediatrics, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
brayden.robert@tchden.org
Pediatria ambulatorial e no consultório

Robin R. Deterding, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine; Associate Dean, Clinical Curriculum, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
deterding.robin@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

Roger H. Giller, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant; Director, Pediatric BMT Program, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
giller.roger@tchden.org
Doença neoplásica

Ronald J. Sokol, MD
Professor and Vice Chair, Department of Pediatrics; Head, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Director, Colorado Clinical and Translational Sciences Institute, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sokol.ronald@tchden.org
Fígado e pâncreas

Ronina A. Covar, MD
Associate Professor, Division of Pediatric Allergy-Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health, Denver, Colorado; University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
covarr@njhealth.org
Doenças alérgicas

Samuel R. Dominguez, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
samuel.dominguez@ucdenver.edu
Infecções parasitárias e fúngicas

Sarah K. Parker, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sarah.parker@ucdenver.edu
Medicina de viagem

Scott D. Sagel, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sagel.scott@tchden.org
Trato respiratório e mediastino

Sean T. O'Leary, MD
Fellow, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
olearysea@gmail.com
Imunizações

Sharon H. Travers, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Endocrinology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
travers.sharon@tchden.org
Doenças endócrinas

Shelley D. Miyamoto, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology, University of Colorado School of Medicine and The Childrens Hospital, Aurora, Colorado
miyamoto.shelley@tchden.org
Doenças cardiovasculares

Shikha S. Sundaram, MD, MSCI
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
sundaram.shikha@tchden.org
Trato gastrintestinal

Suchitra Rao, MBBS
Instructor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
rao.suchitra@tchden.org
Medicina de viagem

Taru Hays, MD
Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplant, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
hays.taru@tchden.org
Distúrbios hematológicos

Thomas E. Fagan, MD
Associate Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Cardiology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
fagan.thomas@tchden.org
Doenças cardiovasculares

Timothy J. Bernard, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Neurology, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
timothy.bernard@ucdenver.edu
Distúrbios neurológicos e musculares

Ulrich Klein, DMD, DDS, MS
Associate Professor and Chair, Department of Pediatric Dentistry; Director of Pediatric Dentistry Residency Training Program, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
klein.ulrich@tchden.org
Medicina oral e odontologia

Vivek Balasubramaniam, MD
Assistant Professor, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, University of Colorado School of Medicine and The Children's Hospital, Aurora, Colorado
vivek.balasubramaniam@ucdenver.edu
Trato respiratório e mediastino

Prefácio

A 20ª edição de CURRENT *Pediatria: diagnóstico e tratamento* (CPDT) apresenta informações práticas, atualizadas, com boas referências, sobre a assistência a crianças desde o nascimento, ao longo da infância e na adolescência. CPDT dá ênfase aos aspectos clínicos da assistência pediátrica, cobrindo, também, princípios básicos importantes. CPDT se constitui um guia para o diagnóstico, a compreensão e o tratamento dos problemas médicos de todos os pacientes pediátricos, em um formato fácil de usar e em linguagem acessível.

PÚBLICO-ALVO

Como todos os livros médicos da Lange, CPDT é uma fonte concisa, porém abrangente, de informações atualizadas. Os estudantes encontrarão aqui uma introdução à pediatria feita por autoridades na especialidade, e uma excelente fonte para referências e revisões. CPDT provê uma cobertura excepcional do currículo de The Council on Medical Student Education in Pediatrics (COMSEP) (Conselho sobre Educação de Estudantes de Medicina em Pediatria), usado em estágios pediátricos. Residentes de pediatria (e de outras especialidades) apreciarão as descrições detalhadas das doenças, assim como de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Pediatras, médicos de família, enfermeiros e demais profissionais que trabalham com lactentes e crianças encontrarão em CPDT uma referência útil sobre o manejo na medicina pediátrica.

ESCOPO

Quarenta e cinco capítulos cobrem uma ampla variedade de tópicos, incluindo medicina neonatal, desenvolvimento e comportamento da criança, medicina de emergência e de cuidados intensivos e diagnóstico e tratamento de distúrbios específicos de acordo com problemas principais, etiologias e sistemas orgânicos. Uma variedade de quadros e figuras proporciona o rápido acesso a informações importantes, como procedimentos de cuidados intensivos na sala de parto, no consultório, na sala de emergência e na unidade de cuidados intensivos; agentes anti-infecciosos; dosagens de fármacos; esquemas de imunizações; diagnóstico diferencial e testes de triagem do desenvolvimento. O capítulo final é um guia de valores normais de laboratório bastante útil.

NOVIDADES DESTA EDIÇÃO

A 20ª edição de CPDT foi revisada de modo abrangente por seus organizadores e autores. Novas referências, bem como *sites* da *web* atualizados e úteis foram acrescentados, permitindo que o leitor consulte material original e vá além dos limites do livro-texto. Como organizadores e pediatras praticantes, tentamos garantir que cada capítulo refletisse as necessidades e realidades da prática cotidiana.

CAPÍTULOS COM REVISÕES IMPORTANTES

2. Desenvolvimento e comportamento da criança
8. Pediatria ambulatorial e no consultório
9. Imunizações
13. Cuidados intensivos
14. Pele
18. Trato respiratório e mediastino
20. Trato gastrintestinal
23. Distúrbios neurológicos e musculares
29. Doença neoplásica
30. Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais
31. Imunodeficiência
35. Genética e dismorfologia
38. Infecções virais e por riquétsias
39. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
40. Infecções bacterianas e por espiroquetas
41. Infecções parasitárias e fúngicas

CAPÍTULO NOVO

43. Medicina de viagem

REVISÕES DE CAPÍTULOS

Os 16 capítulos extensamente revisados, com novos autores acrescentados em vários casos, refletem o material substancialmente atualizado em cada uma de suas áreas da medicina pediátrica. Os capítulos sobre Pele, Doença neoplásica e Imunodeficiência estão notavelmente atualizados, com as informações mais recentes. Especialmente importantes são as atualizações dos capítulos sobre doenças infecciosas, incluindo informações sobre *Staphylococcus* resistente à meticilina, doenças tropicais como dengue e malária, e infecções virais respiratórias, inclusive *influenza*. Todos os quadros de laboratório no Capítulo 45, Bioquímica e hematologia — valores de referência, foram atualizadas. Todos os outros capítulos foram substancialmente revisados, e as referências atualizadas. Dezoito autores novos contribuíram para essas revisões.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Bonnie Savone sua ajuda especializada no gerenciamento do fluxo de manuscritos e materiais entre os autores de capítulos, organizadores e editora. Sua atenção a detalhes foi imensamente útil. Agradecemos também a Tia Brayman, do Children's Hospital, Denver, as fotografias produzidas para a capa.

William W. Hay, Jr., MD
Myron J. Levin, MD
Judith M. Sondheimer, MD
Robin R. Deterding, MD

Sumário

Autores v
Prefácio xiii

1. O recém-nascido 1

Elizabeth H. Thilo, MD, e Adam A. Rosenberg, MD

Anamnese neonatal 1
Avaliação do crescimento e da idade gestacional 1
Exame ao nascimento 4
Exame no berçário 5
Cuidado do neonato sadio 7
Alimentação do neonato sadio 7
Alta precoce do lactente recém-nascido 8
Circuncisão 8
Triagem auditiva 8
Problemas comuns no recém-nascido a termo 10
Icterícia neonatal 10
Hipoglicemia 18
Sofrimento respiratório no recém-nascido a termo 19
Sopros cardíacos 21
Tocotraumatismo 22
Neonatos de mães que abusam de drogas 22
Nascimentos múltiplos 24
Cuidados intensivos neonatais 25
Reanimação perinatal 25
O neonato prematuro 30
O recém-nascido prematuro tardio 41
Problemas cardíacos no recém-nascido 42
Cardiopatias estruturais 42
Hipertensão pulmonar persistente 43
Arritmias 44
Condições cirúrgicas gastrintestinais e abdominais no recém-nascido 44
Atresia esofágica e fístula traqueoesofágica 44
Obstrução intestinal 45
Defeitos da parede abdominal 46
Hérnia diafragmática 47
Hemorragia gastrintestinal 47
Refluxo gastresofágico 47
Infecções no lactente recém-nascido 48
Infecções bacterianas 48
Sepse fúngica 52
Infecções congênitas (intrauterinas) 52
Infecções adquiridas no período perinatal 54
Distúrbios hematológicos no recém-nascido 56
Distúrbios hemorrágicos 56
Anemia 58
Policitemia 58
Distúrbios renais no recém-nascido 59
Insuficiência renal 59
Anomalias do trato urinário 59
Trombose de veia renal 60
Problemas neurológicos no recém-nascido 60
Convulsões 60
Hipotonia 61
Hemorragia intracraniana 61
Distúrbios metabólicos no recém-nascido 62
Hiperglicemia 62
Hipocalcemia 62
Erros inatos do metabolismo 63

2. Desenvolvimento e comportamento da criança 64

Edward Goldson, MD, e Ann Reynolds, MD

Desenvolvimento normal 64
Os dois primeiros anos 64
2-4 anos 81
Anos escolares iniciais: 5-7 anos 81
Terceira infância: de 7-11 anos 82
Variações comportamentais e do desenvolvimento 82
Normalidade e temperamento 82
Enurese e encoprese 83
Enurese 84
Encoprese 84
Preocupações do desenvolvimento comuns 85
Cólica 85
Distúrbios da alimentação em bebês e crianças pequenas 86
Distúrbios do sono 88
Ataques de birra e crises de perda do fôlego 90
Vigilância e triagem em puericultura 92
Distúrbios do desenvolvimento 92
Transtorno do deficit de atenção/hiperatividade 94
Transtornos do espectro autista 96
Deficiência intelectual/retardo mental 99
Formas específicas de deficiência intelectual e questões terapêuticas associadas 101

3. Adolescência 104

Amy E. Sass, MD, MPH, e David W. Kaplan MD, MPH

Demografia 104
Dados de mortalidade 104
Dados de morbidade 104
Serviços de saúde 105
Diretrizes para serviços preventivos para adolescentes 106
Relacionando-se com o paciente adolescente 106
Ambiente 106
Sigilo 106

Estrutura da consulta 106
Crescimento e desenvolvimento 112
Puberdade 112
Crescimento físico 112
Maturação sexual 113
Desenvolvimento psicossocial 114
Comportamento e saúde psicológica 115
Sintomas psicofisiológicos e reações de conversão 115
Depressão 116
Suicídio em adolescentes 118
Abuso de substâncias 119
Distúrbios relacionados à alimentação sobrepeso 119
Evitação da escola 121
Fracasso escolar 121
Distúrbios mamários 122
Nódulos mamários 122
Secreção mamilar e galactorreia 123
Distúrbios ginecológicos na adolescência 125
Fisiologia da menstruação 125
Exame pélvico 126
Distúrbios menstruais 127
Contracepção 136
Gestação 143

4. Abuso de substâncias na adolescência 145

Paritosh Kaul, MD

Escopo do problema 145
Dados de morbidade 149
Uso e abuso de suplementos 150
Prevendo a evolução do uso para o abuso 150
Manejo do abuso de substâncias 152
Tratamento e encaminhamento 155
Prevenção 157

5. Transtornos alimentares 159

Eric J. Sigel, MD

Etiologia 159
Incidência 160
Fatores predisponentes 161
Anorexia nervosa 161
Bulimia nervosa 166
Transtorno de ingestão compulsiva periódica 168
Transtorno alimentar sem outra especificação 169
Prognóstico 169

6. Transtornos psiquiátricos da criança e do adolescente e aspectos psicossociais da pediatria 171

Brian Stafford, MD, MPH

Modelos de assistência que incluem saúde mental no ambiente de atenção primária 172
Identificação precoce e prevenção de problemas de desenvolvimento e socioemocionais 172
Identificação e avaliação durante consultas de manutenção de saúde 173
Interconsulta psiquiátrica 179
Criança com doença crônica 179
Criança com doença terminal 181
Transtornos mentais da infância e adolescência 183
Transtornos do humor 184
Suicídio em crianças e adolescentes 188
Transtornos de ajustamento 190
Esquizofrenia 190
Transtornos de conduta 191
Transtornos de ansiedade 193
Transtorno obsessivo-compulsivo 196
Transtorno de estresse pós-traumático 197
Transtornos somatoformes 198
Outras condições psiquiátricas 199
Visão geral da psicofarmacologia pediátrica 200
Medicações para o transtorno do deficit de atenção/hiperatividade 201
Antidepressivos 202
Estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos 205
Antipsicóticos 207
Adrenérgicos agonistas 210

7. Abuso e negligência de crianças 212

Antonia Chiesa, MD, e Andrew P. Sirotnak, MD

Prevenção 212
Achados clínicos 213
Diagnóstico diferencial 218
Tratamento 218
Prognóstico 218

8. Pediatria ambulatorial e no consultório 220

Maya Bunik, MD, MSPH, Robert M. Brayden, MD, e David Fox, MD

História pediátrica 220
Exame físico pediátrico 221
Consultas de puericultura 222
Avaliações do desenvolvimento e comportamental 223
Parâmetros para avaliação do crescimento 226
Pressão sanguínea arterial 226
Triagem de distúrbios da visão e da audição 227
Triagem 228
Aconselhamento preventivo antecipatório 230
Aconselhamento nutricional 232
Aconselhamento sobre televisão e outras mídias 233
Imunizações 233
Consultas para cuidados agudos 233
Consultas pré-natais 234
Exame físico pré-participação em esportes 234
Gerenciamento de doenças crônicas 234
Aconselhamento 235
Consultorias 235

Manejo telefônico e informação com base na *web* 235
Pediatria comunitária e defesa dos direitos dos pacientes 236
Problemas pediátricos gerais comuns 237
Febre 237
Deficiência de crescimento 238

9. Imunizações 240

Matthew F. Daley, MD, Sean T. O'Leary, MD, Eric A. F. Simoes, MB, BS, DCH, MD, e Ann-Christine Nyquist, MD, MSPH

Padrões para práticas de imunização pediátrica 240
Imunizações rotineiras da infância e adolescência 242
Manejo seguro de vacinas 242
Segurança das imunizações 242
Crianças hígidas 246
Crianças com doenças crônicas 246
Crianças portadoras de imunodeficiências 246
Crianças alérgicas ou hipersensíveis 246
Circunstâncias especiais 247
Monitorando a segurança de vacinas 247
Vacinação contra hepatite B 247
Vacinação contra rotavírus 249
Vacinação acelular contra difteria-tétano-*Pertussis* 250
Vacinação para *Haemophilus influenzae* tipo B 253
Vacinação pneumocócica 254
Vacinação contra poliomielite 256
Vacinação contra *influenza* 257
Vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola 259
Vacinação contra varicela 261
Vacinação contra hepatite A 263
Vacinação meningocócica 265
Vacinação difteria-tétano-*Pertussis* acelular (adolescentes e adultos) 266
Vacinação contra papilomavírus humano 267
Vacinações para situações especiais 268
Vacinação antirrábica 268
Vacinação contra febre tifoide 269
Vacinas disponíveis 269
Vacinação contra encefalite japonesa 270
Vacinação contra tuberculose 270
Vacinação contra febre amarela 271
Profilaxia passiva 271

10. Nutrição infantil normal e seus distúrbios 273

Nancy F. Krebs, MD, MS, Laura E. Primak, RD, CNSD, e Matthew Haemer, MD

Necessidades nutricionais 273
Nutrição e crescimento 273
Energia 273
Proteínas 274
Lipídeos 275
Carboidratos 276
Macrominerais 277
Oligoelementos 277
Vitaminas 277
Alimentação do lactente 277
Produtos dietéticos especiais para crianças 286
Nutrição da criança maior 288
Desnutrição pediátrica 289
Sobrepeso/obesidade pediátricos 290
Suporte nutricional 293
1. Enteral 293
2. Nutrição parenteral 294
Necessidades e ofertas nutricionais 295

11. Emergências e lesões traumáticas 300

Maria J. Mandt, MD, e Joseph A. Grubenhoff, MD

Suporte avançado de vida para lactentes e crianças maiores 300
O ABC da reanimação 300
Manejo do choque 304
Resumo da reanimação cardiorrespiratória 305
Fármacos pediátricos de emergência 305
Abordagem à criança seriamente enferma 305
Preparação para tratamento de emergência 305
Recepção e avaliação 306
Abordagem ao paciente pediátrico com trauma 307
Mecanismos de lesão 308
Avaliação inicial e manejo 308
Inspeção primária 308
Inspeção secundária 310
Traumatismo craniano 312
Concussão (lesão cerebral traumática leve) 312
Lesão difusa de axônios 313
Queimaduras 313
Queimaduras térmicas 313
Queimaduras elétricas 315
Distúrbios causados por alteração da temperatura ambiental 315
Doenças relacionadas com o calor e choque térmico 315
Hipotermia 316
Lesões por submersão 317
Mordeduras de animais e humanas 318
Mordeduras de cães 318
Mordeduras de gatos 318
Mordeduras humanas 319
Sedação e analgesia para procedimentos 319

12. Envenenamento 321

Barry H. Rumack, MD, e Richard C. Dart, MD, PhD

Princípios farmacológicos em toxicologia 321
Prevenção dos envenenamentos na infância 322
Tratamento geral do envenenamento 322
Contato telefônico inicial 325

Contato inicial com o serviço de emergência 325
Terapia definitiva do envenenamento 325
Manejo de envenenamentos comuns específicos 326
Acetaminofeno (paracetamol) 326
Álcool etílico (etanol) 327
Anfetaminas e fármacos correlatos (metanfetamina) 330
Anestésicos locais 330
Anti-histamínicos e preparados para tosse e resfriado 331
Arsênico 331
Barbitúricos 332
Alcaloides da beladona (atropina, mamoninha-brava, folhas de batata, escopolamina, estramônio) 332
Monóxido de carbono 332
Cáusticos 332
Cocaína 333
Contraceptivos orais 334
Cosméticos e produtos correlatos 334
Antidepressivos cíclicos 334
Digital e outros glicosídeos cardíacos 335
Difenoxilato com atropina (lomotil) e loperamida (imosec) 335
Desinfetantes e desodorantes 335
Baterias discoides 336
Etilenoglicol e metanol 336
γ-hidroxibutirato, γ-butirolactona e butanodiol 337
Hidrocarbonetos (benzeno, fluido acendedor de carvão, gasolina, querosene, destilados do petróleo, turpentina) 337
Ibuprofeno 337
Picadas de insetos (abelhas, marimbondos e vespas) 337
Inseticidas 338
Ferro 339
Chumbo 339
Magnetos 340
Cogumelos 340
Nitritos, nitratos, anilina, pentaclorofenol e dinitrofenol 341
Opiáceos (codeína, heroína, metadona, morfina, propoxifeno) 341
Fenotiazinas (clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina) 342
Plantas 342
Medicamentos psicotrópicos 342
Salicilatos 344
Picadas de escorpião 344
Inibidores da recaptação de serotonina 345
Picada de cobra 345
Sabões e detergentes 346
Picadas de aranha 346
Tireoide, preparados de (tireoide dessecada, levotiroxina sódica) 347
Vitaminas 347
Varfarina (cumadina) 347

13. Cuidados intensivos 348

Joseph A. Albietz, MD, Angela S. Czaja, MD, MSc, Emily L. Dobyns, MD, Eva N. Grayck, MD, e Peter M. Mourani, MD

Introdução 348
Choque 348
Insuficiência respiratória aguda 354
Síndrome da distrição respiratória aguda 358
Ventilação mecânica 362
Asma (com risco à vida) 365
Traumatismo craniano e edema cerebral 369
Sedação moderada na UTI: analgesia, anestesia e amnésia 372
Suporte nutricional da criança gravemente enferma 375
Deliberações éticas e cuidados terminais na UTI pediátrica 378

14. Pele 381

Joseph G. Morelli, MD, e Joanna M. Burch, MD

Princípios gerais 381
Diagnóstico de afecções da pele 381
Tratamento de afecções da pele 381
Afecções cutâneas em recém-nascidos 383
Doenças temporárias em recém-nascidos 383
Marcas de nascença de células pigmentadas, nevos e melanoma 384
Nevos melanocíticos adquiridos 385
Marcas de nascença vasculares 385
Marcas de nascença epidérmicas 386
Marcas de nascença do tecido conectivo (elastoma juvenil, colagenoma) 386
Afecções cutâneas hereditárias 386
Doenças de pele comuns em lactentes, crianças e adolescentes 388
Acne 388
Infecções bacterianas da pele 389
Infecções fúngicas da pele 391
Infecções virais da pele 392
Tumores induzidos por vírus 393
Infestações por insetos 393
Dermatite (eczema) 394
Tumores cutâneos comuns 396
Erupções papuloescamosas 397
Queda de cabelo (alopecia) 399
Eritemas reacionais 399
Outros distúrbios cutâneos observados na clínica pediátrica 400

15. Olho 401

Rebecca Sands Braverman, MD

Sinais e sintomas inespecíficos comuns 401
Olho vermelho 401
Lacrimejamento 401
Secreção 401

Dor e sensação de corpo estranho 401
Fotofobia 401
Leucocoria 402
Erros de refração 402
Miopia (vista curta) 402
Hipermetropia (visão de longe) 403
Astigmatismo 403
Exame ocular 403
Anamnese 403
Acuidade visual 403
Exame externo 404
Pupilas 405
Avaliação de alinhamento e de motilidade 405
Exame oftalmoscópico 406
Trauma ocular 407
Corpos estranhos nos olhos 407
Abrasão da córnea 408
Corpos estranhos intraoculares e lesões oculares perfurantes 408
Trauma orbitário contuso 409
Lacerações 410
Queimaduras 410
Hifema 411
Traumatismo craniano por abuso e traumatismo não acidental 412
Prevenção de lesões oculares 412
Distúrbios das estruturas oculares 413
Doenças das pálpebras 413
Doença palpebral viral 414
Infecções palpebrais diversas 414
Ptose palpebral 415
Síndrome de Horner 415
Tiques palpebrais 416
Distúrbios do sistema nasolacrimal 416
Obstrução do ducto nasolacrimal 416
Dacriocistocele congênita 417
Dacriocistite 418
Doenças da conjuntiva 418
Oftalmia neonatal 418
Conjuntivite bacteriana 419
Conjuntivite viral 420
Conjuntivite alérgica 420
Doenças mucocutâneas 421
Problemas da íris 422
Coloboma da íris 422
Aniridia 422
Albinismo 423
Outras anomalias da íris 423
Glaucoma 424
Uveíte 424
Uveíte anterior/iridociclite/irite 424
Uveíte posterior 425
Uveíte intermediária 426
Manifestações oculares da síndrome da imunodeficiência adquirida 426
Distúrbios da córnea 427
Enevoamento da córnea 427
Ceratite viral 427
Úlceras da córnea 428
Distúrbios do cristalino 428
Catarata 428
Deslocamento do cristalino/desvio do cristalino 429
Distúrbios da retina 429
Hemorragias retinianas no recém-nascido 429
Retinopatia da prematuridade 430
Retinoblastoma 431
Descolamento da retina 431
Retinopatia diabética 432
Doenças do nervo óptico 432
Neuropatia óptica 432
Hipoplasia do nervo óptico 433
Papiledema 433
Papilite 434
Atrofia óptica 434
Doenças da órbita 435
Celulite periorbitária e orbitária 435
Anomalias craniofaciais 436
Tumores da órbita 436
Nistagmo 437
Ambliopia 437
Estrabismo 438
Redução da visão sem causa aparente em lactentes e crianças 440
Problemas de aprendizagem e dislexia 440

16. Medicina oral e odontologia 442

Ulrich Klein, DMD, DDS, MS

Questões em saúde bucal pediátrica 442
Cárie dentária 443
Exame bucal do recém-nascido e do bebê 445
Irrupção dentária 447
Doença periodontal 448
Urgências odontológicas 449
Antibióticos na odontopediatria 450
Populações especiais de pacientes 450
Encaminhamento para tratamento ortodôntico 451

17. Orelha, nariz e garganta 452

Patricia J. Yoon, MD, FACS, Peggy E. Kelley, MD, Norman R. Friedman, MD

Orelha 452
Infecções da orelha 452
Trauma agudo na orelha média 465
Corpo estranho no canal auditivo 465
Hematoma da pina 465
Malformações congênitas da orelha 465
Identificação e manejo da perda auditiva 466
Nariz e seios paranasais 468
Rinite viral aguda (resfriado comum) 468
Rinossinusite 470
Atresia de coana 473
Rinite recorrente 473
Epistaxe 474
Infecção nasal 474

Trauma nasal 474
Corpos estranhos no nariz 475
Garganta e cavidade oral 475
Estomatite aguda 475
Faringite 476
Celulite ou abscesso peritonsilar (esquinência) 478
Abscesso retrofaríngeo 479
Angina de Ludwig 479
Adenite cervical aguda 479
Ronco, respiração pela boca e obstrução das vias respiratórias superiores 480
Tonsilectomia e adenoidectomia 483
Afecções dos lábios 484
Afecções da língua 484
Halitose 484
Afecções das glândulas salivares 485
Malformações orais congênitas 485

18. Trato respiratório e mediastino 487

Monica J. Federico, MD, Gwendolyn S. Kerby, MD, Robin R. Deterding, MD, Christopher D. Baker, MD, Vivek Balasubramaniam, MD, Edith T. Zemanick, MD, Scott D. Sagel, MD, Keith L. Cavanaugh, MD, Frank J. Accurso, MD

Trato respiratório 487
Crescimento e desenvolvimento 487
Avaliação diagnóstica 488
Exame físico do trato respiratório 488
Testes de função pulmonar 488
Avaliação da oxigenação e ventilação 489
Cultura de material do trato respiratório 490
Exame de imagem do trato respiratório 490
Laringoscopia e broncoscopia 491
Tratamento geral de doenças pulmonares pediátricas 491
Oxigenoterapia 491
Inalação de medicamentos 492
Terapias de remoção de secreção das vias respiratórias 492
Prevenção de riscos ambientais 492
Distúrbios das vias respiratórias condutoras 493
Obstrução das vias respiratórias extratorácicas 493
Obstrução das vias respiratórias intratorácicas 493
Distúrbios congênitos das vias respiratórias extratorácicas: estridor e respiração ruidosa 493
Laringomalácia 494
Outros problemas congênitos 494
Distúrbios adquiridos da via respiratória extratorácica 494
Síndrome do crupe 494
Paralisia de pregas vocais 496
Estenose subglótica 497
Papilomatose laríngea 497
Distúrbios congênitos das vias respiratórias intratorácicas 497
Malácia das vias respiratórias 497
Anéis e alças vasculares 498
Cistos broncogênicos 498
Distúrbios adquiridos das vias respiratórias intratorácicas 499
Aspiração de corpos estranhos 499
Distúrbios da eliminação de secreções pelo sistema mucociliar 500
Fibrose cística 501
Discinesia ciliar primária 502
Bronquiectasias 503
Bronquiolite obliterante 504
Malformações congênitas do parênquima pulmonar 504
Agenesia e hipoplasia pulmonar 504
Sequestro pulmonar 505
Enfisema lobar congênito 506
Malformação adenomatoide cística congênita 506
Displasia broncopulmonar 507
Distúrbios adquiridos do parênquima pulmonar 509
Pneumonia bacteriana 509
Pneumonia viral 511
Bronquiolite 512
Pneumonias atípicas: pneumonias por *Chlamydia* 513
Pneumonias atípicas: pneumonia por micoplasma 514
Tuberculose 514
Pneumonia por aspiração 516
Doença pulmonar intersticial na criança 517
Pneumonite por hipersensibilidade 519
Pneumonia eosinofílica 520
Pneumonia no hospedeiro imunocomprometido 520
Abscesso pulmonar 522
Doenças da circulação pulmonar 522
Hemorragia pulmonar 522
Embolia pulmonar 524
Edema pulmonar 525
Linfangiectasia pulmonar congênita 525
Distúrbios da parece torácica 526
Escoliose 526
Pectus excavatum 526
Pectus carinatum 526
Distúrbios neuromusculares 526
Eventração do diafragma 527
Distúrbios da pleura e cavidade pleural 527
Derrame parapneumônico e empiema 528
Hemotórax 528
Quilotórax 529
Pneumotórax e síndromes de extravasamento de ar relacionadas 529
Mediastino 530
Massas mediastinais 530
Distúrbios respiratórios do sono 531
Eventos com aparente risco de vida 532
Síndrome da morte súbita do lactente 534

19. Doenças cardiovasculares 536

Shelley D. Miyamoto, MD, Henry M. Sondheimer, MD, Thomas E. Fagan, MD, Kathryn K. Collins, MD

Avaliação diagnóstica 536
História 536

Exame físico 536
Eletrocardiografia 539
Radiografia do tórax 540
Ecocardiografia 541
Cardiologia nuclear 542
Ressonância magnética 542
Teste de esforço cardiopulmonar 542
Gasometria arterial 543
Cateterismo cardíaco e angiografia 543
Circulação perinatal e neonatal 544
Insuficiência cardíaca 545
Bases genéticas das doenças cardíacas congênitas 547
Doença cardíaca congênita acianótica 548
Defeitos na septação 548
Patência (persistência) do canal arterial 552
Lesões obstrutivas do lado direito 553
Lesões obstrutivas do lado esquerdo 556
Doenças da aorta 560
Anormalidades das artérias coronárias 561
Miocardiopatias congênitas cianóticas 562
Tetralogia de Fallot 562
Atresia pulmonar com comunicação interventricular 564
Atresia pulmonar com septo ventricular intacto 564
Atresia tricúspide 565
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico 566
Transposição das grandes artérias 567
Drenagem venosa anômala pulmonar total 569
Truncus arteriosus 570
Doença cardíaca adquirida 571
Febre reumática 571
Doença de Kawasaki 573
Endocardite infecciosa 575
Pericardite 576
Miocardiopatia 577
Miocardite 579
Cardiologia preventiva 580
Hipertensão 580
Aterosclerose e dislipidemia 581
Dor torácica 581
Transplante cardíaco 582
Hipertensão pulmonar primária 583
Distúrbios da frequência e ritmo cardíacos 584
Distúrbios do nó sinusal 585
Arritmia sinusal 585
Bradicardia sinusal 585
Taquicardia sinusal 585
Disfunção do nó sinusal 585
Extrassístoles 585
Taquicardia supraventricular 586
Taquicardia ventricular 590
Síndrome do QT longo 591
Morte súbita 591
Distúrbios da condução atrioventricular 591
Síncope 593

20. Trato gastrintestinal 595

Shikha Sundaram, MD, MSCI, Edward Hoffenberg, MD, Robert Kramer, MD, Judith M. Sondheimer, MD, Glenn T. Furuta, MD

Doenças do esôfago 595
Refluxo gastresofágico e doença de refluxo 595
Esofagite eosinofílica 596
Acalasia do esôfago 597
Queimadura cáustica do esôfago 598
Corpos estranhos no trato alimentar 599
Doenças do estômago e duodeno 599
Hérnia de hiato 599
Estenose pilórica 600
Úlcera gástrica e duodenal 601
Hérnia diafragmática congênita 602
Obstrução duodenal congênita 602
Doenças do intestino delgado 603
Atresia e estenose intestinais 603
Má rotação intestinal 604
Síndrome do intestino curto 604
Intussuscepção 605
Hérnia inguinal 606
Hérnia umbilical 607
Ducto onfalomesentérico patente 607
Divertículo de Meckel 607
Apendicite aguda 607
Duplicações do trato gastrintestinal 608
Doenças do cólon 609
Megacólon agangliônico congênito (doença de Hirschsprung) 609
Constipação 610
Fissura anal 611
Anomalias anorretais congênitas 612
Enterocolite pseudomembranosa 612
Doenças da cavidade peritoneal 613
Peritonite 613
Ascite quilosa 613
Tumores e neoplasias gastrintestinais 614
Pólipos juvenis 614
Neoplasias do esôfago, do intestino delgado e do cólon 614
Cistos mesentéricos 614
Hemangioma intestinal 615
Principais sinais e sintomas gastrintestinais 615
Diarreia aguda 615
Diarreia crônica 616
Sangramento gastrintestinal 618
Vômitos 621
Dor abdominal recorrente 622
Abdome agudo 623
Síndromes de má absorção 623
Doença intestinal inflamatória 628

21. Fígado e pâncreas 631

Ronald J. Sokol, MD, e Michael R. Narkewicz, MD

Distúrbios hepáticos 631
Icterícia neonatal colestática prolongada 631

Colestase intra-hepática 631
Colestase extra-hepática neonatal 639
Outras condições associadas à hiperbilirrubinemia neonatal (não colestáticas e não hemolíticas) 641
Hepatite A 643
Hepatite B 645
Hepatite C 647
Hepatite D (agente delta) 648
Hepatite E 648
Outras viroses hepáticas 649
Insuficiência hepática aguda 649
Hepatite autoimune 651
Doença hepática gordurosa não alcoólica 652
Doença hepática com deficiência de α_1-antitripsina 653
Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) 654
Cirrose 656
Hipertensão portal 657
Doença do trato biliar 660
Abscesso hepático piogênico e amebiano 664
Tumores hepáticos 665
Transplante hepático 667
Distúrbios pancreáticos 667
Pancreatite aguda 667
Pancreatite crônica 669
Manifestações gastrintestinais e hepatobiliares da fibrose cística 669
Síndromes com insuficiência pancreática exócrina 672
Defeito isolado de enzima pancreática exócrina 672
Tumores pancreáticos 673

22. Rim e trato urinário 674

Gary M. Lum, MD

Avaliação do rim e do trato urinário 674
História 674
Exame físico 674
Avaliação laboratorial da função renal 674
Avaliação laboratorial da função imune 676
Avaliação radiológica 677
Biópsia renal 678
Anomalias congênitas do trato urinário 678
Anomalias parenquimatosas renais 678
Anomalias do trato urinário distal 678
Hematúria e doença glomerular 679
Micro-hematúria 679
Glomerulonefrite 679
Nefrite intersticial aguda 681
Proteinúria e doença renal 681
Nefrose congênita 681
Síndrome nefrótica idiopática infantil (nefrose lipoide, doença de lesão mínima) 682
Esclerose glomerular focal 682
Nefropatia mesangial (glomerulonefrite mesangial) 683
Doenças dos vasos renais 683
Trombose da veia renal 683
Doença renal arterial 683
Síndrome hemolítico-urêmica 684
Insuficiência renal 684
Insuficiência renal aguda 684
Insuficiência renal crônica 686
Hipertensão 688
Defeitos hereditários ou de desenvolvimento dos rins 690
Distúrbios dos túbulos renais 690
Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe) 692
Alcalose hipocalêmica congênita (síndrome de Bartter e síndrome de Gitelman) 692
Cistinose 692
Diabetes insípido nefrogênico 692
Nefrolitíase 693
Infecções do trato urinário 693

23. Distúrbios neurológicos e musculares 696

Timothy J. Bernard, MD, Kelly Knupp, MD, Michele L. Yang, MD, Daniel Arndt, MD, Paul Levisohn, MD, e Paul G. Moe, MD

Avaliação neurológica e procedimentos neurodiagnósticos 696
História e exame 696
Exames diagnósticos 696
Procedimentos neurorradiológicos pediátricos 698
Distúrbios que afetam o sistema nervoso em lactentes e crianças 703
Alterações do estado de consciência 703
Morte cerebral 706
Distúrbios convulsivos (epilepsias) 707
Síncope e perdas de consciência (desmaio) 723
Cefaleia 724
Pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana idiopática) 726
Doença cerebrovascular 728
Distúrbios do sono 731
Malformações congênitas do fechamento do tubo neural 733
Tamanho anormal do crânio 735
Displasias neurocutâneas 737
Distúrbios degenerativos do sistema nervoso central na tenra idade e na infância 741
Ataxia da infância 745
Achados clínicos 745
Ataxia-teleangiectasia (síndrome de Louis-Bar) 750
Distúrbios extrapiramidais 750
Infecções e distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central 754
Meningite bacteriana 755
Abscesso cerebral 756
Infecções virais 757
Encefalopatia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 757
Outras infecções 758
Distúrbios inflamatórios não infecciosos do sistema nervoso central 758
Outras encefalopatias parainfecciosas 758

Esclerose múltipla 758
Síndromes que se apresentam como paralisia flácida aguda 759
Distúrbios da infância que afetam os músculos 762
Exames diagnósticos 763
Miosite aguda benigna da infância 768
Síndromes miastênicas 769
Paralisias de nervos periféricos 771
Polineuropatia crônica 772
Miscelânea de distúrbios neuromusculares 773
Síndrome do lactente hipotônico 773
Paralisia cerebral 776

24. Ortopedia 778

John D. Polousky, MD

Distúrbios de origem pré-natal 778
Amputações congênitas e deficiências de membros 778
Deformidades das extremidades 778
Distúrbios generalizados dos tecidos esqueléticos ou mesodérmicos 780
Distúrbios do crescimento do sistema musculoesquelético 782
Escoliose 782
Escorregamento da epífise capital femoral 783
Joelho varo e joelho valgo 784
Torção tibial 784
Anteversão femoral 784
Problemas comuns do pé 784
Problemas degenerativos (artrite, bursite e tenossinovite) 785
Trauma 785
Trauma de partes moles (entorses, distensões e contusões) 785
Subluxações e luxações traumáticas 787
Fraturas 787
Infecções dos ossos e articulações 788
Osteomielite 788
Artrite piogênica 790
Artrite tuberculosa 790
Discite 790
Sinovite transitória do quadril 791
Lesões vasculares e necrose avascular (osteocondroses) 791
Necrose avascular do fêmur proximal (doença de Legg-Calvé-Perthes) 791
Osteocondrite dissecante 792
Distúrbios neurológicos que envolvem o sistema musculoesquelético 792
Aspectos ortopédicos da paralisia cerebral 792
Aspectos ortopédicos da mielodisplasia 793
Neoplasias do sistema musculoesquelético 793
Outras doenças ósseas 794
Displasia fibrosa 794
Cisto ósseo unicameral 795
Cisto ósseo aneurismático 795
Hiperostose cortical infantil (síndrome de Caffey) 795
Cisto gangliônico 795
Cisto de Baker 795

25. Medicina do esporte 796

Pamela E. Wilson, MD, e K. Brooke Pengel, MD, FAAP, CAQSM

Princípios básicos 796
História e exame físico pré-participação 797
Reabilitação das lesões nos esportes 803
Problemas e lesões comuns na medicina do esporte 804
Doenças infecciosas 804
Lesões da cabeça e do pescoço 804
Lesões vertebrais 806
Lesões do ombro 807
Lesões do cotovelo e do antebraço 808
Lesões da mão e do punho 809
Lesões do quadril 810
Lesões do joelho 812
Lesões do pé e do tornozelo 815
Prevenção 816

26. Medicina física e de reabilitação 817

Pamela E. Wilson, MD, e Gerald H. Clayton, PhD

Lesão encefálica pediátrica 817
Lesão da medula espinal 820
Lesões do plexo braquial 822
Problemas comuns na reabilitação 823

27. Doenças reumáticas 825

Jennifer B. Soep, MD

Artrite idiopática juvenil 825
Lúpus eritematoso sistêmico 828
Dermatomiosite 829
Fenômeno de Raynaud 830
Síndromes dolorosas não inflamatórias 830

28. Distúrbios hematológicos 832

Daniel R. Ambruso, MD, Taru Hays, MD, e Neil A. Goldenberg, MD, PhD

Valores hematológicos de referência 832
Insuficiência da medula óssea 832
Anemia aplástica constitucional (anemia de Fanconi) 832
Anemia aplástica adquirida 833
Anemia 834
Abordagem da criança com anemia 834
Aplasia pura da série vermelha 836
Anemias nutricionais 838
Anemia dos distúrbios crônicos 840
Anemias hemolíticas congênitas: defeitos da membrana do eritrócito 841
Anemias hemolíticas congênitas: hemoglobinopatias 842
Anemias hemolíticas congênitas: distúrbios do metabolismo do eritrócito 849
Anemia hemolítica adquirida 850

Policitemia e metemoglobinemia 853
Eritrocitose congênita (policitemia familiar) 853
Policitemia secundária 853
Metemoglobinemia 853
Distúrbios dos leucócitos 854
Neutropenia 854
Neutrofilia 855
Distúrbios da função neutrofílica 856
Linfocitose 858
Eosinofilia 858
Distúrbios hemorrágicos 858
Anormalidades quantitativas e funcionais das plaquetas 859
Distúrbios hemorrágicos hereditários 863
Doença de von Willebrand 866
Distúrbios de sangramento adquiridos 867
Anormalidades vasculares associadas ao sangramento 869
Distúrbios trombóticos 870
Anormalidades esplênicas 873
Esplenomegalia e hiperesplenismo 873
Asplenia e esplenectomia 874
Medicina transfusional 874
Triagem de doadores e processamento do sangue: gerenciamento de riscos 874
Armazenamento e preservação do sangue e dos componentes sanguíneos 874
Testes pré-transfusionais 878
Práticas de transfusão 878

29. Doença neoplásica 882

Kelly Maloney, MD, Nicholas K. Foreman, MD, MRCP, Roger H. Giller, MD, Brian S. Greffe, MD, Doug K. Graham, MD, PhD, Ralph R. Quinones, MD, e Amy K. Keating, MD

Principais doenças neoplásicas pediátricas 882
Leucemia linfoblástica aguda 882
Leucemia mieloide aguda 885
Doenças mieloproliferativas 887
Tumores cerebrais 889
Linfomas e distúrbios linfoproliferativos 893
Neuroblastoma 897
Tumor de Wilms (nefroblastoma) 899
Tumores ósseos 901
Rabdomiossarcoma 903
Retinoblastoma 904
Tumores hepáticos 905
Histiocitose das células de Langerhans 906
Transplante de células progenitoras hematopoiéticas 907
Indicações e racional 907
Fundamentos do TCPH 908
Complicações infecciosas 908
Doença do enxerto *versus* hospedeiro 909
Complicações tardias 909
Efeitos tardios da terapia oncológica pediátrica 909
Complicações do crescimento 909
Complicações endócrinas 909
Complicações cardiopulmonares 910
Complicações renais 910
Complicações neuropsicológicas 911
Neoplasias secundárias 911

30. Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais 912

Brian Greffe, MD, Jeffrey L. Galinkin, MD, e Nancy A. King, MSN, RN, CPNP

Avaliação da dor 912
Dor aguda 912
Manejo da dor crônica 915
Cuidados pediátricos paliativos e terminais 916
Introdução 916
Crianças que podem se beneficiar das intervenções de cuidados paliativos 916
Manejo da dor nos cuidados pediátricos paliativos 917
Terapia adjuvante visando a qualidade de vida e manejo de sintomas nos cuidados paliativos pediátricos 917
Aspectos psicossociais dos cuidados paliativos pediátricos 918
Conceitos de morte das crianças 918
Apoio espiritual e cultural 919
Planejamento de cuidados avançados 919

31. Imunodeficiência 920

Pia J. Hauk, MD, Richard B. Johnston, Jr., MD, e Andrew H. Liu, MD

Avaliação da imunodeficiência: considerações primárias 920
Síndromes da deficiência do anticorpo 925
Imunodeficiência combinada grave 929
Considerações gerais 929
Outros distúrbios de imunodeficiência combinada 932
Distúrbios do fagócito 935
Deficiências do complemento 936
Outras síndromes de imunodeficiência bem estabelecidas 938
Síndromes genéticas associadas à imunodeficiência 939
Doença enxerto *versus* hospedeiro 940

32. Doenças endócrinas 943

Philip S. Zeitler, MD, PhD, Sharon H. Travers, MD, Kristen Nadeau, MD, Jennifer Barker, MD, Megan Moriarty Kelsey, MD, e Michael S. Kappy, MD, PhD

Conceitos gerais 943
Tipos de hormônios 943
Controle da secreção hormonal por retroalimentação 943
Distúrbios do crescimento 944
Altura-alvo e maturação esquelética 945

Baixa estatura 945
Estatura alta 951
Distúrbios da hipófise posterior 952
Fisiologia da arginina-vasopressina (hormônio antidiurético) 952
Diabetes insípido central 952
Considerações gerais 952
Glândula tireoide 953
Desenvolvimento fetal da tireoide 953
Fisiologia 953
Hipotireoidismo (congênito e adquirido) 954
Tireoidite 956
Hipertireoidismo 957
Câncer de tireoide 959
Distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo 959
Distúrbios hipocalcêmicos 959
Pseudo-hipoparatireoidismo (resistência à ação do paratormônio) 963
Estados hipercalcêmicos 964
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (hipercalcemia benigna familiar) 965
Hipervitaminose D 965
Hipercalcemia idiopática da infância (síndrome de Williams) 965
Hipercalcemia por imobilização 965
Hipofosfatasia 965
Gônadas (ovários e testículos) 966
Desenvolvimento e fisiologia 966
Genitália ambígua 966
Anormalidades do desenvolvimento puberal feminino e da função ovariana 969
Anormalidades do desenvolvimento puberal masculino e da função testicular 972
Tumores testiculares 974
Córtex suprarrenal 974
Insuficiência adrenocortical (crise suprarrenal, doença de Addison) 975
Hiperplasia suprarrenal congênita 977
Hiperfunção adrenocortical (doença de Cushing) 979
Hiperaldosteronismo primário 980
Uso de glicocorticoides e de hormônio adrenocorticotrófico no tratamento de doenças não endócrinas 980
Feocromocitoma da medula suprarrenal 982

33. Diabetes melito 984

H. Peter Chase, MD, e George S. Eisenbarth, MD, PhD

Considerações gerais 984

34. Erros inatos do metabolismo 992

Janet A. Thomas, MD, e Johan L. K. Van Hove, MD, PhD, MBA

Diagnóstico 992
Suspeitando de erros inatos 992
Estudos laboratoriais 993
Situações clínicas comuns 993
Manejo de emergências metabólicas 996
Triagem neonatal 996
Distúrbios do metabolismo de carboidratos 997
Doenças de armazenamento do glicogênio 997
Galactosemia 998
Intolerância hereditária à frutose 999
Distúrbios do metabolismo energético 999
Distúrbios do metabolismo de aminoácidos 1001
Distúrbios do ciclo da ureia 1001
Fenilcetonúria e hiperfenilalaninemias 1002
Tirosinemia hereditária 1004
Doença do xarope de bordo na urina (cetoacidúria de cadeia ramificada) 1004
Homocistinúria 1005
Hiperglicinemia não cetótica 1005
Acidemias orgânicas 1006
Acidemias propiônica e metilmalônica (hiperglicinemias cetóticas) 1006
Acidemia isovalérica 1008
Deficiência de carboxilase 1008
Acidemia glutárica tipo I 1009
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos e da carnitina 1009
Distúrbios da oxidação dos ácidos graxos 1009
Carnitina 1011
Distúrbios do metabolismo das purinas 1011
Doenças lisossômicas 1011
Doenças peroxissômicas 1015
Distúrbios congênitos da glicosilação 1016
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz e distúrbios da síntese do colesterol 1017
Distúrbios do metabolismo dos neurotransmissores 1017
Distúrbios da síntese de creatina 1018

35. Genética e dismorfologia 1020

Anne Chun-Hui Tsai, MD, MSc, David K. Manchester, MD, e Ellen R. Elias, MD

Fundamentos do diagnóstico genético 1020
Citogenética 1020
Genética molecular 1025
Princípios das doenças humanas hereditárias 1027
Herança mendeliana 1027
Herança multifatorial 1031
Herança não mendeliana 1031
História familiar e genealogia 1033
Dismorfologia e embriologia humana 1034
Mecanismos 1034
Dismorfologia clínica 1035
Distúrbios cromossômicos: número anormal 1037
Trissomias 1037
Anormalidades dos cromossomos sexuais 1038
Anormalidades cromossômicas: estrutura anormal 1039
Distúrbios de deleção cromossômica 1039
Distúrbios mendelianos 1040
Distúrbios autossômicos dominantes 1040
Distúrbios autossômicos recessivos 1043
Distúrbios ligados ao X 1044
Distúrbios não mendelianos 1045
Distúrbios de impressão genômica 1045
Distúrbios associados à antecipação 1045

Distúrbios mitocondriais 1046
Distúrbios de herança multifatorial 1047
Fenda labial e fenda palatina 1047
Defeitos do tubo neural 1048
Distúrbios comuns reconhecíveis de causas variáveis ou desconhecidas 1049
Avaliação genética da criança com deficiências do desenvolvimento 1050
Genética perinatal 1051
Teratógenos 1051
Reprodução assistida 1052
Diagnóstico pré-natal 1052

36. Doenças alérgicas 1054

Ronina A. Covar, MD, David M. Fleischer, MD, Mark Boguniewicz, MD

Asma 1054
Rinoconjuntivite alérgica 1068
Dermatite atópica 1072
Urticária e angioedema 1076
Anafilaxia 1078
Reações adversas a medicamentos e agentes biológicos 1081
Alergia alimentar 1085
Alergia a insetos 1087

37. Terapia antimicrobiana 1089

John W. Ogle, MD

Princípios da terapia antimicrobiana 1089
Testes de sensibilidade a antimicrobianos 1090
Alteração de dose e mensuração de níveis sanguíneos 1090
Uso de novos agentes antimicrobianos 1094
Agentes antimicrobianos profiláticos 1097
Escolhas de antimicrobianos empíricos iniciais para condições selecionadas 1099
Agentes antimicrobianos específicos 1101
Penicilinas 1101
Agentes glicopeptídeos 1101
Oxazolidinonas 1102
Quinupristina-dalfopristina 1102
Cefalosporinas 1102
Aztreonam 1103
Carbapenens 1103
Macrolídeos e azalídeos 1103
Clindamicina 1104
Sulfonamidas 1104
Tetraciclinas 1104
Aminoglicosídeos 1105
Fluoroquinolonas 1105
Metronidazol 1106
Daptomicina 1106

38. Infecções virais e por riquétsias 1107

Myron J. Levin, MD, e Adriana Weinberg, MD

Infecções virais 1107
Infecções respiratórias 1107
Vírus que causam o resfriado comum 1107
Infecções por adenovírus 1110
Influenza 1113
Parainfluenza (crupe) 1115
Doença por vírus sincicial respiratório 1116
Infecção por metapneumovírus humano 1117
Infecções por enterovírus 1118
Doença febril aguda 1118
Doenças do trato respiratório 1118
Exantemas (inclusive doença mão, pé e boca) 1119
Doenças do sistema nervoso central 1119
Infecções por herpes-vírus 1122
Infecções por herpes simples 1122
Varicela e herpes-zóster 1125
Roséola (exantema súbito) 1127
Infecções por citomegalovírus 1128
Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr) 1131
Infecções virais propagadas por insetos vetores 1133
Encefalite 1133
Dengue 1133
Febre de carrapatos do Colorado 1136
Outros exantemas virais importantes da infância 1137
Eritema infeccioso 1137
Sarampo 1138
Rubéola 1140
Infecções por outros vírus 1141
Síndrome cardiorrespiratória por hantavírus 1141
Caxumba 1142
Raiva 1143
Infecções por riquétsias 1144
Ehrlichiose humana 1145
Febre maculosa das montanhas rochosas 1146
Tifo endêmico (tifo murino) 1146
Febre Q 1147

39. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1148

Elizabeth J. McFarland, MD

Lactente com exposição perinatal ao HIV 1148
Infecção por HIV 1150

40. Infecções bacterianas e por espiroquetas 1159

John W. Ogle, MD, e Marsha S. Anderson, MD

Infecções bacterianas 1159
Infecções estreptocócicas do grupo A 1159
Infecções estreptocócicas do grupo B 1163
Infecções estreptocócicas por outros microrganismos que não grupo A ou B 1166
Infecções pneumocócicas 1167
Infecções estafilocócicas 1170
Infecções meningocócicas 1174
Infecções gonocócicas 1177
Botulismo 1180
Tétano 1182
Gangrena gasosa 1183
Difteria 1184
Infecções por enterobactérias 1186

Infecções por *Pseudomonas* 1188
Gastrenterite por *Salmonella* 1189
Febre tifoide e febre paratifoide 1191
Shiguelose (disenteria bacilar) 1193
Cólera 1194
Infecção por *Campylobacter* 1195
Tularemia 1196
Peste 1198
Infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B 1199
Pertussis (coqueluche) 1201
Listeriose 1203
Tuberculose 1204
Infecções por micobactérias não tuberculosas 1207
Infecção por *Legionella* 1209
Psitacose (ornitose) e infecção por *Chlamydia pneumoniae* 1210
Doença da arranhadura do gato 1211
Infecções por espiroquetas 1212
Sífilis 1212
Febre recorrente 1216
Leptospirose 1217
Doença de Lyme 1218

41. Infecções parasitárias e fúngicas 1221

Samuel R. Dominguez, MD, PhD, e Myron J. Levin, MD

Infecções parasitárias 1221
Infecções por protozoários 1225
Infecções sistêmicas 1225
Infecções gastrintestinais 1235
Tricomoníase 1240
Infecções por metazoários 1240
Infecções por nematoides 1240
Infecções por cestoides (fascíolas) 1245
Infecções por trematódeos 1248
Infecções fúngicas 1249
Blastomicose 1250
Candidíase 1251
Coccidioidomicose 1254
Criptococose 1256
Histoplasmose 1257
Esporotricose 1258
Infecções fúngicas oportunistas 1259
Infecção por *Pneumocystis jiroveci* 1261

42. Doenças sexualmente transmissíveis 1263

Daniel H. Reirden, MD, Eric J. Sigel, MD, e Ann-Christine Nyquist, MD, MSPH

Sexualidade na adolescência 1263
Fatores de risco 1264
Prevenção das doenças sexualmente transmissíveis 1264
Triagem para doenças sexualmente transmissíveis 1265
Sinais e sintomas 1265
Doenças sexualmente transmissíveis mais comuns responsivas à antibioticoterapia 1265
Infecção por *Chlamydia trachomatis* 1266
Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* 1266
Espectro de sinais e sintomas das doenças sexualmente transmissíveis 1272
Cervicite 1272
Doença inflamatória pélvica 1273
Uretrite 1274
Epididimite 1275
Proctite, proctocolite, enterite 1275
Corrimento vaginal 1276
Úlceras genitais 1278
Verrugas genitais e papilomavírus humano 1281
Outras infecções virais 1282
Infecções ectoparasitárias 1283

43. Medicina de viagem 1285

Suchitra Rao, MBBS, e Sarah K. Parker, MD

Introdução 1285
Preparando crianças e bebês para a viagem 1285
Vacinações — vacinas de rotina da infância modificadas para viagem 1287
Vacinações específicas para viagem 1288
Diarreia do viajante 1290
Profilaxia e prevenção da malária 1291
Visitas a amigos e familiares em áreas de alto risco 1292
HIV e doenças sexualmente transmissíveis 1292
Febre no indivíduo que retorna de viagem 1295

44. Líquidos, eletrólitos, distúrbios ácido-base e terapia 1299

Douglas M. Ford, MD

Regulação dos líquidos corporais, eletrólitos e tonicidade 1299
Equilíbrio ácido-base 1301
Controle hidreletrolítico 1301
Desidratação 1302
Hiponatremia 1304
Hipernatremia 1304
Distúrbios do potássio 1305
Distúrbios ácido-base 1306
Acidose metabólica 1306
Alcalose metabólica 1306
Acidose respiratória 1307
Alcalose respiratória 1307

45. Bioquímica e hematologia — valores de referência 1308

Georgette Siparsky, PhD, e Frank J. Accurso, MD

Desafios na determinação e na interpretação dos valores de referência pediátricos 1308
Orientação para o uso de dados em um estudo sobre limites de referência 1308
Computação estatística de valores de referência 1309
Por que os valores de referência variam 1310
Sensibilidade e especificidade 1311
Valores de referência pediátricos 1311

Índice 1319

O recém-nascido

1

Elizabeth H. Thilo, MD
Adam A. Rosenberg, MD

O período neonatal é definido como os primeiros 28 dias de vida. Na prática, entretanto, bebês doentes, ou muito imaturos, podem necessitar de assistência neonatal por muitos meses. Há três níveis de cuidados neonatais. O Nível I refere-se aos cuidados básicos de recém-nascidos sadios, ressuscitação neonatal e estabilização pré-transporte. O Nível II é alusivo ao cuidado neonatal especializado de recém-nascidos prematuros maiores que 1.500 g, ou com mais de 32 semanas de gestação. O Nível III é a assistência subespecializada de complexidade mais alta, variando de IIIA a IIID, com base no tamanho e na idade gestacional do recém-nascido e na disponibilidade de cirurgia geral, de cirurgia cardíaca e de oxigenação por membrana extracorpórea. A assistência Nível III frequentemente está disponível em um centro perinatal, compreendendo cuidados críticos e transporte para a mãe e o feto de alto risco, assim como para o neonato.

ANAMNESE NEONATAL

A história do recém-nascido tem três componentes principais: (1) história clínica genética materna e paterna, (2) história obstétrica materna pregressa e (3) história atual pré-parto e intraparto.

A história clínica materna inclui condições clínicas crônicas, medicamentos utilizados durante a gravidez, hábitos dietéticos incomuns, história de tabagismo, exposição ocupacional a produtos químicos ou a infecções de risco potencial para o feto e qualquer história social que possa aumentar o risco para problemas parentais e maus-tratos da criança. Doenças familiares e uma história de anomalias congênitas com implicações genéticas devem ser pesquisadas. A história obstétrica pregressa inclui idade materna, história gestacional, paridade, grupo sanguíneo e desfechos das gestações anteriores. A história obstétrica atual compreende os resultados de procedimentos durante a presente gravidez, como ultrassonografia, amniocentese, testes de triagem (anticorpos contra rubéola, antígeno de superfície da hepatite B, triagem sérica quádrupla para distúrbios genéticos, HIV [vírus da imunodeficiência humana]) e testes antenatais de bem-estar fetal (p. ex., perfis biofísicos, testes sem estresse, ou avaliação por Doppler de padrões de fluxo sanguíneo fetal). Devem ser documentadas as complicações maternas relacionadas com a gravidez, como infecção do trato urinário, hipertensão induzida pela gravidez, eclâmpsia, diabetes gestacional, sangramento vaginal e trabalho de parto prematuro. Eventos periparto significativos incluem duração da ruptura de membranas, febre materna, sofrimento fetal, líquido amniótico tinto de mecônio, tipo de parto (vaginal ou cesariano), anestesia e analgesia usadas, motivo para o parto operatório ou fórceps, condição do lactente ao nascer, medidas de ressuscitação e índices de Apgar.

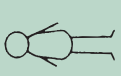
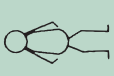
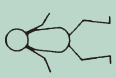
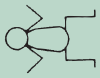
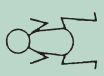
AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DA IDADE GESTACIONAL

É importante saber a idade gestacional do neonato, porque comportamento normal e possíveis problemas médicos podem ser previstos com base nessa informação. A data da última menstruação (DUM) é o melhor indicador da idade gestacional, se ela for conhecida e se as menstruações forem regulares. A ultrassonografia fetal fornece informações adicionais. As características físicas pós-natais e o desenvolvimento neurológico também são pistas da idade gestacional. O Quadro 1-1 lista os critérios físicos e neurológicos de maturidade usados para estimar a idade gestacional pelo método de Ballard. A soma das notas atribuídas a cada sinal físico e neuromuscular neonatal gera um escore correspondente à idade gestacional.

O desaparecimento da cápsula vascular anterior do cristalino também é útil na determinação da idade gestacional. Até 27-28 semanas de gestação, a cápsula do cristalino é coberta por vasos; por volta de 34 semanas, este plexo vascular está completamente atrofiado. O comprimento do pé, do calcanhar à ponta do pododáctilo mais longo, também se correlaciona com a idade gestacional em lactentes com crescimento apropriado. O pé mede 4,5 cm na 25ª semana de gestação e aumenta 0,25 cm/semana até o termo.

Se o exame físico indicar uma idade gestacional dentro de uma faixa de duas semanas em relação àquela prevista pelas datas obstétricas, a idade gestacional é conforme o determinado pela data obstétrica. O peso ao nascer e a idade gestacional são representados graficamente em curvas padronizadas de crescimento (Figura 1-1), para determinar se o peso ao nascer é apropriado para

Quadro 1-1 Nova escala de Ballard para avaliação da maturidade fetal de lactentes recém-nascidos[a]

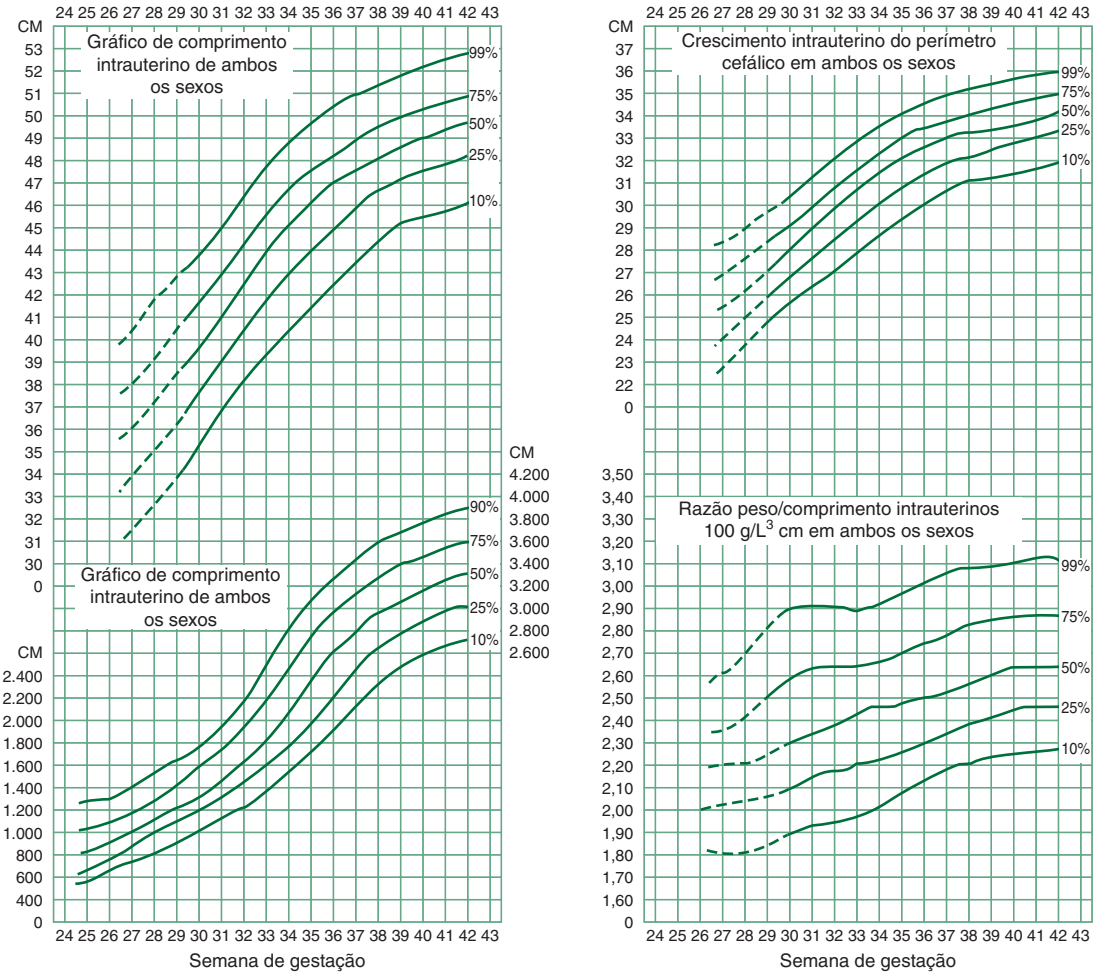
Maturidade neuromuscular								
Sinal de maturidade neuromuscular	**Nota**							**Registre a nota aqui**
	–1	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
Postura								
Angulação de punho (Janela quadrada)	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°		
Recuo do braço		 180°	 140° a 180°	 110° a 140°	 90° a 110°	 <90°		
Ângulo poplíteo	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°	
Sinal do xale ou cachecol								
Calcanhar-orelha								
							Escore de maturidade neuromuscular total	

Maturidade física								
Sinal de maturidade física	**Nota**							**Registre a nota aqui**
	–1	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
Pele	Pegajosa, friável, transparente	Gelatinosa, vermelha, translúcida	Lisa, rósea, veias visíveis	Descamação superficial e/ou exantema; poucas veias	Áreas pálidas, com rachaduras; raras veias	Apergaminhada, com sulcos profundos; sem vasos	Coriácea, com sulcos, enrugada	
Lanugo	Nenhum	Esparso	Abundante	Afinando	Áreas de calvície	Maioria calva		
Superfície plantar	Calcanhar artelho 40-50 mm: –1 < 40 mm: –2	> 50 mm: nenhuma prega	Marcas vermelhas fracas	Prega transversal anterior apenas	Pregas nos 2/3 anteriores	Pregas por toda a planta do pé		
Mamilo	Imperceptível	Quase imperceptível	Aréola plana; nenhum broto	Aréola pontilhada; broto de 1-2 mm	Aréola elevada; broto de 3-4 mm	Aréola cheia; broto de 5-10 mm		
Olho/orelha	Pálpebras fusionadas frouxamente: –1 apertadamente: –2	Pálpebras abertas; pina plana; hélices dobradas	Pina levemente encurvada; macia; recuo lento	Pina bem encurvada; recuo macio, mas rápido	Pina formada e recuo firme, instantâneo	Cartilagem espessa; orelha rígida		
Genitália (masculina)	Bolsa escrotal plana, lisa	Bolsa escrotal vazia; pregas fracas	Testículos no canal superior; raras pregas	Testículos descendo; poucas pregas	Testículos descidos; pregas evidentes	Testículos pendulares; pregas profundas		
Genitália (feminina)	Clitóris proeminente e lábios planos	Clitóris proeminente e pequenos lábios diminutos	Clitóris proeminente e pequenos lábios maiores	Grandes e pequenos lábios igualmente proeminentes	Grandes lábios maiores; pequenos lábios diminutos	Grandes lábios recobrem clitóris e pequenos lábios		
							Escore de maturidade física total	

Maturidade	Nota	–10	–5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Escala	Semanas	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

[a]Ver texto para uma descrição do exame clínico da idade gestacional.

Reproduzido, com permissão, de Ballard JL et al.: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417.



▲ **Figura 1-1** Curvas de crescimento intrauterino para peso, comprimento e perímetro cefálico para gestações não gemelares no Colorado. (Reproduzida, com permissão, de Lubchenco LO et al.: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37:403.)

a idade gestacional (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG, também conhecido como retardo do crescimento intrauterino, ou RCIU), ou grande para a idade gestacional (GIG). O peso ao nascer para a idade gestacional, em neonatos normais, varia com a raça, a nutrição materna, o acesso à assistência obstétrica e por fatores ambientais, como altitude, fumo e uso de drogas ou álcool. Sempre que possível, devem ser usados padrões de peso do recém-nascido e de idade gestacional com base em dados locais ou regionais. O peso ao nascer correlacionado à idade gestacional é uma ferramenta de triagem que deve ser suplementada por dados clínicos, quando se considera um diagnóstico de RCIU ou de crescimento fetal excessivo. Tais dados incluem o exame físico do lactente e outros fatores, como tamanho dos pais e peso ao nascer/idade gestacional dos irmãos.

Uma distinção importante, particularmente em lactentes PIG, é se um distúrbio do crescimento é simétrico (peso, comprimento e circunferência occipitofrontal [COF] todos ≤10%) ou assimétrico (somente o peso ≤10%). O retardo de crescimento assimétrico implica um problema tardio na gravidez, tal como hipertensão induzida pela gravidez ou insuficiência placentária. O retardo do crescimento simétrico pressupõe um evento do início da gravidez: anormalidade cromossômica, uso de drogas ou de álcool ou infecções virais congênitas. Em geral, a perspectiva para crescimento e desenvolvimento normais é melhor para os lactentes com retardo do crescimento assimétrico, cujo crescimento cerebral intrauterino tenha sido poupado (Quadro 1-2).

O fato de que lactentes PIG têm menos problemas (como síndrome da distrição respiratória) do que lactentes AIG do mesmo peso ao nascer, mas idade gestacional mais baixa, tem levado ao conceito errôneo de que os infantes PIG têm maturação acelerada. Os lactentes PIG, quando comparados com lactentes AIG da mesma idade gestacional, na verdade, têm taxas de morbidade e mortalidade aumentadas.

Quadro 1-2 Causas de variações do tamanho neonatal em relação à idade gestacional

Lactentes grandes para a idade gestacional
- Recém-nascido de mãe diabética

Lactentes pequenos para a idade gestacional

Assimétricos
- Insuficiência placentária secundária à hipertensão induzida pela gravidez, ou outra doença vascular materna
- Idade materna > 35 a
- Ganho de peso insuficiente durante a gravidez
- Gestação múltipla

Simétricos
- Abuso materno de substâncias
  - Narcóticos
  - Cocaína
  - Álcool
- Anormalidades cromossômicas
- Infecção viral intrauterina (p. ex., citomegalovírus)

O conhecimento do peso ao nascer em relação à idade gestacional possibilita a previsão de alguns problemas neonatais. Os neonatos GIG têm risco de trauma durante o parto; os neonatos GIG de mães diabéticas também estão em risco de hipoglicemia, policitemia, anomalias congênitas, miocardiopatia, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Levels of neonatal care. Pediatrics 2004;114:1341 [PMID: 15520119].

Leviton A et al.: The wealth of information conveyed by gestational age. J Pediatr 2005;146:123 [PMID: 15644836].

Rosenberg A: The IUGR newborn. Semin Perinatol 2008;32:219 [PMID: 18482625].

EXAME AO NASCIMENTO

A extensão do exame físico do recém-nascido depende das condições do RN e do contexto em que é realizado o exame. O exame na sala de parto consiste principalmente na observação mais a ausculta do tórax e na inspeção para anomalias congênitas e trauma durante o parto. Anomalias congênitas significativas ocorrem em 1,5% dos nascidos vivos e são responsáveis por 20-25% das mortes perinatais e neonatais. Visto que as crianças sofrem estresse físico durante o parto, o exame na sala de parto não deve ser extenso. O índice de Apgar (Quadro 1-3) deve ser registrado com um e cinco minutos de idade. Em lactentes gravemente deprimidos, um índice de Apgar aos dez minutos também deve ser registrado. Embora os índices de Apgar de um e de cinco minutos quase não tenham valor preditivo para o desfecho no longo prazo, os escores seriados fornecem uma descrição útil da gravidade da depressão perinatal e da resposta aos esforços de reanimação.

A cor da pele é um indicador de débito cardíaco, em razão do fluxo sanguíneo normalmente alto para a pele. O estresse desencadeia uma resposta catecolarinérgica que redireciona o débito cardíaco da pele para os órgãos internos, a fim de preservar o aporte de oxigênio a órgãos mais críticos. Assim, cianose e palidez são dois sinais de inadequação da oxigenação da pele e do débito cardíaco.

O exame do sistema esquelético na sala de parto serve para detectar anomalias congênitas óbvias e identificar tocotraumatismos, particularmente em neonatos GIG, ou naqueles nascidos depois de um segundo estágio protraído do trabalho de parto, onde se pode encontrar uma fratura de clavícula ou de úmero.

Deve-se determinar o número de vasos presentes no cordão umbilical. Normalmente, há duas artérias e uma veia. Em 1% dos partos (5-6% dos partos gemelares), o cordão só tem uma artéria e uma veia. Esta menor anomalia aumenta discretamente o risco de defeitos associados. A placenta deve ser examinada no momento do parto. Placentas pequenas são sempre associadas a neonatos pequenos. O exame da placenta inclui identificação de membranas e vasos (particularmente em gestações múltiplas),

Quadro 1-3 Avaliação do bebê ao nascimento — índice de Apgar[a]

	Escore		
	0	1	2
Frequência cardíaca	Ausente	Lenta (< 100)	> 100
Esforço respiratório	Ausente	Lento, irregular	Bom, chorando
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão das extremidades	Movimentação ativa
Resposta a cateter na narina[b]	Sem resposta	Careta	Tosse ou espirro
Cor	Azul ou pálida	Corpo rosado; extremidades azuladas	Completamente rosado

© 1958 American Medical Association.

[a]Um minuto e 5 minutos depois do nascimento completo da criança (não considerando o cordão e a placenta), os seguintes sinais objetivos devem ser observados e registrados.

[b]Testada depois da limpeza da orofaringe.

Reproduzido, com permissão, de Apgar V et al.: Evaluation of the newborn infant — Second report. *JAMA* 1958;168:1985.

assim como de infartos ou coágulos (descolamento prematuro da placenta) na face materna da placenta.

EXAME NO BERÇÁRIO

O propósito do exame do recém-nascido é identificar distúrbios, ou anomalias, que possam ter impacto sobre o bem-estar do bebê, avaliando se existem quaisquer condições agudas, ou dificuldades na transição da vida intrauterina para a extrauterina. O examinador deve ter as mãos aquecidas e empregar uma abordagem delicada. Começar com a inspeção, depois a ausculta do tórax e, em seguida, a palpação do abdome. O exame dos olhos, das orelhas, da garganta e dos quadris deve ser feito por último, pois estas manobras são as que mais perturbam o neonato. A frequência cardíaca deve variar de 120-160 bpm, e a frequência respiratória, de 30-60 mpm. A tensão sanguínea sistólica no primeiro dia varia de 50-70 mmHg e aumenta de forma constante durante a primeira semana. A pressão arterial é influenciada de modo mais significativo por asfixia perinatal e ventilação mecânica do que pela idade gestacional. Uma frequência cardíaca irregular, geralmente causada por extrassístoles atriais, é comum, benigna e, normalmente, resolve-se nos primeiros dias de vida.

Aproximadamente 15-20% dos neonatos sadios têm uma anomalia menor (uma variante comum que não teria impacto sobre o bem-estar do bebê; p. ex., linha simiesca unilateral, ou artéria umbilical única). Aqueles que apresentam uma anomalia menor têm um risco de 3% de apresentar uma anomalia maior associada. Aproximadamente 0,8% dos recém-nascidos têm duas anomalias menores, e 0,5% têm três ou mais, com um risco de 10 e 20%, respectivamente, também terem uma malformação importante. Outras anomalias menores comuns, que não requerem investigação especial em neonatos sadios, incluem fístulas pré-auriculares, um pertuito sacral isolado sem outra anormalidade cutânea em uma distância de até 2,5 cm em relação ao ânus, uma dobra palmar transversal única e três ou menos manchas cor de café com leite, em um bebê branco, ou cinco ou menos, em um lactente afroamericano.

Pele

Observar a presença de equimoses, petéquias (comuns na parte do corpo de apresentação no parto), coloração por mecônio e icterícia. A icterícia visível nas primeiras 24 h nunca é normal e geralmente indica ou um processo hemolítico, ou hepatite congênita, qualquer um deles requerendo avaliação adicional. A cianose periférica comumente está presente quando as extremidades estão frias, ou o neonato está com policitemia. A cianose generalizada requer avaliação imediata. A palidez pode ser causada por perda de sangue aguda ou crônica, ou por acidose. Em lactentes de pele escura, palidez e cianose devem ser avaliadas nos lábios, na boca e nos leitos das unhas. A pletora sugere policitemia. Notar a presença de *vernix caseosa* (um material esbranquiçado, gorduroso, cobrindo o corpo, que diminui à medida que o termo da gravidez se aproxima) e de lanugo (o cabelo fino que cobre a pele do neonato prematuro). Pele seca, com rachaduras e descamação das camadas superficiais, é comum em recém-nascidos pós-maduros. Edema pode ser generalizado (hidropsia) ou localizado (p. ex., no dorso dos pés, na síndrome de Turner). Verificar sinais congênitos, como hemangiomas capilares (*occiput* inferior, pálpebras e fronte) e manchas mongólicas (pigmentação negro-azulada no dorso e nas nádegas). Há muitas erupções cutâneas benignas, como mílio, miliária, eritema tóxico e melanose pustulosa, que estão presentes no período neonatal. Ver o Capítulo 14 para uma descrição profunda destas condições.

Cabeça

Pesquisar cefalematoma (um edema sobre um ou ambos os ossos parietais que é contido dentro de linhas de sutura) e *caput succedaneum* (edema do couro cabeludo na parte de apresentação ao parto, o qual atravessa linhas de sutura). Hemorragias subgáleas (abaixo do couro cabeludo) são incomuns, mas podem causar perda de sangue extensa para dentro deste grande espaço potencial, com choque hipovolêmico. Fraturas de crânio podem ser lineares ou deprimidas, podendo estar associadas a cefalematoma. Verificar a presença e o tamanho das fontanelas. A fontanela anterior varia de 1-4 cm em qualquer direção; a fontanela posterior deve ter menos de 1 cm. Uma terceira fontanela é um defeito ósseo ao longo da sutura sagital nos ossos parietais e pode ser vista em síndromes, como a trissomia do 21. As suturas podem ser livremente móveis, mas podem ser cavalgadas logo depois do nascimento. Craniossinostose, uma sutura prematuramente fusionada causando um formato craniano anormal, é mais facilmente diagnosticada poucos dias ou mais depois do nascimento.

Face

Fácies peculiar pode estar associada a síndrome específica. Equimoses por tocotraumatismo (especialmente com a apresentação de face) e aplicação de fórceps devem ser identificadas. A apresentação de face pode causar edema de partes moles em volta do nariz e da boca e deformação facial significante. A paralisia do nervo facial é mais óbvia durante o choro; o lado não afetado da boca se move normalmente, formando um sorriso assimétrico.

Olhos

Hemorragias subconjuntivais são um resultado frequente de tocotraumatismo. Menos comumente, uma laceração da córnea (apresentando-se como uma córnea turva) ou um hifema (um extravasamento de sangue na câmara anterior do olho), podem ocorrer. Em tais casos, está indicada uma avaliação oftalmológica. Os movimentos extraoculares devem ser avaliados. Movimentos descoordenados ocasionais do olho são comuns; porém, movimentos irregulares persistentes são anormais. A íris deve ser inspecionada em busca de anormalidades, como manchas de Brushfield (trissomia do 21) e colobomas. O reflexo vermelho retiniano deve estar presente e ser simétrico. Manchas escuras, reflexo vermelho embotado unilateral, reflexo ausente ou um reflexo branco requerem avaliação oftalmológica. A leucocoria pode ser causada por glaucoma (córnea turva), catarata ou tumor (retinoblastoma). Neonatos com suspeita ou confirmação de infecção viral congênita devem ser submetidos a um exame fundoscópico, com pupilas dilatadas, para pesquisa de coriorretinite.

Nariz

Examinar o nariz quanto ao tamanho e à forma. A compressão intrauterina pode causar deformidades. Visto que os lactentes

com menos de 1 mês são respiradores nasais obrigatórios, qualquer obstrução nasal (p. ex., atresia ou estenose bilateral de coanas) pode causar sofrimento respiratório. A atresia unilateral de coana pode ser diagnosticada pela oclusão de cada narina, embora a permeabilidade seja mais bem verificada segurando-se uma superfície metálica fria (p. ex., uma tesoura resfriada) sob o nariz e observando-se a condensação sobre o metal a partir de ambas as narinas. Uma secreção nasal purulenta ao nascer é sugestiva de sífilis congênita.

Orelhas

Orelhas malformadas ou mal posicionadas (com implantação baixa ou rotação posterior) frequentemente estão associadas a outras anomalias congênitas. As membranas timpânicas devem ser visualizadas. Fístulas e apêndices pré-auriculares são pequenas variantes comuns que podem estar associadas à perda de audição.

Boca

Pérolas epiteliais (de Epstein) são cistos de retenção ao longo das margens da gengiva e na junção dos palatos duro e mole. Dentes natais podem estar presentes e, algumas vezes, devem ser removidos para prevenir sua aspiração. Verificar a integridade e forma do palato. Uma mandíbula e língua pequenas com fenda palatina são vistas na síndrome de Pierre Robin e podem se apresentar como dificuldade respiratória, pois a língua obstrui a via respiratória; nesses casos, a posição em decúbito ventral pode ser benéfica. Uma língua proeminente pode ser vista na trissomia do 21 e na síndrome de Beckwith-Wiedemann. Secreções orais excessivas sugerem atresia esofágica ou um distúrbio da deglutição.

Pescoço

Pele redundante no pescoço, ou pescoço alado, com uma linha posterior de implantação dos cabelos baixa, é vista na síndrome de Turner. Tratos sinusais cervicais podem ser vistos como resquícios de fendas branquiais. Pesquisar a presença de massas: na linha média (tireoide), anterior ao esterocleidomastóideo (cistos de fenda branquial), dentro do esterocleidomastóideo (hematoma e torcicolo) e posterior ao esterocleidomastóideo (higroma cístico).

Tórax e pulmões

Pesquisar fratura de clavículas (crepitação, equimoses e dor à palpação). Um aumento do diâmetro anteroposterior (tórax em barril) pode ser visto nas síndromes de aspiração. Verificar a entrada de ar bilateralmente e a posição do mediastino e das bulhas cardíacas. Murmúrio vesicular diminuído, com dificuldade respiratória e um deslocamento das bulhas cardíacas sugerem pneumotórax (hipertensivo), ou uma lesão expansiva espaço (p. ex., hérnia diafragmática). O pneumomediastino causa abafamento de bulhas cardíacas. Gemidos expiratórios e diminuição da entrada de ar são observados na doença da membrana hialina. Estertores crepitantes não têm significado clínico nesta idade.

Coração

Sopros cardíacos são comuns nas primeiras horas e, com maior frequência, são benignos; inversamente, a miocardiopatia congênita grave pode estar presente no recém-nascido sem sopro algum. As duas apresentações mais comuns de miocardiopatia no recém-nascido são (1) cianose e (2) insuficiência cardíaca congestiva com anormalidades de pulsos e da perfusão. No coração esquerdo hipoplásico e na estenose aórtica crítica, os pulsos estão totalmente diminuídos. Na coarctação da aorta e na interrupção do arco aórtico, os pulsos estão diminuídos nas extremidades inferiores. O exame do coração do recém-nascido é descrito em detalhes no Capítulo 19.

Abdome

Pesquisar dor à palpação, distensão e ruídos intestinais. Se poli-hidrâmnio estava presente, ou se são observadas secreções orais excessivas, introduzir uma sonda flexível no estômago, a fim de afastar atresia esofágica. A maioria das massas abdominais no lactente recém-nascido está associada a distúrbios renais (p. ex., rim policístico ou displásico e hidronefrose). Quando o abdome está relaxado, rins normais podem ser palpados, mas não são proeminentes. Um abdome acentuadamente escafoide associado à presença de sofrimento respiratório é sugestivo de hérnia diafragmática. A ausência de musculatura abdominal (síndrome do abdome em ameixa seca [*prune belly*]) pode ocorrer em associação com anormalidades renais. O fígado e o baço são superficiais no neonato e podem ser sentidos por meio de palpação superficial. Uma bexiga distendida pode ser vista, bem como palpada, acima da sínfise pubiana.

Genitália e ânus

A genitália masculina e a feminina mostram características de acordo com a idade gestacional (ver Quadro 1-1). No neonato feminino, durante os primeiros dias, um corrimento vaginal esbranquiçado, com ou sem sangue, é normal. Verificar a permeabilidade e a localização do ânus.

Esqueleto

Verificar anomalias óbvias, como ausência de um osso, pés tortos, sindactilia óssea ou cutânea e polidactilia. Pesquisar luxação do quadril, tentando deslocar o fêmur posteriormente e depois abduzindo as pernas para recolocar o fêmur (ver Capítulo 24). Procurar fraturas de extremidades e paralisias (especialmente lesões do plexo braquial). Buscar evidências de deformidades espinais (p. ex., escoliose, cistos, fístulas, mielomeningocele). A artrogripose (contraturas múltiplas das articulações) resulta de limitação crônica dos movimentos *in utero*, que pode ser consequência de redução do líquido amniótico ou de doença neuromuscular congênita.

Exame neurológico

Os recém-nascidos normais têm reflexos que facilitam a sobrevivência (p. ex., reflexos de busca e sucção) e as capacidades sensoriais (p. ex., audição e olfato), que lhes possibilitam reconhecer suas mães dentro de poucas semanas do nascimento. Embora a retina seja bem desenvolvida ao nascer, a acuidade visual é pobre (20/400) em razão de um cristalino relativamente imóvel. A acuidade visual melhora rapidamente durante os primeiros seis meses, com fixação e acompanhamento, tornando-se bem desenvolvida aos dois meses de idade.

Observar o tônus em repouso do recém-nascido. Os recém-nascidos normais a termo devem exibir flexão das extremidades superiores e inferiores e movimentos espontâneos simétricos. A extensão das extremidades deve resultar em recuo espontâneo à posição fletida. Avaliar o caráter do choro; um choro de timbre agudo, com ou sem hipotonia, pode indicar doença do sistema nervoso central (SNC), tal como hemorragia ou infecção, um distúrbio neuromuscular congênito, ou doença sistêmica. Verificar os seguintes reflexos neonatais:

1. Reflexo de sucção: O recém-nascido suga em resposta a um mamilo na boca; observado em torno das 14 semanas de gestação.
2. Reflexo de busca: A cabeça se volta para o lado de um estímulo facial; presente em torno de 28 semanas de gestação.
3. Resposta à tração: O neonato é puxado pelos braços a uma posição de sentado. Inicialmente, a cabeça cai para trás, depois, com flexão ativa, vem brevemente para a linha média, antes de cair para frente.
4. Preensão palmar: Evidente com a colocação do dedo do examinador na palma da mão do recém-nascido; desenvolve-se ao redor das 28 semanas de gestação e desaparece pela idade de 4 meses.
5. Reflexos tendinosos profundos: Alguns poucos batimentos de clônus do tornozelo e um reflexo de Babinski em extensão podem ser normais.
6. Reflexo de Moro (sobressalto): Segurar o neonato em posição supina com apoio da cabeça. Deixar a cabeça cair 1-2 cm subitamente. Os braços se abduzirão no ombro e se estenderão no cotovelo, com extensão dos dedos. Uma adução com flexão se seguirá. Este reflexo se desenvolve em torno das 28 semanas de gestação (incompleto) e desaparece pela idade de 3 meses.
7. Reflexo tônico do pescoço: Girar a cabeça do neonato para um lado; o braço e a perna daquele lado se estenderão enquanto o braço e a perna opostos fletirão ("posição de esgrima"). Este reflexo desaparece pela idade de 8 meses.

Bishara N, Clericuzio CL: Common dysmorphic syndromes in the NICU. NeoReviews 2008;9:e29–e38.

CUIDADO DO NEONATO SADIO

A responsabilidade primária do berçário Nível I é o cuidado ao neonato sadio — promover o vínculo mãe-filho, estabelecer a alimentação e ensinar o básico nos cuidados com o recém-nascido. A equipe deve monitorar o neonato para sinais e sintomas de doença, inclusive instabilidade da temperatura, mudanças nos padrões de atividade, recusa alimentar, palidez, cianose, icterícia precoce ou excessiva, taquipneia, dificuldade respiratória, retardo (além de 24 h) da primeira evacuação ou micção e vômitos biliosos. Várias medidas preventivas são rotineiras no berçário de recém-nascidos normais.

Unguento de eritromicina profilático é aplicado aos olhos dentro de uma hora do nascimento, para prevenir oftalmia gonocócica. Vitamina K (1 mg) é administrada por via intramuscular ou subcutânea dentro de quatro horas do nascimento, para prevenir a doença hemorrágica do recém-nascido.

Todos os neonatos devem receber a vacina da hepatite B. Tanto a vacina da hepatite B como a globulina imune da hepatite B (HBIG) são administradas, se a mãe for positiva para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Se o estado materno quanto a HBsAg for desconhecido, a vacina deve ser dada, o sangue materno deve ser testado para HBsAg e HBIG deve ser administrada ao neonato antes de 7 dias de idade, se o teste for positivo.

O sangue do cordão é coletado de todos os neonatos ao nascer e usado para tipagem sanguínea e teste de Coombs, se a mãe for tipo O ou Rh negativo. Nem todos os berçários fazem o teste de Coombs para bebês nascidos de mães tipo O, pois ele não é preditivo da gravidade da icterícia.

Um teste rápido de glicose deve ser realizado em lactentes com risco de hipoglicemia (neonatos de mães diabéticas, prematuros, PIG, GIG ou com sofrimento). Valores abaixo de 45 mg/dL devem ser confirmados por teste de glicemia em laboratório e tratados. O hematócrito deve ser mensurado na idade de 3-6 h em neonatos com risco de, ou naqueles que tenham sintomas de, policitemia ou anemia.

As triagens genéticas neonatais (para erros inatos do metabolismo, como fenilcetonúria [PKU], galactosemia, anemia falciforme, hipotireoidismo e fibrose cística) são realizadas antes da alta, depois de 24-48 h de idade, se possível. Em muitos Estados, é necessária uma repetição do teste aos 8-14 dias de idade, porque o teste de PKU pode ser falso-negativo quando obtido antes de 48 h de idade. Nem todas as triagens estaduais obrigatórias incluem o mesmo painel de doenças. A adição mais recente em alguns Estados é uma triagem para hiperplasia suprarrenal congênita.* Em neonatos com hospitalização pós-parto prolongada, a triagem genética deve ser realizada com uma semana de idade. Além da triagem estadual obrigatória, alguns centros oferecem triagem neonatal expandida por espectrometria de massas em *tandem* para pesquisar outros erros inatos, como defeitos de oxidação de ácidos graxos, ou distúrbios de aminoácidos e ácidos orgânicos.

Rotineiramente, os neonatos devem ser posicionados em decúbito dorsal, para minimizar o risco da síndrome de morte súbita de lactente (SMS). O decúbito ventral é contraindicado, a menos que haja razões clínicas que exijam essa posição. O compartilhamento da cama com adultos e o decúbito ventral estão associados a risco aumentado de SMS.

ALIMENTAÇÃO DO NEONATO SADIO

Um neonato está pronto para alimentação se estiver (1) alerta e vigoroso(a), (2) não apresentar distensão abdominal, (3) tiver ruídos intestinais normais e (4) tiver um choro de fome normal. Estes sinais normalmente ocorrem dentro de seis horas após o nascimento, mas o sofrimento fetal ou parto traumático podem retardar este momento. Deve ser permitido que o recém-nascido a termo sadio se alimente a cada 2-5 h, por livre demanda. O primeiro aleitamento ao seio pode ocorrer na sala de parto. Para os neonatos alimentados com fórmula láctea, a primeira alimentação geralmente ocorre por volta das três horas de vida. O volume da alimentação geralmente aumenta de 15-30 mL por mamada,

*N. de T. Estas informações se referem a Estados americanos. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) contempla quatro doenças: hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, anemia falciforme e fibrose cística.

inicialmente, para 45-60 mL por mamada, no terceiro dia. Por volta do terceiro dia, o recém-nascido a termo médio toma cerca de 100 mL/kg/dia de leite.

Uma grande variedade de fórmulas lácteas para recém-nascidos satisfaz as necessidades nutricionais da maioria dos neonatos. O leite materno é o padrão no qual as fórmulas se baseiam (ver Capítulo 10). Apesar das baixas concentrações de várias vitaminas e minerais no leite materno, a biodisponibilidade é alta. Todos os nutrientes necessários, vitaminas, minerais e água são providos pelo leite humano para os primeiros seis meses de vida, exceto vitamina K (1 mg IM é administrado ao nascer), vitamina D (400 UI/dia para todos os neonatos, começando pouco depois do nascimento) e vitamina B_{12} (0,3-0,5 mg/dia, se a mãe é uma vegetariana estrita (vegan) e não toma suplementação de B_{12}). Outras vantagens do leite materno incluem (1) fatores imunes, antimicrobianos e anti-inflamatórios, como imunoglobulina A (IgA) e componentes celulares, proteicos e enzimáticos que diminuem a incidência de infecções respiratórias superiores e gastrintestinais (GI); (2) possível diminuição da frequência e gravidade do eczema e da asma na infância; (3) melhor vínculo mãe-bebê; e (4) melhor resultado do desenvolvimento neurológico.

Embora cerca de 70% das mães nos EUA comecem a amamentar, somente 33% continuam a fazê-lo aos 6 meses. As práticas hospitalares que facilitam o início bem-sucedido do aleitamento materno incluem alojamento conjunto, amamentação por livre demanda e evitação de fórmula suplementar desnecessária. A equipe do berçário deve estar treinada para reconhecer problemas associados à alimentação ao seio e propiciar ajuda e apoio para as mães no hospital. Um profissional experiente deve observar e assistir em várias alimentações, para documentar uma boa pegada. A boa pegada é importante na prevenção de problemas comuns, como mamilos doloridos, lactentes insatisfeitos, mamas ingurgitadas, baixo suprimento de leite e hiperbilirrubinemia.

O Quadro 1-4 apresenta diretrizes que podem ser usadas pela mãe lactante e pelo prestador de assistência à saúde para avaliarem o sucesso do aleitamento materno.

Kaye CI, Committee on Genetics: Introduction to the newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006;118:1304. [PMID: 16960984].

Kaye CI, Committee on Genetics: Newborn screening fact sheets. Pediatrics 2006;118:e934 [PMID: 16950973].

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 2009;361:795 [PMID: 19692691].

Ostrea EM et al.: Drugs that affect the fetus and newborn via the placenta or breast milk. Pediatr Clin North Am 2004;51:539 [PMID: 15157585].

Wagner CL,Greer FR, Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142. [PMID: 18977996].

ALTA PRECOCE DO LACTENTE RECÉM-NASCIDO

A alta às 24-36 h de idade é segura e apropriada para alguns recém-nascidos, se não houver contraindicações (Quadro 1-5) e se for assegurada uma visita de acompanhamento dentro de 48 h. A maioria dos neonatos com distúrbios cardíacos, respiratórios, ou infecciosos é identificada nas primeiras 12 h de vida. A exceção pode ser o neonato tratado intraparto com profilaxia antibiótica para colonização ou infecção materna por estreptococos grupo B (EGB). Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a American Academy of Pediatrics (AAP) recomendam que tais recém-nascidos sejam observados no hospital por 48 h, em razão da possibilidade de "tratamento parcial" e início retardado de infecção sintomática. Antibióticos maternos durante o trabalho de parto não mudam o tipo nem o tempo dos sintomas relacionados com infecção por EGB em neonatos a termo. Assim, a observação no hospital além de 24 h pode não ser necessária para o neonato a termo assintomático que recebeu quimioprofilaxia intraparto. Outros problemas, como icterícia e dificuldades no aleitamento materno, tipicamente ocorrem depois de 48 h e podem, em geral, ser manejados em base ambulatorial.

A AAP recomenda uma visita domiciliar de acompanhamento dentro de 48 h para todos os recém-nascidos com alta antes de 72 h de idade. Neonatos que são pequenos ou levemente prematuros — especialmente se alimentados ao seio — estão em risco especial de ingestão inadequada. Recomendações sugeridas para a anamnese e exame físico de acompanhamento são apresentadas no Quadro 1-6. O momento ideal para a alta deve ser determinado em cada caso, com base em fatores clínicos, sociais e financeiros.

CIRCUNCISÃO

A circuncisão é um procedimento eletivo a ser realizado somente em recém-nacidos sadios, estáveis. O procedimento tem benefícios clínicos, inclusive prevenção de fimose, parafimose, balanopostite e infecção do trato urinário. Benefícios mais tardios importantes da circuncisão incluem incidência diminuída de câncer peniano, incidência diminuída de doenças sexualmente transmitidas (inclusive HIV) e diminuição da incidência de câncer do colo do útero em parceiras sexuais. A maioria das decisões parentais relativas à circuncisão é de natureza religiosa e social, e não clínica. Os riscos da circuncisão incluem infecção local, sangramento, remoção excessiva de pele e lesão uretral. A incidência combinada de complicações é menor que 1%. Anestesia local por bloqueio dorsal do nervo peniano, ou bloqueio em anel circunferencial, usando lidocaína a 1% sem epinefrina, ou creme anestésico tópico, são métodos seguros e efetivos que sempre devem ser usados. Técnicas que possibilitam a visualização da glande durante todo o procedimento (Plastibell e pinça de Gomco) são preferíveis a técnicas cegas (pinça de Mogen), pois amputação ocasional da glande ocorre com a última técnica. A circuncisão é contraindicada em lactentes com anormalidades genitais (p. ex., hipospadia). Uma triagem da coagulação deve ser feita antes do procedimento, em lactentes com uma história familiar de distúrbios hemorrágicos graves.

TRIAGEM AUDITIVA

A audição normal é crítica para o desenvolvimento normal da linguagem. Uma perda auditiva bilateral significativa está presente em 1-3/1.000 neonatos sadios, e em 2-4/100 neonatos na

*N. de T. Esta suplementação não é necessária em lactentes amamentados ao seio, quando a exposição do bebê à luz solar e a dieta materna são adequadas.

Quadro 1-4 Diretrizes para uma alimentação ao seio bem-sucedida

	Primeiras 8 horas	Primeiras 8-24 horas	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia em diante
Suprimento de leite	Você pode ser capaz de espremer umas poucas gotas de leite.		O leite deve descer entre o segundo e o quarto dias			O leite deve ter descido. As mamas podem estar firmes ou vazar leite	As mamas devem estar mais flácidas depois das mamadas
Atividade do bebê	Normalmente, o bebê está bem desperto na primeira hora de vida. Ponha o bebê na mama dentro de 30 minutos depois do nascimento	Acorde seu bebê. Os bebês podem não despertar por si próprios para se alimentar.	O bebê deve estar mais cooperativo e menos sonolento	Observe pistas iniciais de fome, como reflexo da procura, estalos com os lábios e mãos na face			O bebê deve estar com aspecto de satisfeito após as alimentações
Rotina de alimentação	O bebê pode entrar em sono profundo 2-4 h após o nascimento	A Use uma agenda para anotar o horário de cada alimentação. B Alimente seu bebê a cada 1-4 h, ou com a frequência que ele desejar — pelo menos 8-12 vezes/dia				Pode decorrer um intervalo mais longo (de até 5 h entre alimentações) em um período de 24 h.	
Alimentação ao seio	O bebê despertará e estará alerta e responsivo por várias horas depois do sono profundo inicial	Contanto que a mãe esteja confortável, amamente em ambas as mamas enquanto o bebê estiver sugando ativamente	Tente amamentar em ambos os lados em cada mamada, com uma meta de 10 minutos por lado. É esperado que os mamilos fiquem doloridos	Considere expressão manual, ou bombeamento, de poucas gotas de leite para amolecer o mamilo, se a mama estiver ingurgitada demais para a pegada do bebê	Amamente um mínimo de 10-30 minutos por lado em cada mamada, nas primeiras poucas semanas de vida. Uma vez que o suprimento de leite esteja bem estabelecido, permita que o bebê termine a primeira mama antes de oferecer a segunda		O dolorimento dos mamilos maternos está melhorando ou desapareceu
Débito urinário do bebê		O bebê deve ter no mínimo uma fralda molhada nas primeiras 24 h	O bebê deve ter pelo menos uma fralda molhada a cada 8-11 h	Você deve observar um aumento das fraldas molhadas (até quatro a seis) nas 24 h	A urina do bebê deve ser amarelo-clara	O bebê deve ter seis a oito fraldas molhadas por dia, com urina incolor ou amarelo-clara	
Fezes do bebê		O bebê pode apresentar uma evacuação muito escura (mecônio)	O bebê pode ter uma segunda evacuação muito escura (mecônio)	As fezes do bebê devem estar em transição de preto-esverdeadas para amarelas		O bebê deve eliminar 3-4 evacuações amarelas, granulosas, por dia	O número de evacuações pode diminuir gradual-mente depois de 4-6 semanas

Modificado, com permissão, de Gabrielski L: Lactation support services. The Children's Hospital, Denver, 1999.

Quadro 1-5 Contraindicações à alta precoce do recém-nascido

Contraindicações à alta precoce do recém-nascido

1. Icterícia em ≤ 24 h
2. Alto risco de infecção (p. ex., corioamnionite materna); alta permitida depois de 24 h com uma transição normal
3. Adição a narcóticos ou abstinência, conhecida ou suspeitada
4. Defeitos físicos requerendo avaliação
5. Defeitos orais (fendas, micrognatia).

Contraindicações relativas à alta precoce do recém-nascido (neonatos com alto risco de dificuldades na alimentação, icterícia excessiva)

1. Prematuridade ou prematuridade limítrofe (gestação < 38 semanas)
2. Peso ao nascer < 2.700 g (6 lb)
3. Neonato difícil de acordar para alimentação; sem demanda alimentar regular no berçário
4. Problemas clínicos ou neurológicos que interfiram na alimentação (síndrome de Down, hipotonia, problemas cardíacos)
5. Gestações gemelares e múltiplas
6. Incompatibilidade de grupo sanguíneo ABO ou icterícia grave em criança anterior
7. Mãe cujo neonato anterior alimentado ao seio teve ganho de peso insuficiente
8. Mãe com cirurgia mamária envolvendo áreas periareolares (se tentando amamentar)

população de unidade de cuidados intensivos. Os neonatos devem ser triados para perda auditiva por meio de respostas auditivas evocadas do tronco cerebral, ou emissões otoacústicas evocadas, o mais cedo possível, porque até 40% das perdas auditivas não são identificadas pela análise de risco isolada. Os prestadores de assistência primária e os pais devem ser avisados da possibilidade de perda auditiva, devendo ser oferecido o encaminhamento imediato dos casos suspeitos. Com o uso da triagem universal, a idade média em que a perda auditiva é confirmada caiu de 24-30 meses para 2-3 meses. Se o tratamento for iniciado aos 6 meses, o desenvolvimento da linguagem e o social serão compatíveis com o desenvolvimento físico (ver Quadros 1-4 e 1-5).

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn Policy Statement: Hospital stay for healthy term newborns. Pediatrics 2004;113:1434 [PMID: 15121968].

Flynn P et al.: Male circumcision for prevention of HIV and other sexually transmitted diseases. Pediatrics 2007;119:821 [PMID: 17403855].

US Preventive Services Task Force: Universal screening for hearing loss in newborns: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Pediatrics 2008;122:143 [PMID: 18595997].

PROBLEMAS COMUNS NO RECÉM-NASCIDO A TERMO

ICTERÍCIA NEONATAL

Considerações gerais

Sessenta e cinco por cento dos recém-nascidos desenvolvem icterícia visível com um nível de bilirrubina sérica total (BT) acima de 6 mg/dL durante a primeira semana de vida. A bilirrubina, um potente oxidante e sequestrador (*scarenger*) de peroxilas, pode proteger o recém-nascido normal, que é deficiente em antioxidantes, como vitamina E, catalase e superóxido dismutase, da toxicidade do oxigênio nos primeiros dias de vida. Aproximadamente 8-10% dos recém-nascidos desenvolvem hiperbilirrubinemia excessiva (BT > 17 mg/dL), e 1-2% têm BT acima de 20 mg/dL. Níveis de BT extremamente altos e muito perigosos são raros. Cerca de 1 em 700 neonatos apresentam BT mais alta que 25 mg/dL, e 1 em 10.000 tem BT acima de 30 mg/dL. Esses níveis altos podem causar *kernicterus*, caracterizado por lesão dos gânglios da base e tronco cerebral.

O *kernicterus* causado por hiperbilirrubinemia era comum em neonatos com isoimunização Rh até a instituição de exsanguineotransfusão para os recém-nascidos afetados, e tratamento pós-parto com globulina imune Rho (D) em altos títulos para prevenir a sensibilização de mães Rh negativas. Por várias décadas depois da introdução de exsanguineotransfusão e fototerapia, visando a manter a BT do neonato abaixo de 20 mg/dL, não houve casos relatados de *kernicterus* nos EUA. Desde o início da década de 1990, entretanto, tem havido um reaparecimento do *kernicterus*, com mais de 120 casos relatados. Fatores comuns nos casos recentes são alta do recém-nascido antes de 48 h (todos menos um), aleitamento materno (100%), atraso na dosagem de BT, hemólise não reconhecida, falta de acompanhamento após alta precoce e falta de reconhecimento dos sintomas iniciais de encefalopatia bilirrubínica.

A bilirrubina é produzida pela fragmentação do heme (protoporfirina do ferro) no sistema reticuloendotelial e na medula óssea. O heme é clivado pela hemeoxigenase a ferro, que é conservado; monóxido de carbono, que é exalado; e biliverdina, que é convertida em bilirrubina pela bilirrubina redutase. Cada grama de hemoglobina gera 34 mg de bilirrubina (1 mg/dL = 17,2 mmol/L de bilirrubina). Esta bilirrubina não conjugada liga-se à albumina e é carreada para o fígado, onde é captada pelos hepatócitos. Na presença da enzima uridildifosfoglucuronil transferase (UDPGT; glucuronil transferase), a bilirrubina é conjugada a uma ou duas moléculas de glucuronato. A bilirrubina conjugada, então, é excretada através da bile para o intestino. Na presença de flora intestinal normal, a bilirrubina conjugada é

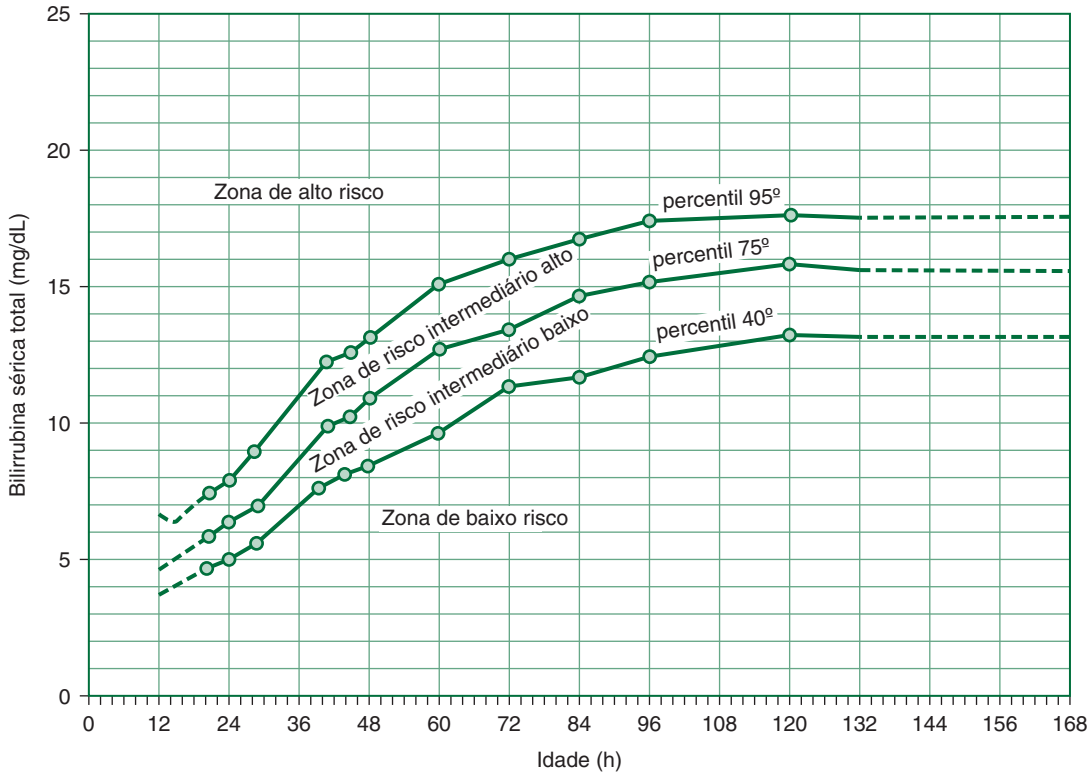
Quadro 1-6 Diretrizes para avaliação ambulatorial de acompanhamento precoce

História

- Sucção rítmica e deglutição audível por pelo menos um total de 10 minutos por mamada?
- O neonato acorda e demanda alimentação a cada 2-3 h (pelo menos 8-10 mamadas por 24 h)?
- As mamas dão a sensação de cheias antes das mamadas, e mais moles depois?
- Há pelo menos seis fraldas notoriamente molhadas por 24 h?
- Há fezes amarelas (não mais mecônio) — pelo menos 4 por 24 h?
- O neonato ainda parece faminto depois da mamada (suga as mãos frequentemente, reflexo da procura)?

Avaliação física

- Peso, sem roupas: não deve estar mais de 8-10% abaixo do peso ao nascer
- Extensão e intensidade da icterícia
- Avaliação da hidratação, atividade, bem-estar geral
- Exame cardiovascular: sopros, pulsos braquiais e femorais, frequência respiratória



▲ **Figura 1-2** Designação de risco de recém-nascidos a termo e próximos do termo com base em seus valores de bilirrubina específicos por hora. (Reproduzida, com permissão, de Bhutani VK et al.: Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin test for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6.)

metabolizada em estercobilinas e excretada nas fezes. Ausência de flora intestinal e motilidade GI lenta — ambas características do recém-nascido — causam estase de bilirrubina conjugada no lúmen intestinal, onde a β-glucuronidase da mucosa remove as moléculas de glucuronato e deixa bilirrubina não conjugada para ser reabsorvida (circulação êntero-hepática).

O acúmulo excessivo de bilirrubina no sangue depende tanto da velocidade de sua produção quanto da velocidade de excreção. A melhor forma de determinar a presença deste acúmulo é comparar os valores de BT com valores de referência específicos por hora, acima do percentil 95º para a idade em horas (Figura 1-2).

1. Icterícia fisiológica

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Icterícia visível com surgimento após 24 h de idade.
- Elevação da bilirrubina total < 5 mg/dL (86 mmol/L) por dia.
- O pico da bilirrubina ocorre aos 3-5 dias de idade, com uma bilirrubina total de não mais de 15 mg/dL (258 mmol/L).
- A icterícia visível regride ao fim de uma semana no neonato a termo e duas semanas no neonato prematuro.

Os fatores que contribuem para a icterícia fisiológica em neonatos incluem atividade deficiente de UDPGT, massa de eritrócitos relativamente alta, ausência de flora intestinal, motilidade intestinal lenta e circulação êntero-hepática de bilirrubina aumentada nos primeiros dias de vida. A hiperbilirrubinemia fora dos limites representados na Figura 1-2 não é fisiológica e requer avaliação adicional.

2. Hiperbilirrubinemia não conjugada patológica

A hiperbilirrubinemia não conjugada patológica pode ser agrupada em duas categorias principais: superprodução de bilirrubina ou conjugação reduzida de bilirrubina (Quadro 1-7). A BT é um reflexo do balanço entre estes processos. A icterícia visível, com uma BT maior que 5 mg/dL antes de 24 h de idade, é mais comumente resultado de hemólise significativa.

A. Produção aumentada de bilirrubina

A produção aumentada de bilirrubina é causada por destruição excessiva de eritrócitos neonatais. A destruição pode ser mediada por anticorpos maternos (teste de Coombs positivo), pode ser causada por membranas anormais dos eritrócitos (esferocitose) ou por enzimas anormais dos eritrócitos (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]), levando à redução da duração de vida dos eritrócitos não mediada por anticorpos.

Quadro 1-7 Causas de hiperbilirrubinemia não conjugada patológica

Superprodução de bilirrubina
1. Causas hemolíticas de aumento da produção de bilirrubina (contagem de reticulócitos elevada)
   a. Imunomediadas: teste de anticorpo direto (DAT* ou Coombs) positivo
      • Incompatibilidade de grupo sanguíneo ABO, incompatibilidade Rh, incompatibilidade de antígenos de grupos sanguíneos menores
   b. Não imunes: teste de anticorpo direto (DAT ou Coombs) negativo
      • Formas anormais de eritrócitos: esferocitose, eliptocitose, picnocitose, estomatocitose
      • Anormalidades de enzimas dos eritrócitos: deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de piruvato-cinase, deficiência de hexocinase, outros defeitos metabólicos
   c. Pacientes com sepse bacteriana ou viral
2. Causas não hemolíticas de aumento da produção de bilirrubina (contagem de reticulócitos normal)
   a. Hemorragia extravascular: cefalematoma, equimoses extensas, hemorragia intracraniana
   b. Policitemia
   c. Aumento da circulação êntero-hepática de bilirrubina: obstrução intestinal, íleo funcional
   d. Icterícia associada ao aleitamento materno (ingesta inadequada de leite materno)

Velocidade de conjugação diminuída
1. Síndrome de Crigler-Najjar (rara, grave)
   a. Deficiência de glucuronil transferase tipo I, autossômico-recessiva
   b. Deficiência de glucuronil transferase tipo II, autossômico-dominante
2. Síndrome de Gilbert (comum, mais leve)
3. Hipotireoidismo?

*N. de R.T. DAT, *direct anti globulin test*.

Os anticorpos podem ser dirigidos contra os antígenos dos grupos sanguíneos maiores (neonato tipo A ou tipo B de uma mãe tipo O), ou os antígenos menores do sistema Rh (D, E, C, d, e, c, Kell, Duffy e outros).

1. Hemólise mediada por anticorpos (teste de Coombs positivo)

A. Incompatibilidade de grupo sanguíneo ABO — Este achado pode acompanhar qualquer gravidez em uma mãe tipo O. Geralmente, a hemólise é leve, mas é impossível predizer o grau de gravidade devido à variabilidade na quantidade de anticorpos IgG anti-A ou anti-B que ocorrem naturalmente. Embora 20% das gestações sejam passíveis de incompatibilidade ABO (mãe O, neonato A ou B), somente 33% dos neonatos em tais casos têm um teste de Coombs direto positivo, e apenas 20% destes desenvolvem icterícia que requer terapia. Visto que os anticorpos maternos podem persistir por vários meses depois do nascimento, o recém-nascido pode se tornar progressivamente mais anêmico durante as primeiras semanas de vida, até mesmo ao ponto de necessitar de transfusão.

B. Isoimunização Rh — Este processo hemolítico é menos comum, mais grave e mais previsível que a incompatibilidade ABO. A gravidade aumenta a cada gestação imunizada em razão de uma resposta anamnéstica de anticorpos IgG maternos. A maioria dos casos de doença Rh pode ser prevenida pela administração de globulina imune Rho (D) em títulos altos a mulheres Rh negativas depois de procedimentos invasivos realizados durante a gravidez, aborto espontâneo ou provocado, ou parto de um recém-nascido Rh positivo. Os neonatos afetados, com frequência, são anêmicos ao nascer, e a hemólise rapidamente causa hiperbilirrubinemia e anemia mais grave. A forma mais grave de isoimunização Rh — a eritroblastose fetal — é caracterizada por anemia potencialmente fatal, edema generalizado e insuficiência cardíaca fetal ou neonatal. Sem intervenção pré-natal, ocorre a morte fetal ou neonatal. O pilar fundamental do tratamento pré-natal é a transfusão do feto com células Rh negativas, diretamente na veia umbilical ou na cavidade abdominal fetal. Nesses neonatos, a fototerapia em geral é iniciada logo após o parto, com exsanguineotransfusão sendo frequentemente necessária. A globulina imune intravenosa (IVIG; 0,5-1 g/kg) administrada ao neonato assim que o diagnóstico é estabelecido diminui a necessidade de exsanguineotransfusão. A hemólise continua ocorrendo até que todos os anticorpos maternos desapareçam; portanto, esses neonatos requerem monitoração por 2-3 meses para anemia e observação de possível recorrente grave o bastante para necessitar transfusão.

2. Hemólise não imune (teste de Coombs negativo)

A. Esferocitose hereditária — Esta condição é o mais comum dos defeitos da membrana eritrocitária e causa hemólise por diminuição da capacidade de deformação da hemácia. Os neonatos afetados têm hiperbilirrubinemia grave o bastante para requerer exsanguineotransfusão. Esplenomegalia pode estar presente. O diagnóstico é suspeitado pelo esfregaço de sangue periférico e pela história familiar. Ver o Capítulo 27 para uma discussão mais profunda.

B. Deficiência de G6PD — Esta condição é o **defeito enzimático eritrocitário** mais comum, causando hemólise, especialmente em lactentes de descendência africana, mediterrânea, ou asiática. O início da icterícia, frequentemente, é mais tardio que na doença hemolítica isoimune, por volta de uma semana de idade. O papel da deficiência de G6PD na icterícia neonatal provavelmente é subestimado, pois 10-13% dos afroamericanos têm tal deficiência. Embora o distúrbio seja ligado ao X, mesmo os heterozigotos do sexo feminino apresentam risco aumentado de hiperbilirrubinemia. Na maioria dos casos, nenhum agente desencadeador da hemólise é encontrado no recém-nascido. Em vez disso, tem sido verificado que alguns neonatos que desenvolvem icterícia grave com deficiência de G6PD também têm síndrome de Gilbert (ver adiante). Sua produção aumentada de bilirrubina é ainda mais agravada por uma velocidade diminuída de conjugação da bilirrubina. Visto que a atividade enzimática na G6PD é alta nos reticulócitos, os neonatos com um número grande de reticulócitos podem ter testes enzimáticos falsamente normais. Um nível baixo de G6PD sempre deve levantar suspeitas. Repetir o teste em casos suspeitos com resultados inicialmente normais é indicado aos 2-3 meses de idade.

3. Produção aumentada de bilirrubina não hemolítica — Hemorragia fechada, tal como cefalematoma, hemorragia intracraniana, ou equimoses extensas na pele, pode levar à icterícia.

A **policitemia** leva à icterícia por aumento da massa de eritrócitos, com números aumentados de células alcançando a senescência diariamente. A **obstrução intestinal**, funcional ou mecânica, leva a um aumento da circulação êntero-hepática de bilirrubina.

B. Velocidade de conjugação diminuída

1. Deficiência de UDPGT: síndrome de Crigler-Najjar tipo I (deficiência completa, autossômico-recessiva) e tipo II (deficiência parcial, autossômico-dominante) — Estas condições raras resultam de mutações no éxon, ou região de codificação, do gene UDPGT, que causam ausência completa, ou quase completa, de atividade da enzima. Ambas podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada grave, encefalopatia bilirrubínica e morte, se não tratadas. No tipo II, a enzima pode ser induzida com fenobarbital, que pode reduzir os níveis de bilirrubina em 30-80%. O transplante de fígado é curativo (ver Capítulo 21).

2. Síndrome de Gilbert — Este é um distúrbio comum, leve, autossômico-dominante, caracterizado por diminuição da atividade hepática de UDPGT, causada por polimorfismo genético na região promotora do gene UDPGT. Aproximadamente 9% da população é homozigótica, e 42% é heterozigótica para esta anormalidade, com uma frequência do gene de 0,3. Os indivíduos afetados tendem a desenvolver hiperbilirrubinemia na presença de condições que aumentam a carga de bilirrubina, inclusive deficiência de G6PD. Eles também apresentam maior probabilidade de ter icterícia neonatal prolongada e icterícia por leite materno.

C. Hiperbilirrubinemia causada por fatores desconhecidos ou múltiplos

1. Diferenças raciais — Os asiáticos (23%) apresentam maior probabilidade que os brancos (10-13%) ou os afroamericanos (4%) de apresentar um pico neonatal de BST maior que 12 mg/dL (206 mmol/L). É provável que estas diferenças resultem de variações raciais na prevalência de polimorfismos do gene UDPGT, ou na deficiência de G6PD associada.

2. Prematuridade — Os neonatos prematuros têm, frequentemente, aporte entérico insuficiente, maior demora na eliminação de fezes e circulação êntero-hepática aumentada, assim como uma meia-vida mais curta do eritrócito. Os neonatos com 35-36 semanas de gestação têm uma probabilidade 13 vezes maior que os a termo de serem reinternados por hiperbilirrubinemia. Mesmo os neonatos pré-termo limítrofes (37 semanas de gestação) têm probabilidade quatro vezes maior que os a termo de apresentar BT maior que 13 mg/dL (224 mmol/L).

3. Aleitamento materno e icterícia

A. Icterícia do leite materno — é comum observar-se uma hiperbilirrubinemia não conjugada durando até 2-3 meses de idade em lactentes alimentados ao seio. Uma prevalência aumentada do polimorfismo promotor da síndrome de Gilbert provavelmente está envolvida. Hiperbilirrubinemia não conjugada moderada por 6-12 semanas, em um lactente alimentado ao seio que está se desenvolvendo bem, sem evidência de hemólise, hipotireoidismo, ou outra doença, sugere fortemente este diagnóstico.

Quadro 1-8 Sinais de ingestão inadequada de leite materno

Perda de > 8-10% do peso ao nascer
Menos de seis fraldas notoriamente molhadas a cada 24 h, em torno do 3º-4º dias
Menos de quatro evacuações por dia ou persistência de mecônio em torno do 3º-4º dias
Amamentação por menos de oito vezes por 24 h ou por menos de 10 minutos em cada mamada

B. Icterícia associada ao aleitamento materno — Esta condição comum também tem sido chamada icterícia "por falta de leite materno". Os neonatos alimentados ao seio têm uma incidência mais alta (9%) de níveis de bilirrubina sérica não conjugada maiores que 13 mg/dL (224 mmol/L) do que os alimentados com fórmulas lácteas (2%), bem como maior probabilidade de ter BT maior que 15 mg/dL (258 mmol/L) do que os lactentes alimentados com fórmulas lácteas (2% *vs.* 0,3%). A patogênese provavelmente é ingestão entérica insuficiente e circulação êntero-hepática aumentada. Não há aumento aparente da produção de bilirrubina, conforme mensurado por exalação de monóxido de carbono. Embora raramente grave o bastante para causar encefalopatia bilirrubínica, quase 100% dos lactentes com *kernicterus* relatados nos últimos 20 anos eram alimentados exclusivamente ao seio, e em 50%, o aleitamento ao seio foi o único fator de risco conhecido. Icterícia excessiva deve ser considerada um sinal possível de falha no estabelecimento de um suprimento de leite adequado e deve induzir a questionamentos específicos (Quadro 1-8). Se a ingestão for inadequada, o lactente deve receber fórmula suplementar, e a mãe deve ser instruída a amamentar mais frequentemente e a usar bomba mamária elétrica a cada duas horas, para aumentar a produção de leite. Deve ser considerada consulta com um especialista em lactação. Visto que a alta hospitalar de recém-nascidos normais ocorre antes que o suprimento de leite esteja estabelecido e antes do pico da icterícia, uma visita de seguimento dois dias depois da alta é recomendada pela AAP para avaliar a adequação da ingestão e a icterícia.

3. Toxicidade da bilirrubina

O ânion de bilirrubina não conjugada é o agente da neurotoxicidade da bilirrubina. O ânion liga-se aos fosfolipídeos (gangliosídeos) da membrana plasmática dos neurônios, causando lesão desta, o que então possibilita que mais ânion penetre no neurônio. O ânion bilirrubina intracelular liga-se aos fosfolipídeos de membrana das organelas subcelulares, causando prejuízo do metabolismo energético e morte da célula. A barreira hematencefálica indubitavelmente tem um papel em proteger o lactente do dano cerebral, mas sua integridade é difícil de ser mensurada clinicamente. A quantidade de albumina disponível para carrear o ânion bilirrubina não conjugada e a presença de outros ânions que podem deslocar a bilirrubina de sítios de captação da albumina também são importantes. Não se sabe se há um nível fixo de bilirrubina acima do qual a lesão cerebral sempre ocorra. O termo *kernicterus* descreve o achado patológico de pigmentação dos gânglios da base e dos núcleos do tronco cerebral, assim como a síndrome clínica de lesão cerebral crônica causada pela hiperbilirrubinemia. O termo

Quadro 1-9 Sistema de escores DNIB

	1 Ponto (Inespecífico, Sutil)	2 Pontos (Toxicidade Progressiva)	3 Pontos (Toxicidade Avançada)
Estado mental	Sonolento, alimentação inadequada (inapetência)	Letargia + irritabilidade	Semicoma, convulsões, apneia
Tônus muscular	Leve redução	Hipertonia ou hipotonia, dependendo do estado de alerta **ou** Leve retrocolo	Acentuadamente aumentado (opistótono) ou diminuído **ou** Movimentos de pedalar
Choro	Inconsolável	Agudo	Estridente

DNIB, disfunção neurológica induzida pela bilirrubina.
Adaptado, com permissão, de Bhutani VK, Johnson LH, Keren R: Treating acute bilirubin encephalopathy — before it's too late. *Contemp Pediatr* 2005;22:57.

encefalopatia bilirrubínica aguda descreve os sinais e sintomas de lesão cerebral em evolução no recém-nascido.

O risco de encefalopatia bilirrubínica é pequeno em neonatos a termo sadios, mesmo com níveis de bilirrubina de 25-30 mg/dL (430-516 mmol/L). O risco depende da duração da hiperbilirrubinemia, da concentração da albumina sérica, da presença de doenças associadas, da presença de acidose e das concentrações de ânions competidores, como sulfisoxazol e ceftriaxona. Os bebês prematuros estão em risco maior que os a termo devido a maior frequência de doenças associadas afetando a integridade da barreira hematencefálica, níveis de albumina reduzidos e afinidade diminuída pelos sítios de captação da albumina. Por estas razões, o "nível de exsanguineotransfusão" (o nível no qual se acredita que a encefalopatia bilirrubínica seja provável) em lactentes prematuros pode ser mais baixo que aquele do neonato a termo.

A correlação entre nível de BT e neurotoxicidade é fraca. Embora 65% dos casos de *kernicterus* recentemente relatados tivessem níveis de BT acima de 35 mg/dL, 15% tinham níveis abaixo de 30 mg/dL e 8% estavam abaixo de 25 mg/dL. A dosagem de bilirrubina não conjugada, não ligada, livre (B_f) pode ser um preditor mais significativo do risco de lesão cerebral, embora este teste ainda não esteja disponível clinicamente. Hoje em dia, o meio mais sensível de avaliar a neurotoxicidade pode ser a resposta auditiva evocada do tronco cerebral, que mostra efeitos previsíveis precoces da toxicidade bilirrubínica.

4. Encefalopatia bilirrubínica aguda

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Letargia, alimentação inadequada (inapetência).
- Irritabilidade, choro agudo.
- Extensão posterior do pescoço (*retrocolo*) e tronco (opistótono).
- Apneia, convulsões, coma (tardio).

Os recém-nascidos com encefalopatia bilirrubínica aguda em evolução podem ser descritos como "sonolentos e inapetentes". Embora tais sintomas sejam inespecíficos, eles também são os sinais mais precoces de encefalopatia bilirrubínica aguda, desencadeando, no bebê ictérico, uma avaliação detalhada da história do nascimento e pós-natal, história de alimentações e eliminações, uma avaliação urgente para sinais de disfunção neurológica induzida pela bilirrubina (DNIB) e uma dosagem de BT e albumina. Um sistema de escores (Quadro 1-9) tem sido proposto para monitorar a gravidade e a progressão da encefalopatia bilirrubínica. Um escore de 4-6 indica encefalopatia progressiva, provavelmente reversível com tratamento agressivo, ao passo que um escore de 7-9 representa lesão avançada e possivelmente irreversível.

5. Encefalopatia bilirrubínica crônica (*Kernicterus*)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Distúrbio extrapiramidal do movimento (paralisia cerebral coreoatetoide).
- Anormalidade do olhar, especialmente limitação do olhar para cima.
- Dístúrbios auditivos (surdez, falha de respostas auditivas evocadas do tronco cerebral com emissões otoacústicas evocadas normais, neuropatia auditiva, dissincronia auditiva).
- Displasia do esmalte dos dentes decíduos.

O *kernicterus* é uma lesão cerebral irreversível caracterizada por paralisia cerebral coreoatetoide e deficit auditivo. A inteligência provavelmente é normal, mas pode ser difícil de avaliar em razão de problemas associados de audição, comunicação e coordenação. O diagnóstico é clínico, mas é reforçado se os testes audiológicos mostram neuropatia auditiva e dissincronia auditiva, em que o teste de emissão otoacústica é normal, mas a resposta auditiva do tronco cerebral está ausente. Os bebês com tais achados geralmente apresentam acusia. Os RNA com *kernicterus* mais leve podem ter audiogramas normais, mas processamento auditivo anormal e problemas subsequentes

com compreensão da fala. A ressonância magnética (RM) do cérebro praticamente estabelece o diagnóstico, se ela mostrar anormalidades isoladas do globo pálido ou dos núcleos subtalâmicos, ou ambas.

Avaliação da hiperbilirrubinemia

Visto que a maioria dos recém-nascidos tem alta com 24-48 h de idade, antes do pico da icterícia fisiológica, e antes que o suprimento de leite materno esteja estabelecido, uma dosagem de BT, ou de bilirrubina transcutânea (BTc), pode ajudar a predizer que neonatos estão em risco de hiperbilirrubinemia grave. Em todos os bebês, uma avaliação de risco para hiperbilirrubinemia grave deve ser feita antes da alta (Quadro 1-10). Como recomendado pela AAP, é imperativo o acompanhamento dentro de 24-48 h para todos os neonatos com alta antes de 72 h de idade (dependendo do número de fatores de risco presentes). Embora a icterícia normalmente seja visível em um nível de BT acima de 5 mg/dL (86 mmol/L), a estimativa visual do nível de bilirrubina é imprecisa. A BT deve ser dosada e interpretada com base na idade do neonato em horas por ocasião da coleta. Os recém-nascidos a termo com um nível de BT maior que o percentil 95º para a idade em horas têm um risco de 40% de desenvolver hiperbilirrubinemia significativa (ver Figura 1-2). Níveis seriados de bilirrubina devem ser obtidos de um só laboratório, quando for possível, para tornar mais clara a interpretação das dosagens seriadas. É importante lembrar que estes nomogramas se aplicam apenas a neonatos limítrofes e a termo, de 36 semanas e mais.

Os recém-nascidos com icterícia visível no primeiro dia de vida, ou que desenvolvem icterícia excessiva, requerem avaliação adicional. A avaliação mínima consiste no seguinte:

- História de alimentação e eliminações.
- Peso ao nascer e percentual de mudança de peso desde o nascimento.
- Exame para fontes de fragmentação excessiva de heme.
- Avaliação de tipo sanguíneo, teste de Coombs, hemograma completo (HC) com esfregaço, albumina sérica e BT.
- Teste para G6PD, se a icterícia não tiver outra explicação, e em neonatos afroamericanos com icterícia grave.
- Nível fracionado de bilirrubina em neonatos aparentemente doentes, aqueles com icterícia prolongada, fezes acólicas, hepatosplenomegalia ou urina escura.

Quadro 1-10 Fatores afetando o risco de hiperbilirrubinemia grave em neonatos com 35 ou mais semanas de gestação (em ordem aproximada de importância)

Fatores de risco maiores
Nível de BT ou BTc na zona de alto risco (percentil > 95º; ver Figura 1-2) antes da alta hospitalar
Icterícia observada nas primeiras 24 h
Incompatibilidade de grupo sanguíneo com teste de Coombs direto positivo, outra doença hemolítica conhecida (p. ex., deficiência de G6PD), ou ETCO elevado
Idade gestacional 35-36 semanas
Irmão anterior precisou de fototerapia
Cefalematoma ou equimoses significativas
Aleitamento materno exclusivo, particularmente com perda de peso excessiva
Raça[a] asiática oriental
Fatores de risco menores
Nível de BT ou BTc na zona de risco intermediário alto (percentil 75-95º) antes da alta hospitalar
Idade gestacional de 37-38 semanas
Icterícia observada antes da alta
Irmão anterior com icterícia
Neonato macrossômico de uma mãe diabética
Risco diminuído (estes fatores estão associados a risco diminuído de icterícia significativa, listados em ordem decrescente de importância)
Nível de BT ou BTc na zona de baixo risco (ver Figura 1-2)
Idade gestacional ≥ 41 semanas
Alimentação exclusiva com fórmula láctea
Raça[a] negra
Alta hospitalar depois de 72 h

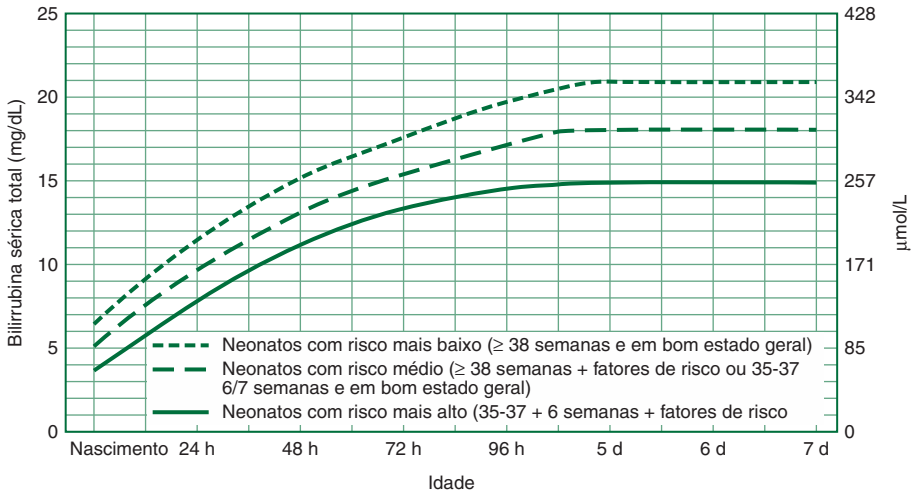
[a]Raça conforme definida pela descrição da mãe.
ETCO, end-tidal carbon monoxide (volume corrente final de monóxido de carbono); G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; BTc, bilirrubina transcutânea; BT, bilirrubina sérica total.

Tratamento da Hiperbilirrubinemia Indireta

A. Fototerapia

A fototerapia é o tratamento mais comum para hiperbilirrubinemia indireta. Ela é relativamente não invasiva e segura. A luz de comprimento de onda 425-475 nm (espectro azul-verde) é absorvida pela bilirrubina não conjugada na pele, convertendo-a em um estereoisômero hidrossolúvel que pode ser excretado na bile sem conjugação. A dose efetiva mínima de luz é 10-14 $\mu W/cm^2$ de irradiação. A fototerapia intensiva emprega irradiação de 30 $\mu W/cm^2$ ou mais alta. A irradiação pode ser aumentada através de aumento da área de superfície corporal exposta, ou por aproximação da fonte de luz ao neonato. Tubos fluorescentes azuis especiais rotulados F20 T12/BB ou TL52/20W são os mais comumente usados. Mantas de fibras ópticas são úteis como adjuntos, mas não são adequadas como terapia única para neonatos a termo porque não cobrem uma área de superfície suficiente. A fototerapia intensiva deve diminuir a BT em 30-40% nas primeiras 24 h, de maneira mais significativa nas primeiras 4-6 h. Os olhos do recém-nascido devem ser protegidos para prevenir lesão da retina. A diarreia, que ocorre às vezes durante a fototerapia, pode ser tratada, se necessário, pela alimentação com uma fórmula que não contenha lactose.

A fototerapia é iniciada eletivamente quando a BT é em torno de 6 mg/dL (102 mmol/L) mais baixa que o nível de exsanguineotransfusão previsto para aquele neonato (p. ex., aos 16-19 mg/dL [272-323 mmol/L] para um recém-nascido a termo, para o qual uma exsanguineotransfusão seria considerada em uma BT de aproximadamente 22-25 mg/dL [374-425 mmol/L]). As diretrizes da AAP para fototerapia e exsanguineotransfusão em lactentes de 35 ou mais semanas de gestação são mostradas nas Figuras 1-3 e 1-4. Os neonatos com hiperbilirrubinemia devem ser alimentados por via oral, se possível, para diminuir a circulação êntero-hepática de bilirrubina. Uma fórmula de hidrolisado de caseína para suplementar o leite materno diminui a circulação êntero-hepática por inibição da atividade de β-glucuronidase na mucosa. A IVIG (0,5-1,0 g/kg) na hemólise grave mediada



- Usar bilirrubina total. Não subtrair bilirrubina de reação direta da conjugada.
- Fatores de risco = doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose, ou albumina < 3,0 g/dL (se dosada).
- Para neonatos em bom estado geral de 35-37 + 6 semanas, pode-se ajustar níveis de BT para intervenção em torno da linha de risco médio. É uma opção intervir em níveis mais baixos de BT para neonatos mais próximos de 35 semanas, e em níveis mais altos de BT para aqueles mais próximos de 37 + 6 semanas.
- É uma opção fornecer fototerapia convencional no hospital ou em casa em níveis de BT 2-3 mg/dL (35-50 mmol/L) abaixo daqueles mostrados, mas a fototerapia domiciliar não deve ser usada em neonatos que apresentam qualquer um dos fatores de risco.

▲ **Figura 1-3** Diretrizes para fototerapia em recém-nascidos de 35 ou mais semanas de gestação hospitalizados. Estas diretrizes baseiam-se em evidências limitadas, e os níveis mostrados são aproximações. As diretrizes se referem ao uso de fototerapia intensiva (pelo menos 30 µW/cm^2 no espectro azul-verde), que deve ser usada quando a bilirrubina sérica total (BT) exceder a linha indicada para cada categoria. Se a BT se aproximar do nível de exsanguineotransfusão, os lados da incubadora ou berço devem ser revestidos com lâmina de alumínio ou material branco. (Reproduzida, com permissão, de AAP Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297.)

por anticorpos interrompe o processo hemolítico. Embora tenha sido mostrado que a fototerapia diminui a necessidade de exsanguineotransfusão, seus benefícios de longo prazo, se existem, em neonatos com icterícia menos grave são desconhecidos.

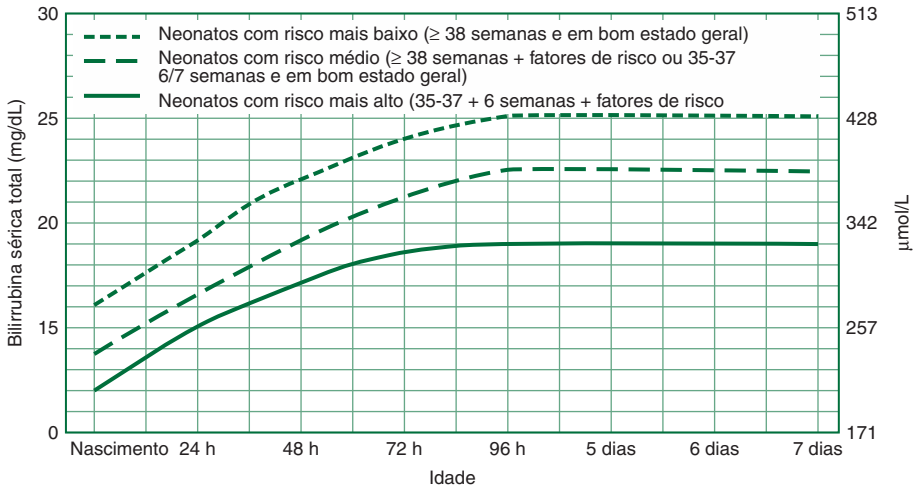
B. Exsanguineotransfusão

Embora a maioria dos recém-nascidos com hiperbilirrubinemia indireta possa ser tratada com fototerapia, a hiperbilirrubinemia indireta extrema é uma emergência médica. Os lactentes devem ser internados imediatamente em uma unidade de cuidados intensivos neonatais, onde a exsanguineotransfusão possa ser realizada antes que ocorra dano neurológico irreversível. Fototerapia intensiva deve ser instituída imediatamente, durante o transporte para o hospital, se possível. Quando a BT está se aproximando do limiar potencialmente tóxico, deve-se realizar uma dosagem de albumina sérica. A administração de albumina (1 g/kg) ajudará na captação e na remoção da bilirrubina durante a exsanguineotransfusão, assim como proporcionará alguma

Quadro 1-11 Diretrizes adicionais para exsanguineotransfusão: efeitos da albumina

Categoria de risco	Razão bilirrubina/albumina considerando exsanguineotransfusão (BT [mg/dL]:albumina [g/dL])
Neonatos > 38 semanas e em bom estado geral	8,0
Neonatos com 35-38 semanas e em bom estado geral, ou > 38 semanas com risco mais alto (hemólise, deficiência de G6PD, sepse, acidose)	7,2
Neonatos com 35-38 semanas com risco mais alto, como anterior	6,8

G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; BT, bilirrubina sérica total.



- As linhas tracejadas para as primeiras 24 horas indicam incerteza devido a uma ampla variedade de circunstâncias clínicas e respostas variáveis à fototerapia.
- Recomenda-se exsanguineotransfusão imediata se o neonato apresentar sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, arqueamento, retrocolo, opistótono, febre, choro com timbre agudo), ou se a BT estiver ≥ 5 mg/dL (85 µmol/L) acima destas linhas.
- Fatores de risco — doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose.
- Dosar albumina sérica e calcular razão B/A (ver legenda).
- Usar bilirrubina total. Não subtrair leitura direta ou bilirrubina conjugada.
- Se o neonato apresenta bom estado geral e tem 35-37 6/7 semanas (risco mediano), individualizar níveis de BT para troca com base na idade gestacional real.

▲ **Figura 1-4** Diretrizes para exsanguineotransfusão em neonatos de 35 ou mais semanas de gestação. Essas diretrizes representam aproximações para as quais uma exsanguineotransfusão está indicada, em neonatos tratados com fototerapia intensiva. Para lactentes reinternados, se o nível da bilirrubina sérica total (BT) estiver acima do nível de exsanguineotransfusão, repetir a dosagem de BT a cada 2-3 h e considerar exsanguineotransfusão se a BT permanecer acima do nível após 6 h de fototerapia intensiva. A razão bilirrubina sérica total/albumina (BT [mg/dL]/Alb [g/dL]; 8,0 para lactentes em risco mais baixo, 7,2 para risco médio e 6,8 para risco mais alto) pode ser usada em conjunto, mas não em lugar do nível de BT, como um fator adicional na determinação da necessidade de transfusão. Se a BT estiver no nível de exsanguineotransfusão ou se aproximando desse valor, enviar sangue para tipagem e prova cruzada imediata. (Reproduzida, com permissão, de AAP Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297.)

neuroproteção enquanto o procedimento está sendo preparado. O Quadro 1-11 ilustra as razões bilirrubina/albumina em que a exsanguineotransfusão deve ser considerada.

A exsanguineotransfusão de duplo volume (aproximadamente 160-200 mL/kg de peso corporal) é necessária mais frequentemente em neonatos com hiperbilirrubinemia extrema secundária à isoimunização Rh, incompatibilidade ABO, ou esferocitose hereditária. O procedimento diminui a bilirrubina sérica agudamente em cerca de 50% e remove cerca de 80% das hemácias sensibilizadas ou anormais e dos anticorpos agressores, de modo que a hemólise em andamento é diminuída. A exsanguineotransfusão também está indicada em qualquer recém-nascido com BT acima de 30 mg/dL, naqueles com sinais de encefalopatia, ou quando a fototerapia intensiva não tiver baixado a BT em pelo menos 0,5 mg/dL/h depois de 4 h. A decisão de realizar a exsanguineotransfusão deve basear se na BT, e não na fração indireta da bilirrubina.

A exsanguineotransfusão é invasiva, apresenta riscos é infrequentemente realizada. Ela deve ser feita, portanto, em um centro de referência. A mortalidade é de 1-5%, e é maior nos lactentes menores, mais imaturos e instáveis. Morte súbita durante o procedimento pode ocorrer em qualquer recém-nascido. Há um risco de 5-10% de complicações graves, como enterocolite necrosante (ECN), infecção, distúrbios eletrolíticos ou trombocitopenia. A troca isovolêmica (retirada por meio de uma linha arterial com infusão através de uma linha venosa) pode diminuir o risco de algumas complicações.

C. Protoporfirinas

As protoporfirinas ou mesoporfirinas de estanho e zinco (Sn-PP, Zn-PP, SN-MP, Zn-MP) são inibidoras da hemeoxigenase, a enzima que inicia o catabolismo do heme (protoporfirina de ferro). Estudos estão em andamento, envolvendo uma injeção única

destas substâncias logo após o nascimento para prevenir a formação de bilirrubina. Embora os resultados sejam promissores, esses fármacos ainda não estão aprovados para uso nos EUA.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Clinical practice guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297 [PMID: 15231951].

De Almeida MF, Draque CM: Neonatal jaundice and breastfeeding. NeoReviews 2007;8:e282.

Engle WA et al., Committee on Fetus and Newborn: Late preterm infants: A population at risk. Pediatrics 2007;120:1390 [PMID: 18055691].

Keren R, Bhutani VK: Predischarge risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. NeoReviews 2007;8:e68.

Maisels MJ: Neonatal jaundice. Pediatr Rev 2006;27:443 [PMID: 17142466].

Shapiro SM et al.: Hyperbilirubinemia and kernicterus. Clin Perinatol 2006;33:387 [PMID: 16765731].

Watchko JF: Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: Emerging clinical insights. Pediatr Clin N Am 2009;56:671 [PMID: 19501698].

Wennberg RP et al.: Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. Pediatrics 2006;117:474 [PMID: 16452368].

HIPOGLICEMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Glicemia < 45 mg/dL.
- Estão em risco neonatos GIG, PIG, prematuros e sob estresse.
- Pode ser assintomática.
- Os neonatos podem apresentar letargia, dificuldades de alimentação, irritabilidade ou convulsões.

Considerações gerais

A concentração sanguínea de glicose no feto é aproximadamente 15 mg/dL menor que a concentração de glicose materna. A glicemia diminui no período pós-natal imediato. Concentrações abaixo de 45 mg/dL são consideradas hipoglicêmicas. Pelas 3 h de vida, a concentração de glicose em neonatos normais a termo se estabiliza entre 50 e 80 mg/dL. Os dois grupos de lactentes recém-nascidos a termo em alto risco para hipoglicemia são os filhos de mães diabéticas (FMD) e os neonatos com RCIU.

A. Filhos de mães diabéticas

O FMD tem abundantes reservas de glicose sob a forma de glicogênio e gordura, mas desenvolve hipoglicemia em razão da hiperinsulinemia induzida pela hiperglicemia materna e fetal. O suprimento de energia aumentado para o feto a partir da circulação materna resulta em um neonato macrossômico. O bebê grande está em risco aumentado de trauma durante o parto. Alguns recém-nascidos apresentam miocardiopatia (hipertrofia assimétrica do septo interventricular), que pode se apresentar com sopro, dificuldade respiratória ou insuficiência cardíaca. Ocasionalmente, microcólon pode estar presente em FMDs, e causa sintomas de obstrução intestinal baixa semelhante à doença de Hirschsprung. Outros problemas neonatais incluem hipercoagulabilidade e policitemia, uma combinação que predispõe o neonato a tromboses de grandes veias (especialmente a veia renal). Os FMDs, com frequência, são um tanto imaturos para sua idade gestacional e estão em risco aumentado para doença da membrana hialina, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia. Os neonatos de mães que eram diabéticas na concepção têm uma incidência maior de anomalias congênitas, provavelmente relacionadas com o controle da glicose no primeiro trimestre.

B. Neonatos com retardo do crescimento intrauterino

O recém-nascido com RCIU tem estoques de glicose sob a forma de glicogênio e gordura corporal reduzidos e tem tendência à hipoglicemia. Além disso, hiperglicemia acentuada e uma síndrome transitória semelhante a diabete melito desenvolvem-se ocasionalmente, em particular no neonato com RCIU muito prematuro. Estes problemas geralmente respondem ao ajuste na ingestão de glicose, embora, às vezes, a insulina seja necessária transitoriamente. Alguns neonatos com RCIU têm hiperinsulinemia, que persiste por uma semana ou mais.

C. Outras causas de hipoglicemia

A hipoglicemia ocorre em distúrbios com hiperplasia de células das ilhotas. Estes incluem a síndrome de Beckwith-Wiedemann, eritroblastose fetal, formas genéticas de hiperinsulinismo, erros inatos do metabolismo, como doença de depósito de glicogênio e galactosemia, e distúrbios endócrinos, como pan-hipopituitarismo com deficiência do hormônio contrarregulador. Também ocorre hipoglicemia, provavelmente secundária ao estresse, em neonatos com asfixia perinatal, hipoxia e sepse bacteriana e viral. Os neonatos prematuros estão em riso de hipoglicemia em razão de reservas reduzidas de glicogênio.

Achados clínicos

Os sinais de hipoglicemia no lactente recém-nascido podem ser inespecíficos e sutis: letargia, má alimentação, irritabilidade, tremores, agitação, apneia e convulsões. A hipoglicemia devido ao aumento da insulina é a mais grave e mais resistente ao tratamento. Insuficiência cardíaca pode ocorrer em casos graves, particularmente em FMDs com miocardiopatia. A hipoglicemia em estados de hiperinsulinemia pode se desenvolver dentro dos primeiros 30-60 minutos de vida.

A glicemia pode ser mensurada à beira do leito por punção do calcanhar, usando-se um glicosímetro. Todos os neonatos em risco devem ser triados, inclusive FMDs, recém-nascidos com RCIU, prematuros e qualquer bebê com sintomas sugestivos. Todos os valores baixos ou limítrofes devem ser confirmados por dosagem laboratorial da glicemia. É importante manter a

vigilância da glicemia, até que o bebê tenha estado com alimentação totalmente entérica, sem suplementação intravenosa, por 24 h. A recaída de hipoglicemia daí em diante é improvável.

Lactentes com hipoglicemia requerendo infusões de glicose IV por mais de cinco dias devem ser avaliados para distúrbios menos comuns, inclusive erros inatos do metabolismo, estados hiperinsulinêmicos e deficiências de hormônios contrarreguladores.

Tratamento

A terapia baseia-se no fornecimento de glicose entérica ou parenteral. As diretrizes do tratamento são mostradas no Quadro 1-12. Nos estados de hiperinsulinemia, as administrações de glicose em bolo devem ser evitadas, devendo-se usar uma taxa de infusão de glicose (TIG) mais alta. Depois da correção inicial com um bolo de soro glicosado a 10% ($SG_{10\%}$; 2 mL/kg), a TIG deve ser aumentada gradualmente conforme necessário, começando com uma velocidade de 6 mg/kg/min. Os bebês FMD e com RCIU e policitemia apresentam maior risco de hipoglicemia sintomática. Em tais neonatos, a hipoglicemia e a policitemia devem ser tratadas com glicose IV e exsanguineotransfusão parcial, respectivamente.

Quadro 1-12 Hipoglicemia: regimes terapêuticos sugeridos

Teste de triagem[a]	Presença de sintomas	Ação
20-45 mg/dL	Nenhum sintoma de hipoglicemia	Coletar sangue para glicemia[b]; se o neonato estiver alerta e vigoroso, alimentar; acompanhar com monitoração frequente da glicemia
		Se o neonato continua a apresentar glicemia < 40-45 mg/dL, ou é incapaz de se alimentar, administrar glicose intravenosa 6 mg/kg/min ($SG_{10\%}$ 3,6 mL/kg/h)
< 45 mg/dL	Sintomas de hipoglicemia presentes	Coletar sangue para glicemia[b]; aplicar $SG_{10\%}$ em bolo (2 mL/kg) seguido de uma infusão de 6 mg/kg/min (3,6 mL/kg/h)
< 20 mg/dL	Com ou sem sintomas de hipoglicemia	Coletar sangue para glicemia[b]; administrar $SG_{10\%}$ em bolo seguido por uma infusão de 6 mg/kg/min
		Se o acesso venoso não pode ser obtido imediatamente, uma linha venosa umbilical deve ser utilizada

[a] Determinação rápida à beira do leito.
[b] Confirmação laboratorial.

Prognóstico

O prognóstico da hipoglicemia é bom, se a terapia for instituída rapidamente. Sequelas do SNC são mais comuns em neonatos com convulsões hipoglicêmicas e naqueles com hipoglicemia persistente por hiperinsulinemia. A hipoglicemia também pode potencializar a lesão cerebral pós-depressão perinatal, devendo ser evitada.

Boluyt N et al.: Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A systematic review and design of an optimal future study. Pediatrics 2006;117:2231 [PMID: 16740869].

Burns CM et al.: Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics 2008;122:65 [PMID: 18595988].

Dekelbab BH, Sperling MA: Hypoglycemia in newborns and infants. Adv Pediatr 2006;53:5 [PMID: 17089861].

Garg M, Devaskar SU: Glucose metabolism in the late preterm infant. Clin Perinatol 2006;33:853 [PMID: 17148009].

Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin North Am 2004;51:619 [PMID: 15157588].

Rozance PJ, Hay W: Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. Biol Neonate 2006;90:74 [PMID: 16534190].

SOFRIMENTO RESPIRATÓRIO NO RECÉM-NASCIDO A TERMO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Taquipneia, frequência respiratória > 60 movimentos min/(mpm).
- Retrações intercostais e esternais.
- Gemidos expiratórios.
- Cianose ao ar ambiente.

Considerações gerais

O sofrimento respiratório é um dos complexos de sintomas mais comuns do recém-nascido. Ela pode resultar de causas cardiorrespiratórias e não cardiorrespiratórias (Quadro 1-13). Radiografia de tórax, gasometria arterial e oximetria de pulso são úteis na avaliação da causa e da gravidade do sofrimento respiratório. É importante considerar as causas não cardiorrespiratórias (ver Quadro 1-13), porque a tendência natural é enfocar o coração e os pulmões. A maioria das causas não cardiorrespiratórias pode ser afastada pela anamnese, pelo exame físico e de poucos testes laboratoriais simples. As causas pulmonares mais comuns de sofrimento respiratório no neonato a termo são a taquipneia transitória, as síndromes de aspiração, a pneumonia congênita e os extravasamentos de ar.

A. Taquipneia transitória (retenção de líquido pulmonar fetal)

Tipicamente, o sofrimento respiratório está presente ao nascer, em geral associado à necessidade leve à moderada de oxigênio

Quadro 1-13 Causas de sofrimento respiratório no recém-nascido

- **Não cardiorrespiratórias**
  - Hipotermia ou hipertermia
  - Hipoglicemia
  - Policitemia
  - Acidose metabólica
  - Intoxicações por drogas ou abstinência
  - Lesão do SNC
    - Asfixia
    - Hemorragia
  - Doença neuromuscular
  - Lesão do nervo frênico
  - Displasia esquelética
- **Cardiovasculares**
  - Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo
    - Síndrome do coração esquerdo hipoplásico
    - Estenose aórtica
    - Coarctação aórtica, interrupção do arco aórtico
  - Lesões cianóticas
    - Transposição dos grandes vasos
    - Drenagem venosa pulmonar anômala total
    - Atresia tricúspide
    - Obstrução da via do ventrículo direito
- **Pulmonares**
  - Obstrução de vias respiratórias superiores
    - Atresia de coanas
    - Paralisia de pregas vocais
    - Tireoide lingual
  - Aspiração de mecônio
  - Aspiração de líquidos claros
  - Taquipneia transitória
  - Pneumonia
  - Hipoplasia pulmonar
  - Doença da membrana hialina
  - Pneumotórax
  - Derrames pleurais
  - Lesões com efeito de massa
    - Enfisema lobar
    - Malformação adenomatoide fixa

Reproduzido, com permissão, de Rosenberg AA: Neonatal adaptation. In Gabbe SG et al. (editores): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, 1996.

(O_2 a 25-50%). O neonato geralmente é a termo, ou pré-termo tardio, não é asfixiado e nasceu após um trabalho de parto curto ou de uma cesariana sem trabalho de parto. A patogênese do distúrbio está relacionada com o retardo da eliminação de líquido do pulmão fetal através da circulação e do sistema linfático pulmonar. A radiografia de tórax mostra estrias peri-hilares e líquido nas fissuras interlobares. A resolução ocorre, comumente, dentro de 12-24 h.

B. Síndromes de aspiração

Tipicamente, o neonato é a termo ou prematuro tardio, com sofrimento fetal antes do parto, ou depressão durante o parto. Sangue ou mecônio estão frequentemente presentes no líquido amniótico. O sofrimento respiratório está presente a partir do nascimento, em geral manifestado por um aspecto de tórax em barril e murmúrio vesicular rude. A pneumonite pode causar uma necessidade crescente de O_2, e pode requerer intubação e ventilação. A radiografia de tórax mostra infiltrados irregulares grosseiros, hiperexpansão e, nos casos mais graves, consolidação lobar. Em alguns casos, em razão de deficiência secundária de surfactante, a radiografia mostra um padrão de infiltrado homogêneo difuso. Os recém-nascidos que aspiram estão em risco de apresentar pneumotórax, devido à aeração desigual com hiperdistensão segmentar, e de hipertensão pulmonar persistente (ver seção sobre Problemas Cardíacos no Lactente Recém-Nascido, adiante).

A aspiração de mecônio ocorre mais comumente dentro do útero, quando o feto em sofrimento gaspeia. O manejo destes neonatos na sala de parto é discutido na secção sobre reanimação.

C. Pneumonia congênita

Recém-nascidos de qualquer idade gestacional, com ou sem história de ruptura prolongada das membranas, corioamnionite ou administração materna de antibióticos, podem ser afetados. O sofrimento respiratório pode começar ao nascer, ou pode ser retardado por várias horas. A radiografia de tórax pode ser parecida com aquela de líquido pulmonar retido, ou de doença da membrana hialina. Raramente, pode haver um infiltrado lobar.

Os pulmões são o sítio mais comum de infecção no neonato. As infecções geralmente ascendem do trato genital antes ou durante o trabalho de parto, com a flora vaginal ou retal representando os agentes mais prováveis (estreptococos grupo B e *Escherichia coli*). Choque, má perfusão, neutropenia absoluta (< 2.000/mL) e proteína C reativa elevada dão evidências em favor de pneumonia. Coloração de Gram do aspirado traqueal pode ser útil. Visto que nenhum sinal ou achado laboratorial pode confirmar um diagnóstico de pneumonia, todos os neonatos com dificuldade respiratória devem ter uma hemocultura colhida e receber terapia antibiótica de largo espectro (ampicilina, 100 mg/kg em duas doses divididas, e gentamicina, 4 mg/kg a cada 24 h, ou 2,5 mg/kg a cada 12 h) até que seja eliminado o diagnóstico de infecção bacteriana.

D. Pneumotórax espontâneo

O pneumotórax espontâneo ocorre em 1% de todos os partos. O risco é aumentado por manipulações, como ventilação de pressão positiva (VPP) na sala de parto. A dificuldade respiratória (primariamente taquipneia) está presente desde o nascimento e, tipicamente, não é grave. Os ruídos respiratórios podem estar diminuídos no lado afetado; as bulhas cardíacas podem ser deslocadas para o lado oposto e podem estar abafadas. A radiografia de tórax mostra pneumotórax ou pneumomediastino.

Geralmente, o tratamento consiste em suplementação com O_2 e observação cuidadosa. Respirar O_2 a 100% por poucas horas pode acelerar a reabsorção do gás extrapulmonar, pela criação de um gradiente de difusão para o nitrogênio através da superfície do pulmão (técnica de lavagem de nitrogênio). Isto só é efetivo se o neonato estiver respirando ar ambiente, ou uma pequena suplementação de O_2 no momento do pneumotórax; os efeitos de longo prazo do uso de O_2 a 100% desta maneira são desconhecidos. Drenagem por toracocentese com agulha,

ou toracostomia com cateter, ocasionalmente, é necessária. Há um risco levemente aumentado de anormalidades renais com o pneumotórax espontâneo. Assim, exame físico cuidadoso dos rins e observação do débito urinário estão indicados.

E. Outras causas pulmonares

Outras causas pulmonares de dificuldade respiratória são raras. Atresia bilateral de coanas deve ser suspeitada se não houver movimento de ar quando o neonato respira pelo nariz. Estes recém-nascidos têm boa coloração e frequência cardíaca enquanto choram na sala de parto, mas se tornam cianóticos e bradicárdicos quando retomam a respiração nasal normal. Outras causas de obstrução das vias respiratórias superiores geralmente produzem algum grau de estridor, ou movimento de ar insuficiente, apesar do esforço respiratório adequado. Derrame pleural é provável em neonatos hidrópicos. As lesões expansivas (com efeito de massa) causam um desvio do mediastino com murmúrio vesicular assimétrico e são aparentes nas radiografias de tórax.

Tratamento

Qualquer que seja a causa, a dificuldade respiratória neonatal é tratada com suplementação de oxigênio suficiente para manter uma PaO_2 de 60-70 mmHg e uma saturação de oxigênio por oximetria de pulso (SpO_2) de 92-96%. O oxigênio deve ser aquecido, umidificado e administrado através de um misturador de ar. A concentração deve ser mensurada com um analisador de oxigênio calibrado. Um acesso arterial umbilical ou periférico deve ser inserido em lactentes precisando mais de 45% da fração de oxigênio inspirado (FiO_2) pelas 4-6 h de vida, para possibilitar determinações frequentes de gasometria arterial. Monitoração não invasiva com oximetria de pulso deve ser usada.

Outro tratamento de suporte inclui soro glicosado IV. A menos que seja possível afastar a possibilidade da infecção, hemoculturas devem ser obtidas, e antibióticos de largo espectro iniciados. Expansão de volume (soro fisiológico) pode ser administrada em infusões de 10 mL/kg durante 30 minutos se houver hipotensão, má perfusão e acidose metabólica. Bicarbonato de sódio (1-2 mEq/kg) é administrado se houver acidose metabólica que não responde ao oxigênio inicial, ventilação e volume. Outros testes específicos devem ser feitos conforme indicado pela história e pelo exame físico. Na maioria dos casos, uma radiografia do tórax, gasometria arterial, hemograma e glicemia possibilitam o diagnóstico.

Intubação e ventilação devem ser efetuadas se houver insuficiência respiratória (PaO_2 < 60 mmHg em FiO_2 60-80%, $PaCO_2$ > 60 mmHg ou apneia de repetição). As pressões de pico devem ser adequadas para produzir expansão da parede torácica e murmúrio vesicular audível (normalmente 18-24 cmH_2O). Pressão positiva expiratória final (4-6 cmH_2O) deve ser usada. Geralmente são necessárias velocidades de ventilação de 20-40 mpm. A meta é manter uma PaO_2 de 60-70 mmHg e uma $PaCO_2$ de 45-55 mmHg.

Prognóstico

A maioria dos problemas respiratórios do neonato a termo são agudos e apresentam redução nos primeiros dias. Aspiração de mecônio e pneumonia congênita têm uma taxa de letalidade de até 10% e podem produzir morbidade pulmonar significativa no longo prazo. A mortalidade tem sido reduzida pelo uso de ventilação oscilatória de alta frequência e óxido nítrico inalado, para tratamento da hipertensão pulmonar. Apenas raramente a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é necessária como terapia de resgate.

Aly H: Respiratory disorders in the newborn: Identification and diagnosis. Pediatr Rev 2004;25:201 [PMID: 15173453].

Flidel-Raman O, Shinwell ES: Respiratory distress in the term and near-term infant. NeoReviews 2005;6:e289.

Hansen AK et al.: Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:389 [PMID: 17486457].

Ross MG:Meconium aspiration syndrome—more than intrapartum meconium. N Engl J Med 2005;353:946 [PMID: 16135842].

TePas AB et al.: From liquid to air: Breathing after birth. J Pediatr 2008;152:607 [PMID: 18410760].

SOPROS CARDÍACOS

Sopros cardíacos são comuns nos primeiros dias de vida e em geral não significam problemas estruturais do coração. Se um sopro está presente ao nascer, ele deve ser considerado um problema valvar até prova em contrário, porque os sopros transicionais benignos comuns (p. ex., persistência do canal arterial) não são audíveis até minutos a horas depois do nascimento.

Se um neonato está rosado, tem boa perfusão e não tem dificuldade respiratória, com pulsos palpáveis e simétricos (pulso braquial direito não é mais forte que o pulso femoral), o sopro mais provavelmente é transicional. Os sopros transicionais são suaves (grau 1-3/6), audíveis na porção superior ou média do bordo esternal esquerdo, e geralmente mais altos durante as primeiras 24 h. Se o sopro persiste além de 24 h de idade, pressão arterial no membro superior direito e nos membros inferiores deve ser mensurada. Se houver uma diferença de mais de 15 mmHg (membro superior > inferior), ou se os pulsos nas extremidades inferiores são difíceis de palpar, um cardiologista deve avaliar o neonato para coarctação da aorta. Se não houver diferença, o recém-nascido pode ter alta para casa, com acompanhamento em 2-3 dias para ausculta e avaliação de sinais de insuficiência congestiva. Se sinais de insuficiência congestiva ou cianose estiverem presentes, o neonato deve ser encaminhado para avaliação imediata. Se o sopro persistir sem estes sinais, o neonato pode ser encaminhado para avaliação eletiva à idade de 2-4 semanas. Alguns centros recomendam agora triagem rotineira com oximetria de pulso no berçário, para identificar lactentes com cardiopatia congênita grave. Saturação de oxigênio ao nível do mar menor que 95% deve ser avaliada por ecocardiograma.

Frommelt MA: Differential diagnosis and approach to a heart murmur in term infants. Pediatr Clin North Am 2004;51:1023 [PMID: 15331284].

Mackie AS et al.: Can cardiologists distinguish innocent from pathologic murmurs in neonates. J Pediatr 2009;154:150 [PMID: 18692204].

Mahle WT et al., on behalf of the American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council onCardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, and the American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery, and Committee on Fetus and Newborn: Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: A scientific statement from the AHA and AAP. Pediatrics 2009;124:823 [PMID: 19581259].

Meberg A et al.: First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects. J Pediatr 2008;152:761 [PMID: 18492511].

TOCOTRAUMATISMO

A maior parte do tocotraumatismo está associada a dificuldades durante o parto (p. ex., feto macrossômico, posição de apresentação anormal ou sofrimento fetal requerendo extração rápida). As lesões mais comuns são equimoses de partes moles, fraturas (clavícula, úmero ou fêmur) e paralisias dos plexos cervicais. Fratura de crânio, hemorragia intracraniana (primariamente subdural e subaracnoidea) e lesão da medula espinal cervical também podem ocorrer.

As fraturas são diagnosticadas, frequentemente, pelo obstetra, que pode sentir ou ouvir um estalido durante o parto. Fraturas claviculares podem causar diminuição de movimentação espontânea do braço, com dor à palpação e crepitação local. As fraturas umerais ou femorais normalmente causam dor à palpação e edema sobre a diáfise em uma fratura diafisária e sempre causam limitação de movimentos. As fraturas epifisárias são mais difíceis de diagnosticar radiograficamente, devido à natureza cartilaginosa da epífise. Depois de 8-10 dias, o calo é visível nas radiografias. Em todos os casos, o tratamento inclui manipulação cuidadosa, com imobilização por 8-10 dias: o úmero de encontro ao tórax com o cotovelo flexionado; o fêmur com uma tala posterior de abaixo do joelho até a nádega.

As lesões de plexo braquial podem resultar de tração, quando a cabeça é puxada em direção oposta ao ombro durante o parto. A lesão das raízes C5-C6 é muito comum (paralisia de Erb-Duchenne). O braço fica flácido, aduzido e em rotação interna, estendido e em pronação no cotovelo, e flexionado no punho (a assim chamada postura de gorjeta do garçom). A preensão está presente. Se as raízes nervosas inferiores (C8-T1) estão lesionadas (paralisia de Klumpke), a mão fica flácida. Se todo o plexo estiver lesionado, o braço e a mão ficam flácidos, com deficit sensorial associado. O tratamento inicial para lesão do plexo braquial é conservador, porque a função normalmente retorna ao longo de algumas semanas. Deve ser feito encaminhamento a um fisioterapeuta, de modo que os pais possam ser orientados sobre exercícios de amplitude de movimentos, imobilização e avaliação adicional, se necessário. O retorno da função começa no deltoide e bíceps, com recuperação em três meses, na maioria dos casos.

Lesão da medula espinal pode ocorrer no nascimento, especialmente em extrações pélvicas difíceis com hiperextensão do pescoço, ou em rotações com fórceps médio quando o corpo não acompanha o giro da cabeça. Os neonatos apresentam-se flácidos, tetraplégicos e sem esforço respiratório ao nascer. Os movimentos faciais estão preservados. O prognóstico de longo prazo para tais neonatos é ruim.

A paralisia de nervo facial algumas vezes está associada ao uso do fórceps, porém, mais frequentemente, resulta de compressão intrauterina da cabeça do bebê contra o sacro da mãe. O neonato tem movimentos da boca e fechamento do olho assimétricos, com movimento facial reduzido no lado afetado. A maioria dos casos regride espontaneamente em poucos dias ou semanas.

Hemorragia subgálea para dentro do grande espaço potencial sob o couro cabeludo (Figura 1-5) está associada a partos vaginais difíceis e a tentativas repetidas de extração a vácuo. Ela pode levar a choque hipovolêmico e morte por perda de sangue e coagulopatia desencadeada por consumo de fatores da coagulação, bem como liberação de tromboplastina do cérebro lesionado. Esta é uma emergência, exigindo rápida reposição de sangue e de fatores da coagulação.

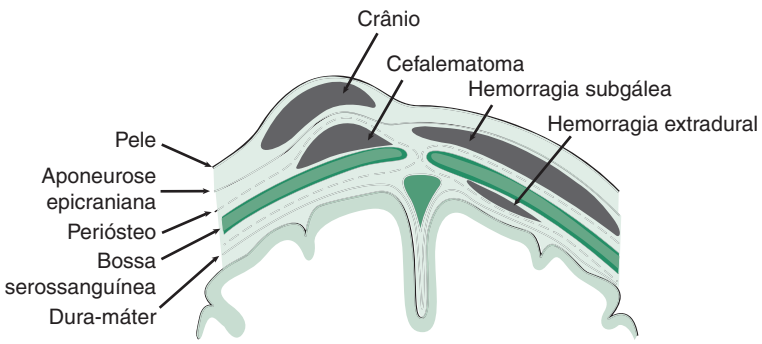
Noetzel MJ: Perinatal trauma and cerebral palsy: Is there a link. Clin Perinatol 2006;33:355 [PMID: 16765729].

Sutcliffe TL: Brachial plexus injury in the newborn. NeoReviews 2007;8:e239.

Uhring MR: Management of birth injuries. Clin Perinatol 2005;32:19 [PMID: 15777819].

NEONATOS DE MÃES QUE ABUSAM DE DROGAS

Estudos atuais estimam que até 15% das mulheres usam álcool e 5-15% usam drogas ilícitas durante a gravidez, dependendo da população estudada e dos métodos de verificação. As drogas



▲ **Figura 1-5** Sítios de sangramento extracraniano no recém-nascido. (Adaptada e reproduzida, com permissão, de Pape KE, Wigglesworth JS: *Haemorrhage Ischemia and the Perinatal Brain*. JB Lippincott, 1979.)

mais comumente usadas são cigarro, álcool, maconha, cocaína e metanfetamina. Como as mães podem abusar de muitas substâncias e fornecer uma história inconfiável de tal uso, é difícil apontar que substância está causando a morbidade observada no recém-nascido. A alta hospitalar precoce torna difícil o reconhecimento destes neonatos com base em achados físicos e comportamento anormal. Exceto pelo álcool, uma síndrome específica de defeitos congênitos não tem sido definida para nenhuma substância de abuso.

1. Cocaína e metanfetamina

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tríade de ausência de cuidados pré-natais, parto prematuro e descolamento prematuro da placenta.
- Possível RCIU.
- Irritabilidade.

A cocaína e a metanfetamina são atualmente as drogas pesadas mais comuns usadas durante a gravidez, com frequência em associação com outras drogas, como cigarro, álcool e maconha. Estes estimulantes podem causar hipertensão materna, diminuição do fluxo sanguíneo uterino, hipoxemia fetal, contrações uterinas e descolamento prematuro da placenta. As taxas de natimortalidade, descolamento prematuro da placenta, RCIU assimétrico e parto prematuro estão aumentadas duas a quatro vezes em usuárias em comparação com as que não usam. No cenário de alto risco de falta de assistência pré-natal, descolamento prematuro da placenta e trabalho de parto prematuro, triagens toxicológicas urinárias devem ser feitas na mãe e no neonato. O mecônio deve ser enviado para triagem de drogas, pois ele aumenta o diagnóstico ao indicar exposição cumulativa a drogas do primeiro trimestre em diante. Embora nenhum complexo de malformações específico, nem síndrome de abstinência sejam descritos para o abuso de cocaína e metanfetamina, os lactentes podem mostrar irritabilidade e retardo do crescimento.

As crianças de mães que usam metanfetaminas estão em risco particularmente alto de negligência e maus tratos. A avaliação do serviço social é especialmente importante para se verificar o ambiente doméstico em relação a tais riscos. O risco de SMSL é três a sete vezes mais alto em lactentes filhos de usuárias do que naqueles de não usuárias (0,5-1% de lactentes expostos). O risco pode ser diminuído por intervenções ambientais, como evitação de fumaça de cigarro e posicionamento do lactente em decúbito dorsal.

2. Opiáceos

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- SNC — irritabilidade, hiperatividade, hipertonia, choro incessante de timbre agudo, tremores, convulsões.
- GI — vômitos, diarreia, perda de peso, dificuldades de alimentação, fome incessante, salivação excessiva.
- Metabólicos e respiratórios — congestão nasal, espirros, bocejos, sudorese, hipertermia.
- RCIU frequentemente.

Achados clínicos

Os sinais de abstinência de recém-nascidos de mães aditas à heroína, ou de mães em programas de manutenção com metadona, são semelhantes. Os sintomas em lactentes nascidos de mães mantidas com metadona podem ser de início retardado, mais graves e mais prolongados do que aqueles vistos na adição à heroína. Geralmente, os sintomas começam dentro de 1-3 dias de vida. O quadro clínico é típico o bastante para sugerir um diagnóstico, mesmo que uma história materna de abuso de narcótico não tenha sido obtida. A confirmação deve ser feita com triagem toxicológica de urina e mecônio.

Tratamento

Se há suspeita de abuso ou abstinência de opiáceos, o neonato não deve receber alta precoce. O tratamento de suporte inclui envolver o bebê em um lençol ou cobertor bem justo (*swaddling*) e prover um ambiente quieto, com baixa iluminação, minimizar procedimentos e perturbar o bebê o mínimo possível. Um tratamento específico deve ser evitado, a menos que o lactente tenha sintomas graves ou perda de peso excessiva. Nenhum fármaco isolado tem sido identificado como idealmente efetivo. Doses ocasionais de fenobarbital, 5 mg/kg oralmente, podem ser usados para irritabilidade. Se diarreia e perda de peso forem proeminentes, ou se o controle adequado dos sintomas não for obtido, sulfato de morfina oral, 0,1-0,5 mg/kg/dose a cada 6-12 h, em titulagem para melhorar os sintomas, ou metadona (0,05-0,1 mg/kg a cada 6 h), são mais benéficos que o fenobarbital isoladamente. O tratamento pode ser reduzido gradualmente ao longo de vários dias a duas semanas, conforme tolerado. Também é importante rever os testes maternos para HIV, hepatite B e hepatite C, pois todos são comuns em usuários de drogas intravenosas.

Prognóstico

Estes lactentes, frequentemente, têm deficiências neurocomportamentais crônicas; entretanto, é difícil distinguir os efeitos da exposição intrauterina a drogas daqueles do ambiente. Os lactentes de usuárias de opiáceos têm um risco aumentado quatro a cinco vezes de SMSL.

3. Álcool

O álcool é a única droga recreativa de abuso que é claramente teratogênica, e a exposição pré-natal ao álcool é a causa prevenível mais comum de retardo mental. As estimativas de prevalência da síndrome alcoólica fetal (SAF) nos EUA variam de 0,5-2 por 1.000 nascidos vivos, com até 1 em 100 tendo efeitos menores (distúrbios do espectro alcoólico fetal). Os efeitos do

Quadro 1-14 Aspectos observados na síndrome alcoólica fetal no recém-nascido

Craniofaciais
Fendas palpebrais curtas
Zona de transição cutaneomucosa do lábio superior fina
Filtro achatado
Crescimento
Deficiência de crescimento pré-natal e pós-natal (PIG, retardo do crescimento)
Sistema nervoso central
Microcefalia
Agenesia parcial ou completa do corpo caloso
Hipoplasia do nervo óptico
Hipotonia, má alimentação

álcool sobre o feto e recém-nascido são determinados pelo grau e tempo de exposição ao etanol e pelo metabolismo materno, fetal e placentário deste, que é determinado geneticamente. Embora não haja evidência clara de que quantidades mínimas de álcool sejam prejudiciais, não há dose segura estabelecida. O crescimento e desenvolvimento fetais são afetados adversamente se a gestante continua a beber durante a gravidez, e os neonatos podem experimentar, ocasionalmente, abstinência similar àquela associada ao abuso materno de opiáceo. Aspectos clínicos da SAF que podem ser observados no período neonatal estão listados no Quadro 1-14. Este diagnóstico geralmente é mais fácil de reconhecer em lactentes e crianças de mais idade.

4. Tabagismo

O tabagismo tem um efeito negativo sobre a velocidade de crescimento fetal. Quanto mais a mãe fuma, tanto maior o grau de RCIU. Há um aumento de duas vezes no baixo peso ao nascer, mesmo em fumantes leves (< 10 cigarros por dia). O fumo durante a gravidez tem sido associado a deficiências discretas do desenvolvimento neurológico. A possibilidade de abuso de múltiplas drogas também se aplica a fumantes, e a interação potencial de fatores múltiplos sobre o crescimento e desenvolvimento fetais deve ser considerada.

5. Embriopatia do tolueno

A toxicidade de solventes pode ser intencional (cheirar tinta, laca ou cola) ou ambiental (indústria de lavagem a seco). O solvente orgânico ativo nestes agentes é o tolueno. Aspectos atribuíveis à exposição intrauterina ao tolueno são prematuridade, RCIU, microcefalia, anormalidades craniofaciais similares àquelas associadas à exposição intrauterina ao álcool (ver Quadro 1-14), fontanela anterior grande, anormalidades no padrão do cabelo, hipoplasia de unhas e anomalias renais. Os efeitos de longo prazo incluem deficiência de crescimento pós-natal e retardo do desenvolvimento.

6. Maconha

A maconha é a droga ilegal usada mais frequentemente. Ela não parece ser teratogênica, e embora uma síndrome de abstinência leve tenha sido descrita, os neonatos expostos à maconha *in utero* raramente requerem tratamento. Alguns problemas de longo prazo do desenvolvimento neurológico, particularmente distúrbios dos padrões de sono, têm sido notados.

7. Outras drogas

Drogas com efeitos potenciais sobre o recém-nascido caem em duas categorias. As primeiras são fármacos aos quais o feto está exposto em razão da terapia de condições maternas. A placenta humana é relativamente permeável, particularmente a solutos lipofílicos. Se possível, a terapia medicamentosa materna deve ser adiada até depois do primeiro trimestre, para evitar efeitos teratogênicos. Fármacos com toxicidade fetal potencial incluem antineoplásicos, agentes antitireoidianos, varfarina, lítio e inibidores da enzima conversora da angiotensina (p. ex., captopril e enalapril). Os anticonvulsivantes, especialmente em dose alta ou terapia com múltiplos fármacos, podem estar associados a anormalidades craniofaciais. O uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina, benzodiazepínicos e medicamentos antipsicóticos parece ser geralmente seguro, e o risco deve ser pesado contra o risco de condições psiquiátricas não tratadas na mãe.

Na segunda categoria estão os fármacos transmitidos ao lactente pelo leite materno. A maioria dos fármacos tomados pela mãe atinge alguma concentração no leite materno, embora eles não representem, geralmente, um problema para o lactente. Se o fármaco que a mãe precisa utilizar apresenta efeitos adversos para o bebê, ajustar o momento das mamadas para coincidir com as concentrações mais baixas na mãe pode ser útil. A AAP (ver adiante) tem revisto contraindicações a fármacos para a mãe que amamenta.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776 [PMID: 11533352].

Austin MP: To treat or not to treat: Maternal depression, SSRI use in pregnancy and adverse neonatal effects. Psychol Med 2006;36:1663 [PMID: 16863595].

Crome IB, Kumar MT: Epidemiology of drug and alcohol use in young women. Semin Fet Neonat Med 2007;12:98 [PMID: 17292681].

Manning MA, Hoyme HE: Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:230 [PMID: 16962173].

O'Grady MF et al.: Management of neonatal abstinence syndrome: a national survey and review of practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F249 [PMID: 19174414].

Rayburn WF: Maternal and fetal effects from substance use. Clin Perinatol 2007;34:559 [PMID: 18063105].

NASCIMENTOS MÚLTIPLOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- ► Gêmeos monocoriônicos
  - Sempre monozigóticos e do mesmo sexo.
  - Pode ser diamniótico e monoamniótico.

- Risco para transfusão gêmelo-gemelar e risco mais alto de anomalias congênitas, problemas do desenvolvimento neurológico e paralisia cerebral.

► Gêmeos dicoriônicos

- Dizigóticos ou monozigóticos; mesmo sexo ou sexo diferente.
- Pode haver retardo do crescimento devido à implantação anormal da placenta.
- Não há risco da síndrome de transfusão gêmelo-gemelar; menos risco para anomalias e problemas do desenvolvimento neurológico que os gêmeos monocoriônicos.

Historicamente, a gemiparidade ocorria em uma taxa de 1 em 80 gestações (1,25%). Esta incidência e a de nascimentos múltiplos de ordem mais alta nos EUA têm aumentado em razão de tecnologias de reprodução assistida. Em 2005, gêmeos ocorreram em 3,2% dos nascimentos vivos nos EUA, um aumento de 70% desde 1980.

Deve ser feita uma distinção entre gêmeos dizigóticos (fraternos) e monozigóticos (idênticos). A raça, a paridade materna e a idade materna afetam a incidência da gemiparidade dizigótica, mas não da monozigótica. Fármacos usados para induzir ovulação, como citrato de clomifeno e gonadotrofinas, aumentam a incidência de gemiparidade dizigótica ou polizigótica. A gemiparidade monozigótica também parece ser mais comum na reprodução assistida. A incidência de malformações também é aumentada em gêmeos idênticos e pode afetar somente um dos gêmeos. Se um defeito é encontrado em um gêmeo, o outro deve ser examinado cuidadosamente para graus menores do mesmo defeito.

Ultrassonografia vaginal precoce e exame da placenta depois do nascimento podem ajudar a estabelecer o tipo da gemiparidade. Duas membranas amnióticas e duas membranas coriônicas são encontradas em todos os gêmeos dizigóticos e em um terço dos monozigóticos, mesmo quando os discos placentários parecem estar fusionados em um. Uma membrana coriônica única sempre indica gêmeos monozigóticos. A rara situação monocoriônica monoamniótica (1% dos gêmeos) é especialmente perigosa, com um risco alto de emaranhamento pré-natal dos cordões e morte de um ou de ambos os gêmeos. Monitoramento cuidadoso do feto está indicado, e parto prematuro pode ter indicação.

► Complicações de nascimentos múltiplos

A. Retardo do crescimento intrauterino

Há algum grau de RCIU na maioria das gestações múltiplas, especialmente depois de 32 semanas, embora em geral ele não seja significativo, com duas exceções. Na primeira, na gravidez gemelar monocoriônica, uma derivação arteriovenosa pode se desenvolver entre os gêmeos (síndrome de transfusão gêmelo-gemelar). O gêmeo no lado venoso (receptor) torna-se pletórico e maior que o gêmeo anêmico menor (doador), o qual pode, em última instância, morrer ou ter grave retardo do crescimento. A ocorrência de poli-hidrâmnio no gêmeo maior e oligo-hidrâmnio no menor pode ser o primeiro sinal deste problema. Na segunda situação, a discordância em tamanho (pesos ao nascer que são bastante diferentes) também pode ocorrer quando placentas separadas estão presentes e uma delas se desenvolver insatisfatoriamente, em razão de um sítio de implantação inadequado. Neste exemplo, não ocorre troca de sangue entre os fetos, mas as velocidades de crescimento dos dois gêmeos são diferentes.

B. Parto prematuro

A duração da gestação tende a ser inversamente relacionada com o número de fetos. A idade média de parto para uma gestação única é 38,8 semanas, para gêmeos é 35,3 semanas, para trigêmeos, 32,2 semanas, e para quadrigêmeos, 29,9 semanas. A taxa de prematuridade em gestações múltiplas é 5-10 vezes aquela de gestações únicas, com 50% dos gêmeos e 90% dos trigêmeos nascendo antes de 37 semanas. Há uma incidência aumentada de paralisia cerebral em nascimentos múltiplos, mais com os neonatos monocoriônicos que com os dicoriônicos. A prematuridade é a causa principal do aumento da mortalidade e da morbidade em gêmeos, embora no caso de gêmeos monocoriônicos, o intercâmbio intravascular, através de anastomoses placentárias, particularmente após a morte de um dos gêmeos, também possa aumentar o risco substancialmente.

C. Complicações obstétricas

Poli-hidrâmnio, hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura das membranas e prolapso do cordão umbilical ocorrem mais frequentemente em mulheres com fetos múltiplos. A gravidez múltipla deve sempre ser identificada no pré-natal com exames de ultrassom. Isso permite que o obstetra e o pediatra planejem o manejo juntos. Visto que as complicações neonatais geralmente estão relacionadas com a prematuridade, o prolongamento da gravidez reduz muito a morbidade neonatal.

Cleary-Goldman J, D'Alton ME: Growth abnormalities and multiple gestations. Semin Perinatol 2008;32:206 [PMID: 18482623].

Habli M et al.: Twin-to-twin transfusion syndrome: A comprehensive update. Clin Perinatol 2009;36:391 [PMID: 19559327].

Reddy UM et al.: Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: Executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 2007;109:967 [PMID: 17400861].

CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAIS

REANIMAÇÃO PERINATAL

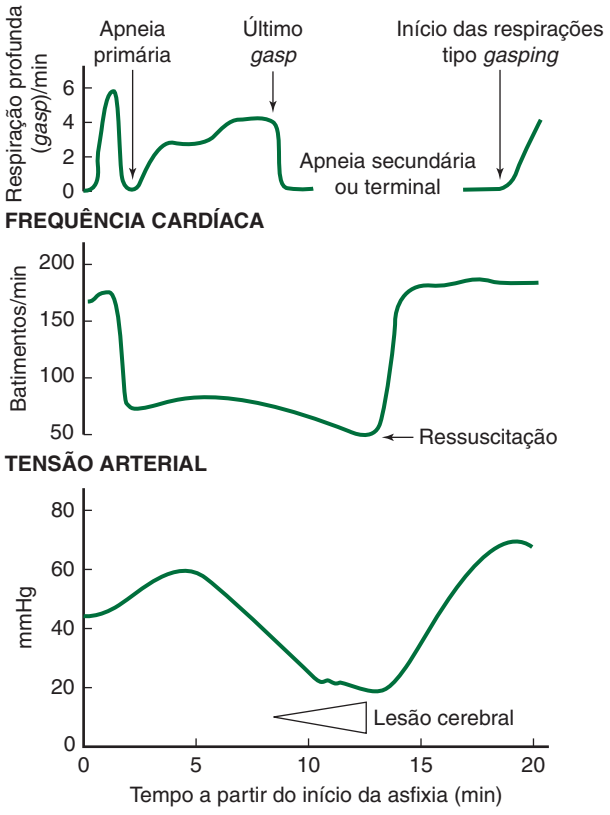
A reanimação perinatal refere-se aos passos dados pelo obstetra para dar suporte à criança durante o trabalho de parto e o parto e às medidas de ressuscitação tomadas pelo pediatra depois do parto. O suporte intraparto inclui manutenção da pressão sanguínea materna, terapia materna com oxigênio, posicionamento da mãe para melhorar a perfusão placentária, reajuste de infusões de ocitocina ou administração de um tocolítico, se apropriado, minimização de trauma para a criança, obtenção de todas as amostras necessárias de sangue do cordão e realização do exame da placenta. O pediatra, ou neonatologista, focaliza o suporte de temperatura, a iniciação e manutenção de ventilação efetiva, a manutenção de perfusão e hidratação e a regulação da glicose.

Numerosas condições associadas à gravidez, ao trabalho de parto e ao parto põem a criança em risco de asfixia perinatal: (1) doenças maternas, como diabetes, hipertensão induzida pela gravidez, doenças cardíacas e renais e doença vascular do colágeno; (2) condições fetais, como prematuridade, nascimentos múltiplos, retardo do crescimento e anomalias fetais; e (3) condições do trabalho de parto e do parto, inclusive sofrimento fetal, com ou sem mecônio no líquido amniótico, e administração de anestésicos e analgésicos opiáceos.

Fisiologia da asfixia perinatal

A asfixia perinatal pode ser o resultado de (1) interrupção aguda do fluxo sanguíneo umbilical (p. ex., prolapso do cordão com compressão), (2) separação prematura da placenta, (3) hipotensão ou hipoxia materna, (4) insuficiência placentária crônica e (5) falha em realizar a ressuscitação apropriadamente.

A resposta neonatal à asfixia segue um padrão previsível (Figura 1-6). A resposta inicial à hipoxia é um aumento na frequência respiratória e uma elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. As respirações então cessam (apneia primária) enquanto a frequência cardíaca e a pressão arterial começam a cair. O período inicial de apneia dura 30-60 s. Então, começam as respirações tipo *gasping* (3-6 por minuto), ao passo que a frequência cardíaca e a pressão arterial declinam gradualmente. Segue-se a apneia secundária ou terminal, com maior declínio da frequência cardíaca e da pressão arterial. Quanto mais longa a duração da apneia secundária, maior o risco de lesão orgânica hipóxica. Um aspecto chave da defesa contra a hipoxia é a perfusão reduzida de certos leitos teciduais (p. ex., pele, músculos, rins e trato GI), o que permite a manutenção da perfusão para órgãos vitais (i.e., coração, cérebro e suprarrenais).



▲ **Figura 1-6** Ilustração esquemática de alterações em macacos *rhesus* durante asfixia e na ressuscitação por ventilação de pressão positiva. O risco de lesão cerebral permanente aumenta quanto mais é retardada a ressuscitação efetiva. (Adaptada e reproduzida, com permissão, de Dawes GS: *Fetal and Neonatal Physiology*. Year Book, 1968.)

A resposta à ressuscitação também segue um padrão previsível. Durante o período de apneia primária, quase qualquer estímulo físico faz com que o neonato inicie respirações. Os neonatos em apneia secundária requerem VPP. O primeiro sinal de recuperação é um aumento da frequência cardíaca, seguido por uma elevação da pressão arterial com melhora da perfusão. O tempo necessário para que ocorram respirações rítmicas, espontâneas, está relacionado com a duração da apneia secundária. Como uma regra geral, para cada minuto depois do último gaspeio são necessários dois minutos antes que a respiração tipo *gasping* comece, e quatro minutos para respirações rítmicas. Só depois de algum tempo mais tarde, os reflexos espinais e corneais retornam. O tônus muscular melhora gradualmente durante o curso de várias horas.

Manejo na sala de parto

Quando a possibilidade de asfixia é prevista, uma equipe de reanimação de pelo menos duas pessoas deve estar presente, uma para lidar com as vias respiratórias, e a outra para monitorar os batimentos cardíacos e dar assistência. O equipamento e os fármacos necessários estão listados no Quadro 1-15.

A. Passos no processo de reanimação (Figura 1-7)

1. Enxugue bem o neonato e coloque-o sob uma fonte de calor radiante.
2. Posicione o RN de modo a abrir a via respiratória. Aspire suavemente a boca, depois o nariz.
3. Avalie rapidamente as condições do neonato. Os melhores critérios são o esforço respiratório da criança (apneica, gaspeando, ou regular) e a frequência cardíaca (> 100 ou < 100 batimentos/min). Uma frequência cardíaca deprimida — indicativa de depressão miocárdica hipóxica — é o indicador isolado mais confiável da necessidade de reanimação.
4. Os neonatos que estão respirando e têm frequência cardíaca de mais de 100 batimentos/minuto geralmente não requerem outra intervenção além de suplementação com oxigênio, se persistentemente cianóticos. Aqueles com frequências cardíacas de menos de 100 batimentos/minuto e apneia ou esforços respiratórios irregulares devem ser estimulados vigorosamente. As costas do neonato devem ser esfregadas com uma toalha enquanto o oxigênio é fornecido perto da face.
5. Se o neonato não responder à estimulação tátil dentro de poucos segundos, começar ventilação com bolsa e máscara,

Quadro 1-15 Equipamento para ressuscitação neonatal

Necessidades clínicas	Equipamento
Termorregulação	Fonte de calor radiante com plataforma, colchão coberto por lençóis estéreis aquecidos, aquecimento servo-controlado, termômetro, sacos plásticos grandes (prematuros)
Manejo de vias respiratórias	**Aspiração:** pera de aspiração, aspiração mecânica com cateteres estéreis (6F, 8F, 10F), aspirador mecânico
	Ventilação: bolsa (ambu) de ressuscitação infantil manual conectada a manômetro, ou com uma valva de liberação de pressão, capaz de administrar oxigênio a 100%; máscaras apropriadas para neonatos a termo e prematuros, cânulas orais, estetoscópio
	Intubação: laringoscópio neonatal com lâminas Nº 0 e Nº 1, cânulas endotraqueais (2,5, 3,0, 3,5 mm diâmetro externo com estilete): lâmpadas e baterias extras para laringoscópio; tesoura, esparadrapo, luvas, aparelho para detecção de CO_2 de volume corrente final
Descompressão gástrica	Sonda nasogástrica: 8F com seringa de 20 mL
Administração de fármacos e reposição de volume	Bandeja de cateterismo umbilical estéril, cateteres umbilicais (3, 5F e 5F) expansores de volume, soro fisiológico, caixa de medicamentos[a] com ampolas e diluições neonatais apropriadas, seringas estéreis, agulhas e compressas de álcool
Transporte	Incubadora de transporte aquecida com fonte de oxigênio

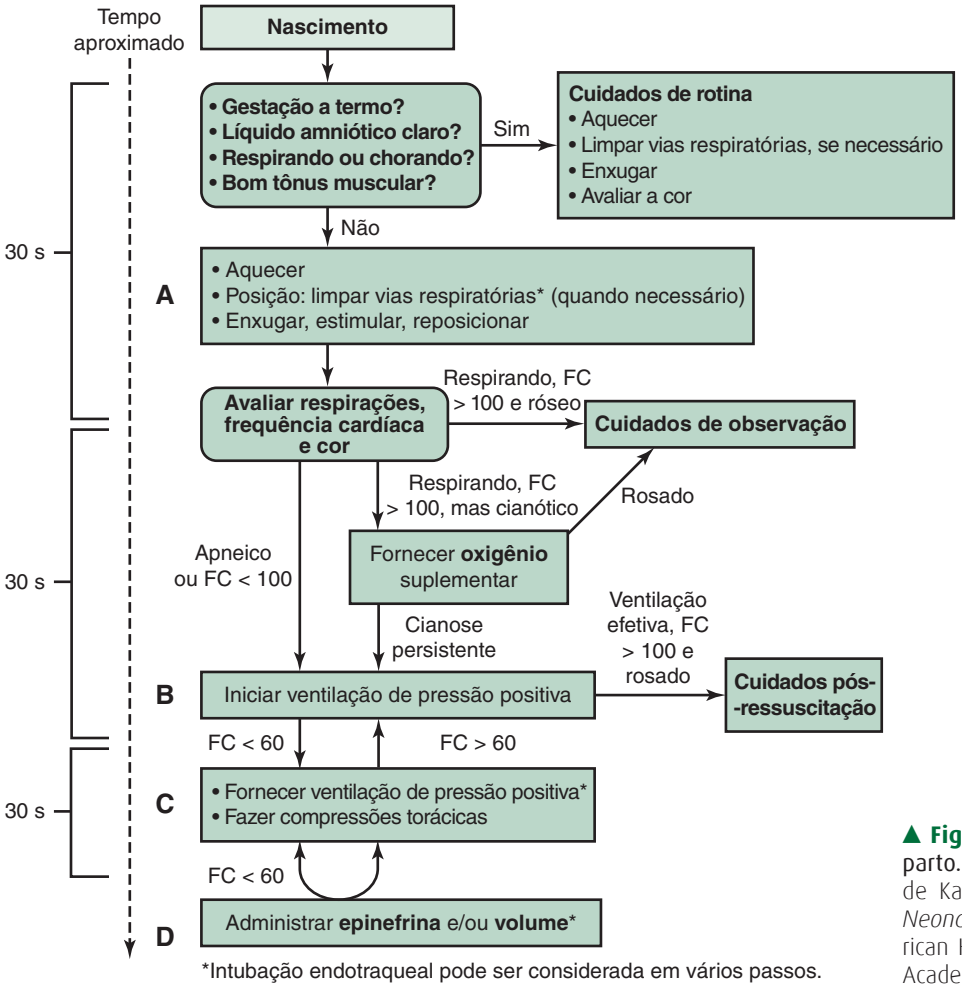
[a]Epinefrina, 1:10.000; cloridrato de naloxona, 1 mg/mL; bicarbonato de sódio a 4,2% (5 mEq/10 mL); glicose a 10%.
Modificado, com permissão, de Rosenberg AA: Neonatal adaptation. In Gabbe SG et al. (editors): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, 1996.

usando uma máscara flexível que sele bem em volta da boca e do nariz. Para as insuflações iniciais, pressões de até 30-40 cmH_2O podem ser necessárias para superar as forças ativas de tensão superficial nos pulmões. A adequação da ventilação é avaliada observando-se a expansão do tórax do neonato, acompanhada por uma melhora de frequência cardíaca, perfusão e cor. Depois das primeiras respirações, abaixar a pressão de pico para 15-20 cmH_2O. O movimento do tórax deve parecer aquele de uma respiração suave, em vez de um suspiro profundo. A velocidade de insuflação deve ser de 40-60 respirações/min.

6. A maioria dos neonatos pode ser reanimada efetivamente com ambu e máscara. Se o recém-nascido não responder à ventilação com bolsa e máscara, reposicionar a cabeça (extensão leve), reaplicar a máscara para obter uma boa selagem, considerar aspiração de boca e orofaringe e tentar ventilar com a boca aberta. Se o neonato não responder dentro de 30 s, a intubação é indicada. A falta de resposta à intubação e à ventilação pode resultar de (1) dificuldades mecânicas (Quadro 1-16), (2) asfixia profunda com depressão miocárdica e (3) volume sanguíneo circulante inadequado. Afastar rapidamente as causas mecânicas listadas no Quadro 1-16. Verificar, para se assegurar de que a cânula endotraqueal passa através das pregas vocais. Um detector de CO_2 colocado entre a cânula endotraqueal e a ambu pode ser útil como uma confirmação rápida de posição adequada da cânula na via respiratória. Deve-se suspeitar de oclusão da cânula quando houver resistência à insuflação e nenhum movimento da parede torácica. Poucos neonatos (aproximadamente 0,1%) precisam de compressões cardíacas ou de fármacos durante a ressuscitação. Quase todos os recém-nascidos respondem à ventilação, se feita efetivamente. Embora as diretrizes atuais do Neonatal Ressuscitation Program (NRP) da AAP recomendem oxigênio a 100% para ressuscitação neonatal quando for necessária VPP, há evidências de que isso pode aumentar o risco de lesão oxidativa pós-ressuscitação. A reanimação com ar ambiente ou concentrações mais baixas de oxigênio pode ser igualmente efetiva. No mínimo, quando possível, oxigênio misturado deve estar disponível na sala de parto. O uso de concentrações mais baixas de oxigênio é apoiado ainda mais pela revisão de saturações de oxigênio após o nascimento em recém-nascidos normais. A saturação de oxigênio se eleva lentamente e não atinge 90% por 5 minutos.
7. Se causas mecânicas são afastadas e a frequência cardíaca permanecer menor que 60 batimentos/minuto depois da intubação e VPP por 30 segundos, as compressões cardíacas devem ser iniciadas. As compressões torácicas devem ser sincronizadas com a ventilação em uma razão de 3:1 (90 compressões e 30 respirações/min).
8. Se fármacos forem necessários, o medicamento de escolha é epinefrina solução 1:10.000 (0,1-0,3 mL/kg) dada pela cânula endotraqueal, ou, preferivelmente, através de uma linha venosa umbilical. Se houver suspeita de perda de volume, 10 mL/kg de soro fisiológico devem ser administrados através de uma linha venosa umbilical.

B. Manutenção das medidas de ressuscitação continuadas

A adequação da manutenção dos esforços de ressuscitação continuados deve ser reavaliada em neonatos que não respondem às medidas iniciais. Na prática atual, esforços de ressuscitação são feitos mesmo em natimortos aparentes (i.e., neonatos cuja contagem de Apgar em um minuto é 0-1). As técnicas ressuscitadoras modernas têm levado à melhora da sobrevida em tais neonatos, com 60% dos sobreviventes mostrando desenvolvimento normal. Embora seja claro que a ressuscitação destes RNs deva ser realizada, a manutenção do suporte subsequente depende da resposta à reanimação. Se a contagem de Apgar não melhorar acentuadamente nos primeiros 10 minutos de vida, a taxa de mortalidade e a incidência de deficits graves do desenvolvimento entre os sobreviventes são altas.



▲ **Figura 1-7** Manejo na sala de parto. (Reproduzida, com permissão, de Kattwinkel J, et al.: *Textbook of Neonatal Resuscitation*, 5th Ed. American Heart Association and American Academy of Pediatrics, 2006.)

C. Considerações especiais

1. Neonatos prematuros

A. Minimizar a perda de calor melhora a sobrevivência. Compressas pré-aquecidas devem estar disponíveis. A temperatura ambiente do centro obstétrico deve ser elevada a mais de 25°C (especialmente para lactentes pesando < 1.500 g). Uma cobertura oclusiva da pele, tal como um saco plástico, com uma abertura para enfiar por sobre a cabeça do neonato, deve ser usada para minimizar a perda de calor no recém-nascido de peso extremamente baixo.

B. Os pulmões dos neonatos prematuros são especialmente predispostos à lesão por VPP, devido ao volutrauma. Por esta razão, se possível, os esforços respiratórios do recém-nascido devem ser apoiados com pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP), em vez de VPP. Se a VPP for necessária, deve ser usado um aparelho de ressuscitação com peça em T, para possibilitar a regulação precisa da oferta de pressão.

Quadro 1-16 Causas mecânicas de falha na ressuscitação

Causa	Exemplos
Falha do equipamento	Ambu funcionando mal, oxigênio desconectado ou não fluindo
Má posição da cânula endotraqueal	Esôfago, brônquio fonte direito
Cânula endotraqueal obstruída	
Pressão de inflação insuficiente para expandir os pulmões	
Lesões expansivas no tórax	Pneumotórax, derrames pleurais, hérnia diafragmática
Hipoplasia pulmonar	Prematuridade extrema, oligo-hidrâmnio

Reproduzido, com permissão, de Rosenberg AA: Neonatal adaptation. In Gabbe SG et al. (editores): *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, 1996.

C. No neonato de idade gestacional extremamente baixa (< 27 semanas), a intubação para administração de surfactante deve ser considerada.

D. Os expansores de volume devem ser infundidos lentamente para minimizar mudanças rápidas na pressão arterial.

2. Depressão por narcóticos — No caso de administração de opiáceo à mãe dentro de quatro horas do parto, instituir reanimação, como descrito antes. Quando o bebê está estável, com boa frequência cardíaca, cor e perfusão, mas ainda tem esforço respiratório fraco, indica-se a administração de naloxona (0,1 mg/kg IM, SC, IV ou IT). A naloxona não deve ser administrada em substituição à VPP; tampouco deve ser usada no neonato de uma mãe adita a opiáceo, porque precipitará a abstinência.

3. Líquido amniótico tinto de mecônio

A. O obstetra realiza aspiração rotineira da boca e do nariz depois do nascimento.

B. Se o neonato estiver ativo e respirando, sem necessidade de reanimação, a via respiratória não precisa ser inspecionada — só é necessária aspiração adicional da boca e nasofaringe.

C. A via respiratória de qualquer neonato deprimido precisando de ventilação deve ser verificada e limpa (pela passagem de uma sonda de aspiração até abaixo das pregas vocais) antes de se instituir a VPP. Adaptadores especiais estão disponíveis para uso com reguladores de aspiração de parede, para permitir que a sucção seja aplicada diretamente à sonda endotraqueal.

D. Visto que a maioria dos casos graves de síndrome de aspiração de mecônio com hipertensão pulmonar provavelmente se originem no útero, os esforços de ressuscitação não devem ser excessivamente retardados com tentativas de aspirar o mecônio da via respiratória.

4. Precauções universais — No centro obstétrico, as precauções universais sempre devem ser observadas.

Tratamento do lactente asfixiado

A asfixia é manifestada por disfunção de múltiplos órgãos, convulsões, encefalopatia hipóxico-isquêmica e acidose metabólica. O neonato com hipoxia perinatal significativa e isquemia está em risco de disfunção de múltiplos órgãos vitais (Quadro 1-17). O órgão de maior preocupação é o cérebro.

Os aspectos da encefalopatia hipóxico-isquêmica são nível de consciência diminuído, tônus inadequado, movimentos espontâneos diminuídos, respiração periódica ou apneia, e convulsões. Sinais do tronco cerebral (distúrbios oculomotores e pupilares, reflexo do engasgo ausente) também podem estar presentes. A gravidade e a duração dos sinais clínicos correlacionam-se com a intensidade da lesão. Outras avaliações úteis para se analisar a gravidade no neonato a termo incluem o eletroencefalograma (EEG) e a RM, a qual, particularmente com imagem ponderada em difusão, é útil na avaliação precoce de recém-nascidos com asfixia perinatal. Um EEG acentuadamente anormal com supressão de voltagem e alentecimento, evoluindo para um padrão de paroxismo-supressão, está associado a sintomas clínicos graves. A RM pode mostrar defeitos de perfusão e áreas de lesão isquêmica na imagem ponderada em difusão.

Quadro 1-17 Sinais e sintomas causados por asfixia

Encefalopatia hipóxico-isquêmica, convulsões
Sofrimento respiratório devido à aspiração ou deficiência secundária de surfactante, hemorragia pulmonar
Hipertensão pulmonar persistente
Hipotensão devido à disfunção miocárdica
Insuficiência transitória da valva tricúspide
Anúria ou oligúria devido à necrose tubular aguda
Intolerância à alimentação; enterocolite necrosante
Aminotransferases elevadas devido à lesão hepática
Insuficiência suprarrenal devido à hemorragia
Coagulação intravascular disseminada
Hipocalcemia
Hipoglicemia
Acidose metabólica persistente
Hiperpotassemia

O manejo é direcionado a cuidados de suporte e ao tratamento de anormalidades específicas. Líquidos devem ser restritos inicialmente a 60-80 mL/kg/dia; a oxigenação deve ser mantida com ventilação mecânica, se necessário; a pressão arterial deve ser mantida com expansão de volume criteriosa (se houver hipovolemia) e vasopressores; e a glicose deve ficar na faixa normal de 45-100 mg/dL. Hipocalcemia, anormalidades da coagulação e acidose metabólica devem ser corrigidas, e convulsões tratadas com fenobarbital IV (20 mg/kg como dose de carga, com uma dose total inicial nas 24 h de 40 mg/kg). Outros anticonvulsivantes devem ser reservados para convulsões refratárias. Tem sido demonstrado que a hipotermia, seja por resfriamento seletivo da cabeça com hipotermia sistêmica discreta, seja por resfriamento total do corpo, iniciada dentro de 6 h após o nascimento, melhora o resultado final no acompanhamento de 18 meses de lactentes com sintomas neurológicos moderados e um EEG de amplitude integrada anormal. Não tem sido comprovada a eficácia deste procedimento nos casos mais graves de encefalopatia neonatal.

Asfixia perinatal: resultado de longo prazo

Registros de frequência cardíaca fetal, pH do cordão e contagens de Apgar de um minuto são previsores imprecisos do resultado final de longo prazo. Contagens de Apgar de 0-3 aos cinco minutos, em neonatos a termo, estão associadas a um risco de morte de 18-35% no primeiro ano de vida, e um risco de paralisia cerebral de 8% entre os sobreviventes. Os riscos de mortalidade e morbidade aumentam quanto mais prolongada for a depressão da contagem de Apgar. O melhor previsor isolado do resultado final é a gravidade clínica da encefalopatia hipóxico-isquêmica (a sintomatologia grave incluindo coma implica um risco de óbito de 75% e uma taxa de sequelas neurológicas de 100% entre os sobreviventes). A sequela principal da encefalopatia hipóxico-isquêmica é a paralisia cerebral, com ou sem retardo mental e epilepsia. Outros aspectos prognósticos são as convulsões prolongadas refratárias à terapia, EEG acentuadamente anormal e RM com evidência de lesão isquêmica importante. Outros aspectos clínicos requeridos para apontar a hipoxia perinatal como

a causa da paralisia cerebral incluem a presença de sofrimento fetal prévio ao nascimento, um pH arterial baixo do cordão de menos que 7,00, evidências de disfunção de outros órgãos vitais e ausência de malformação cerebral congênita.

American Heart Association and American Academy of Pediatrics: *Textbook of Neonatal Resuscitation,* 5th ed. American Heart Association/American Academy of Pediatrics, 2006.

Aschner JL, Poland RL: Sodium bicarbonate: basically useless therapy. Pediatrics 2008;122:831 [PMID: 18829808].

Blackmon LR, Stark AR, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006;117:942 [PMID: 16510680].

Bry K: Newborn resuscitation and the lung. NeoReviews 2008;9: e506.

Carlo WA, Schelonka R: The outcome of infants with an Apgar score of zero at 10 minutes: Past and future. Am J Obstet Gynecol 2007;196:422 [PMID: 17466692].

Harrington DJ et al.: The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: A systematic review of the literature and hospital-based cohort. Am J Obstet Gynecol 2007;196:463. e1 [PMID: 17466703].

Higgins RD et al. for the NICHD Hypothermia Workshop: Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development Workshop. J Pediatr 2006;148:170 [PMID: 16492424].

Lawrence RK, Inder TE: Anatomic changes and imaging in assessing brain injury in the term infant. Clin Perinatol 2008;35:679 [PMID: 19026334].

Mariani G et al.: Pre-ductal and post-ductal O_2 saturation in healthy term neonates after birth. J Pediatr 2007;150:418 [PMID: 17382123].

Nelson K: Causative factors in cerebral palsy. Clin Obstet Gynecol 2008;51:749 [PMID: 18981800].

Perlman JM: Intrapartum asphyxia and cerebral palsy: Is there a link? Clin Perinatol 2006;33:335 [PMID: 16765728].

Richmond, S, Goldsmith JP: Air or 100% oxygen in neonatal resuscitation. Clin Perinatol 2006;33:11 [PMID: 16533630].

Sahni R, Sanocka UM: Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Clin Perinatol 2008;35:717 [PMID: 19026336].

Thomson MA: Early nasal continuous positive airway pressure to minimize the need for endotracheal intubation and ventilation. NeoReviews 2005;6:e184.

Walsh MC, Fanaroff JM: Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. Clin Perinatol 2007;34:653 [PMID: 18063111].

Wyckoff MH, Perlman JM: Use of high-dose epinephrine and sodium bicarbonate during neonatal resuscitation: Is there proven benefit? Clin Perinatol 2006;33:141 [PMID: 16533640].

O NEONATO PREMATURO

Os prematuros compreendem a maioria dos recém-nascidos de alto risco. O neonato pré-termo enfrenta uma variedade de desvantagens fisiológicas:

1. A capacidade de coordenar sucção, deglutição e respiração não é obtida até 34-36 semanas de gestação. Portanto, as alimentações entéricas devem ser fornecidas por sonda. Além disso, os lactentes prematuros têm um reflexo de engasgo imaturo, o que aumenta o risco de aspiração de alimentos.
2. A insuficiência de depósitos de gordura corporal causa diminuição da capacidade de manter a temperatura do corpo.
3. Imaturidade pulmonar/deficiência de surfactante está associada à imaturidade estrutural em neonatos mais jovens que 26 semanas de gestação. Este problema é exacerbado pela combinação de pulmões não complacentes e uma parede torácica extremamente complacente, causando mecânica respiratória ineficiente.
4. O controle respiratório imaturo leva à apneia e à bradicardia.
5. A persistência de patência do canal arterial compromete a troca de gases pulmonar devido ao excesso de fluxo e edema pulmonar.
6. Vascularização e estrutura cerebrais imaturas predispõem a hemorragias subependimárias e intraventriculares, e leucomalacia periventricular.
7. A dificuldade de absorção de substratos pelo trato GI compromete o manejo nutricional.
8. A função renal imatura (incluindo tanto as funções de filtração como as tubulares) complica o manejo de líquidos e eletrólitos.
9. Susceptibilidade aumentada a infecções.
10. A imaturidade de processos metabólicos predispõe à hipoglicemia e à hipocalcemia.

1. Assistência na sala de parto

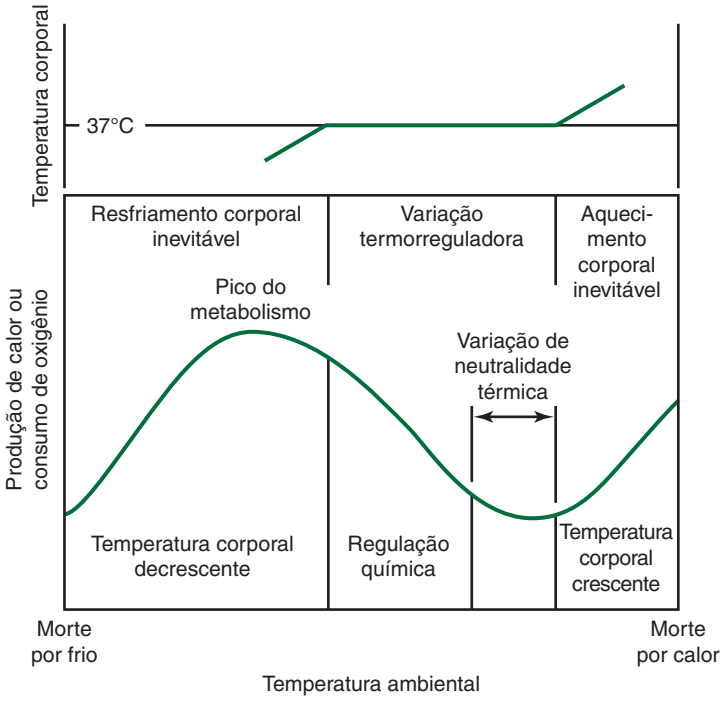
Ver seção anterior sobre Reanimação Perinatal.

2. Assistência no berçário

A. Termorregulação

A manutenção da temperatura corpórea estável é um contrabalanço entre produção/conservação e perda de calor. A produção de calor em resposta ao estresse do frio ocorre por meio de atividade muscular voluntária, atividade muscular involuntária (calafrios) e termogênese não causada por calafrios. Os recém-nascidos produzem calor principalmente por meio do último destes três mecanismos. Esta produção metabólica de calor depende da quantidade de gordura marrom, que é muito limitada no neonato prematuro. A perda de calor para o ambiente pode ocorrer por meio de: (1) irradiação — transferência de calor de um objeto mais quente para um mais frio, sem contato; (2) convecção — transferência de calor para o ambiente gasoso circundante, influenciada pelo movimento e temperatura do ar; (3) condução — transferência de calor para um objeto mais frio, por meio de contato direto; e (4) evaporação — resfriamento secundário à perda de água pela pele. A perda de calor no recém-nascido prematuro é acelerada devido a uma razão alta de área de superfície para massa corporal, reduzido isolamento pelo tecido subcutâneo e perda de água através da pele imatura.

O ambiente térmico do neonato prematuro deve ser regulado cuidadosamente. O lactente deve ser mantido aquecido em uma incubadora, onde há aquecimento do ar e a perda de calor por convecção é minimizada. O neonato também pode ser mantido aquecido em um berço aberto, com uma fonte de calor radiante. Embora as perdas de calor por evaporação e convecção sejam



▲ **Figura 1-8** Efeito da temperatura ambiental sobre consumo de oxigênio e temperatura corporal. (Adaptada e reproduzida, com permissão, de Klaus MH, Fanaroff AA, Martin R J: The physical environment. In: Klaus MH, Fanaroff AA [editors]: *Care of the High-Risk Neonate*, 5th ed. WB Saunders, 2001.)

maiores com os aquecedores radiantes, este sistema permite melhor acesso para cuidados ao recém-nascido enfermo. Idealmente, o neonato deve ser mantido em um ambiente térmico neutro (Figura 1-8). O ambiente térmico neutro possibilita que o recém-nascido mantenha uma temperatura corporal central estável, com um mínimo de produção de calor metabólico por meio do consumo de oxigênio. O ambiente térmico neutro depende do tamanho do neonato, da idade da gestação e da idade pós-natal. O ambiente térmico neutro (tanto na incubadora como no berço aquecido) pode ser obtido pela manutenção de uma temperatura da pele abdominal de 36,5°C. Geralmente, quando os lactentes atingem 1.700-1.800 g, eles são capazes de manter a temperatura em um berço aberto, desde que agasalhados.

B. Monitoração do neonato de alto risco

No mínimo, equipamentos para monitorar a frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial devem estar disponíveis. A saturação de oxigênio pode ser avaliada continuamente pelo uso de oximetria de pulso, correlacionada com a pressão de oxigênio arterial (PaO_2) quando necessário. Po_2 e Pco_2 transcutâneos também podem ser usados para avaliar oxigenação e ventilação. Gasometria arterial, eletrólitos, glicose, cálcio, bilirrubina e outras dosagens químicas devem ser mensurados em volumes pequenos de sangue. No cuidado inicial de um neonato prematuro doente, o modo mais eficiente de colher amostras de sangue para exames assim como de fornecer líquidos e monitorar a pressão sanguínea é por meio de um acesso arterial umbilical. Uma vez que o recém-nascido fique estável e a necessidade de amostras sanguíneas frequentes seja reduzida (comumente 4-7 dias), o acesso umbilical deve ser removido. Todos os acessos vasculares estão associados a morbidade por trombose ou embolia, infecção e sangramento.

C. Terapia hidreletrolítica

As necessidades de líquidos em neonatos prematuros são uma função de (1) perdas insensíveis (pele e trato respiratório), (2) débito urinário, (3) perdas fecais (< 5% do total) e (4) outras perdas, como as nasogástricas. Na maioria das circunstâncias, a necessidade de líquidos é determinada largamente por perdas insensíveis mais perdas urinárias. A maior contribuição à perda hídrica insensível é a perda evaporativa pela pele. A velocidade da perda de água é uma função da idade gestacional (peso corporal, espessura da pele e maturidade), do ambiente (as perdas são maiores sob fonte de calor radiante [berço aquecido] do que em uma incubadora) e do uso de fototerapia. As perdas respiratórias são mínimas, quando se usa oxigênio umidificado. A contribuição renal à necessidade hídrica é influenciada pela capacidade limitada do neonato prematuro de concentrar a urina e conservar água, ou de excretar uma carga líquida.

As necessidades de eletrólitos são mínimas nas primeiras 24-48 h, até que haja uma excreção urinária significativa. As necessidades basais daí em diante são as seguintes: sódio, 3 mEq/kg/dia; potássio, 2 mEq/kg/dia; cloreto, 2-3 mEq/kg/dia; e bicarbonato, 2-3 mEq/kg/dia. No recém-nascido com menos de 30 semanas de gestação, as perdas de sódio e bicarbonato na urina frequentemente são elevadas, aumentando, assim, as necessidades do bebê.

O manejo hídrico inicial depois do nascimento varia com o tamanho do neonato e a gestação. Os recém-nascidos com mais

de 1.200 g devem começar com 80-100 mL/kg/dia de $SG_{10\%}$. Aqueles pesando menos devem começar com 100-120 mL/kg/dia de $SG_{10\%}$ ou $SG_{5\%}$ (os lactentes < 800 g e nascidos antes de 26 semanas de gestação frequentemente se tornam hiperglicêmicos com $SG_{10\%}$). O item mais crítico no manejo de líquidos é a monitoração. Monitorar peso corporal, débito urinário, ingestão de líquidos e eletrólitos, eletrólitos no soro e na urina e glicemia permite uma determinação razoavelmente precisa das necessidades de água, glicose e eletrólitos do neonato. A nutrição parenteral deve ser obtida precocemente, de preferência no primeiro dia, e mantida até que uma ingestão entérica adequada seja obtida.

D. Suporte nutricional

A necessidade calórica média para o RN prematuro em crescimento é de 120 kcal/kg/dia. O ganho de peso desejado é 15-20 g/kg/dia para bebês com menos de 35 semanas, e 15 g/kg/dia, para aqueles com mais de 35 semanas; o crescimento linear e do perímetro cefálico deve ser de 1 cm/semana, em média. Os neonatos requerem, inicialmente, infusão de glicose IV para manter a glicemia na faixa de 60-100 mg/dL. Geralmente, são necessárias infusões de 5-7 mg/kg/minuto (aproximadamente 80-100 mL/kg/dia de $SG_{10\%}$). No neonato de muito baixo peso ao nascer, deve ser iniciado um suporte nutricional agressivo o mais cedo possível após o nascimento, com soluções parenterais contendo 3 g/kg/dia de aminoácidos, administradas por acesso central ou periférico, via veia umbilical ou cateter percutâneo (Quadro 1-18). Alimentações tróficas de volume pequeno com leite humano, ou fórmula para prematuros com 20 kcal/0,5 L, devem ser iniciadas por gavagem, com cerca de 10% ou menos das necessidades nutricionais do neonato (< 10 mL/kg/dia) assim que for possível, geralmente dentro dos primeiros poucos dias depois do nascimento. Após vários dias de alimentação trófica, o neonato pode receber um volume progressivamente maior de forma lenta, até atingir as necessidades calóricas totais ao longo de 5-7 dias. Mesmo alimentações em volume extremamente pequenos podem ampliar a prontidão do intestino para receber volumes alimentares maiores. Alimentações intermitentes em bolo são preferidas, porque estas parecem estimular a liberação de hormônios relacionados com o intestino e podem acelerar a maturação do trato GI, embora no recém-nascido de extremo baixo peso ao nascer (< 1.000 g) ou no neonato em pós-operatório, alimentações por gotejamento contínuo algumas vezes sejam mais bem toleradas. Um esquema de progressão mais rápida é usado para lactentes pesando mais de 1.500 g, e o esquema mais lento para aqueles pesando menos de 1.000 g.

Em geral, o suporte nutricional de longo prazo para neonatos de muito baixo peso ao nascer consiste em leite humano suplementado para aumentar proteína, densidade calórica e conteúdo de minerais, ou fórmulas infantis modificadas para recém-nascidos prematuros. Nestas fórmulas, as concentrações de proteína (aproximadamente 2 g/dL) e as concentrações calóricas (aproximadamente 24 kcal/30 mL) são relativamente altas. Além disso, as fórmulas para prematuros contêm alguns triglicerídeos de cadeia média — que não precisam de bile para absorção — como fonte de energia. Cálcio e fósforo aumentados são fornecidos para intensificar a mineralização óssea. As fórmulas lácteas, tanto para lactentes a termo como pré-termo, são enriquecidas com ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento do cérebro e da retina. Deve-se oferecer ao neonato, gradualmente, alimentações de densidade calórica mais elevada, depois que um volume substancial (100-120 mL/kg/dia) com 20 kcal/30 mL de leite humano ou fórmula seja tolerado. O sucesso das alimentações é avaliado pela passagem do alimento para fora do estômago em período adequado de tempo, sem êmese nem grandes volumes residuais, um exame abdominal livre de distensão e um padrão normal de eliminações fecais.

Quando o lactente prematuro se aproxima do termo, a fonte nutricional para o bebê alimentado com mamadeira pode ser mudada para uma fórmula de transição (22 kcal/30 mL) até a idade

Quadro 1-18 Uso de soluções de alimentação parenteral

	Volume (mL/kg/dia)	Carboidratos (g/dL)	Proteínas (g/kg)	Lipídeos (g/kg)	Calorias (kcal/kg)
Periférica: curto prazo (7-10 dias)					
Solução inicial	100-150	$SG_{10\%}$	3	1	56-84
Solução-alvo	150	$SG_{12,5\%}$	3-3,5	3	108
Central: longo prazo (> 10 dias)					
Solução inicial	100-150	$SG_{10\%}$	3	1	56-84
Solução-alvo	130	$SG_{15\%}$-$SG_{18\%}$	3-4	3	118-130

Notas:
1. Aumentar progressivamente a glicose na hiperalimentação central conforme o tolerado por dia, contanto que a glicemia permaneça normal.
2. Aumentar progressivamente os lipídeos em 0,5-1,0 g/kg/dia, contanto que os triglicerídeos estejam normais.
3. A água total deve ser 100-150 mL/kg/dia, dependendo das necessidades hídricas da criança.

Monitoração:
1. Glicemia duas ou três vezes por dia durante alterações da concentração de glicose, depois diariamente.
2. Eletrólitos diariamente, depois duas vezes por semana quando a criança estiver recebendo uma solução estável.
3. A cada 1-2 semanas: ureia e creatinina séricas; proteína total e albumina séricas; cálcio, fósforo, magnésio e bilirrubina séricos e hemograma com contagem de plaquetas.
4. Nível de triglicerídeos depois de 24 h em 2 g/kg/dia e 24 h em 3g/kg/dia, depois em semanas alternadas.

de 6-9 meses. Suplementação adicional com ferro (2-4 mg/kg/dia) é recomendada para lactentes prematuros, começando de duas semanas a dois meses de idade, dependendo da idade gestacional e do número de transfusões prévias. Os lactentes que são tratados com eritropoietina (epoetina alfa) para prevenção ou tratamento de anemia da prematuridade requerem uma dosagem mais alta (4-6 mg/kg/dia). Sobrecarga de ferro é uma possibilidade em lactentes prematuros doentes que receberam múltiplas transfusões; tais crianças devem ser avaliadas com níveis de ferritina sérica antes de começar a suplementação com ferro.

Adamkin DH: Feeding problems in the late preterm infant. Clin Perinatol 2006;33:831 [PMID: 17148007].

Ehrenkranz RA: Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants:What is the evidence? Semin Perinatol 2007;31:48 [PMID: 17462488].

Heiman H, Schanler RJ: Enteral nutrition for premature infants: The role of human milk. Semin Fetal Neonat Med 2007;12:26 [PMID: 17185053].

Rao R, Georgieff MK: Iron therapy for preterm infants. Clin Perinatol 2009;36:27 [PMID: 19161863].

Uhing MR, Das USG: Optimizing growth in the preterm infant. Clin Perinatol 2009;36:165 [PMID: 19161873].

3. Apneia no neonato prematuro

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pausa respiratória de duração suficiente para resultar em cianose ou bradicardia.
- Mais comum em bebês nascidos antes de 34 semanas de gestação; início antes de duas semanas de idade.
- As metilxantinas (p. ex. cafeína) representam tratamento efetivo.

Considerações gerais

A apneia é definida como uma pausa respiratória durando mais de 20 s — ou pausa de qualquer duração acompanhada por cianose e bradicardia. Pausas respiratórias mais curtas associadas à cianose ou bradicardia também são qualificadas como apneia significativa, ao passo que respiração periódica, que é comum em neonatos a termo e pré-termo, é definida como ciclos de ventilação regularmente interrompidos por pausas curtas, *não* associados à bradicardia ou mudança de cor. Por definição, a apneia da prematuridade não está associada a um fator predisponente, sendo um diagnóstico de exclusão. Uma variedade de processos pode precipitar apneia (Quadro 1-19), e eles devem ser considerados antes que seja estabelecido um diagnóstico de apneia da prematuridade.

A apneia da prematuridade é a causa mais frequente de apneia. A maioria dos casos de apneia da prematuridade consiste em apneia mista caracterizada por uma pausa respiratória mediada centralmente (tronco cerebral), precedida ou seguida por obstrução da via respiratória. Menos comum é a apneia puramente central ou puramente obstrutiva. A apneia da prematuridade é o resultado de imaturidade tanto dos centros reguladores centrais quanto dos mecanismos protetores que ajudam a manter a patência da via respiratória.

Quadro 1-19 Causas de apneia no neonato prematuro

Instabilidade térmica — tanto estresse por frio como por calor
Resposta à inserção de uma sonda para alimentação
Refluxo gastresofágico
Hipoxemia
Doença parenquimatosa pulmonar
Persistência do canal arterial
Anemia?
Infecção
Sepse (viral ou bacteriana)
Enterocolite necrosante
Causas metabólicas
Hipoglicemia
Hemorragia intracraniana
Hidrocefalia pós-hemorrágica
Convulsões
Fármacos (p. ex., morfina)
Apneia da prematuridade

Achados clínicos

O início tipicamente ocorre dentro das duas primeiras semanas de vida. A frequência das crises aumenta gradualmente com o tempo. Apneia patológica deve ser suspeitada se as crises têm início súbito, são incomumente frequentes, ou muito graves. Apneia ao nascer, ou no primeiro dia de vida, é incomum, mas pode ocorrer no neonato prematuro não ventilado com síndrome da distrição respiratória. No recém-nascido a termo, ou no prematuro tardio, a apresentação ao nascimento sugere anormalidades neuromusculares de natureza aguda (asfixia, tocotraumatismo, ou infecção) ou crônica (p. ex., hipotonia congênita ou lesão estrutural do SNC).

Todos os neonatos — independentemente da gravidade e frequência da apneia — requerem uma avaliação de mínima triagem, inclusive uma análise geral de bem-estar (p. ex., tolerância às alimentações, temperatura estável, exame físico normal), uma verificação da associação de crises à alimentação, mensuração de PaO_2 ou SaO_2, glicemia, hematócrito e uma revisão da história de uso de fármacos. Neonatos com apneia grave de início súbito necessitam de uma avaliação mais extensa para causas primárias, especialmente infecção. Outros testes específicos são ditados por sinais relevantes, por exemplo, avaliação para enterocolite necrosante (ECN) em um neonato com apneia e distensão abdominal ou intolerância alimentar.

Tratamento

Qualquer causa subjacente deve ser tratada. Se a apneia deve-se simplesmente à prematuridade, o tratamento sintomático é ditado pela frequência e gravidade das crises apneicas. Crises frequentes o bastante para interferir em outros aspectos do cuidado

(p. ex., alimentação), ou graves o bastante para causar cianose ou bradicardia significativa necessitando de intervenção ou ventilação por bolsa e máscara requerem tratamento. O citrato de cafeína (20 mg/kg como dose de carga e depois 5-10 mg/kg/dia) é o medicamento de escolha. Os efeitos colaterais da cafeína geralmente são leves, e incluem taquicardia e intolerância alimentar ocasional. A dose usada deve ser a menor dose necessária para diminuir a frequência da apneia e eliminar as crises graves. O nível alvo do fármaco, se monitorado, geralmente é de 10-20 mcg/mL. A pressão positiva contínua nasal nas vias respiratórias (CPAP), por tratar o componente obstrutivo da apneia, é efetiva em alguns recém-nascidos. A intubação e ventilação podem eliminar crises apneicas, mas apresentam os riscos associados à intubação endotraqueal. Embora muitos neonatos prematuros sejam tratados clinicamente para possível apneia associada a refluxo, há poucas evidências que apoiem esta intervenção.

Prognóstico

Na maioria dos recém-nascidos prematuros, as crises de apneia e bradicardia cessam por volta de 34-36 semanas de idade pós-menstrual. As crises que requerem intervenção cessam antes dos episódios que resolvem espontaneamente. Em bebês nascidos com menos de 28 semanas de gestação, os episódios podem continuar além do termo. Episódios de apneia e bradicardia no berçário não são preditores de SMSL, embora a incidência desta síndrome seja levemente aumentada em neonatos prematuros. Assim, a monitoração domiciliar em neonatos que experimentaram apneia no berçário raramente é indicada.

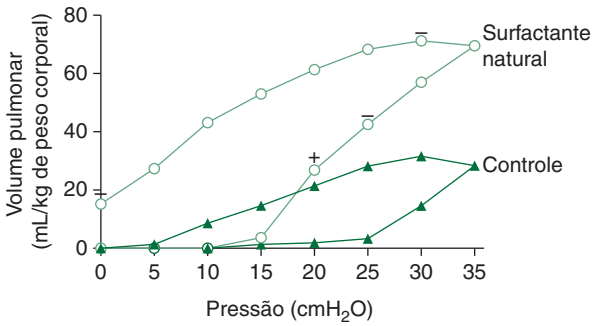
4. Doença da membrana hialina

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Taquipneia, cianose e gemidos expiratórios.
- Aeração inadequada apesar do esforço respiratório aumentado.
- Radiografia de tórax mostra hiperexpansão e broncogramas aéreos.

Considerações gerais

A causa mais comum de sofrimento respiratório no recém-nascido prematuro é a doença da membrana hialina. A incidência aumenta de 5% dos lactentes nascidos com 35-36 semanas de gestação para mais de 50% dos que nascem com 26-28 semanas. Esta condição é causada por uma deficiência de produção de surfactante, bem como pela inativação do surfactante por extravasamento de proteína para dentro dos espaços aéreos. O surfactante diminui a tensão superficial no alvéolo durante a expiração, permitindo que o alvéolo permaneça parcialmente expandido e mantenha uma capacidade residual funcional. A ausência ou inativação do surfactante resulta em má complacência pulmonar e atelectasia. O neonato precisa despender muito esforço para expandir os pulmões em cada respiração, e sobrevém a insuficiência respiratória (Figura 1-9).



▲ **Figura 1-9** Relações pressão-volume para insuflação e deflação de pulmões de coelhos com deficiência de surfactante e tratadas com surfactante. (Reproduzida, com permissão, de Jobe AH: The developmental biology of the lung. In: Fanaroff AA, Martin RJ [editors]: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 6th ed. Mosby, 1997.)

Achados clínicos

Os recém-nascidos com doença da membrana hialina mostram todos os sinais clínicos de sofrimento respiratório. À ausculta, a entrada de ar está diminuída apesar do vigoroso esforço respiratório. A radiografia de tórax demonstra atelectasia bilateral difusa, causando uma aparência de vidro moído. As vias respiratórias principais são delimitadas pelos alvéolos com atelectasia, criando broncogramas aéreos. Na criança não intubada, observam-se o abaulamento do diafragma e hipoinsuflação.

Tratamento

Suplementação com oxigênio, CPAP nasal, intubação precoce para administração de surfactante e ventilação e inserção de acessos umbilicais arterial e venoso são as intervenções iniciais necessárias. Um respirador que possa administrar ventilações sincronizadas com os esforços respiratórios do neonato (ventilação mandatória intermitente sincronizada) e fornecer com precisão um volume corrente pré-estabelecido (5-6 mL/kg) deve ser usado. Respiradores de alta frequência são disponíveis para tratamento de resgate de bebês que estão evoluindo mal com a ventilação convencional, ou que têm problemas de escape de ar.

A reposição com surfactante é usada tanto na sala de parto, como profilaxia para crianças nascidas antes de 27 semanas de gestação, quanto na doença da membrana hialina estabelecida, como resgate, preferivelmente dentro de 2-4 h do nascimento. A terapia com surfactante diminui tanto a taxa de mortalidade em neonatos prematuros quanto as complicações de escape de ar da doença. Durante o curso agudo, as regulagens do respirador e as necessidades de oxigênio são bem mais baixas nos recém-nascidos tratados com surfactante que nos controles. A dose do beractanto derivado bovino (Survanta) é 4 mL/kg, a de extrato de surfactante de pulmão de bezerro (Infasurf) é 3 mL/kg e a do derivado porcino poractante (Curosurf) é 1,25-2,5 mL/kg,

administrado por via endotraqueal. A repetição da dose está indicada em lactentes que permanecem no respirador com mais de 30-40% de oxigênio. Um total de 2-3 doses, dadas com intervalo de 8-12 h, pode ser administrado. À medida que a doença evolui, as proteínas que inibem a função do surfactante extravasam para os espaços aéreos, tornando a reposição de surfactante menos efetiva. Em neonatos estáveis, um teste terapêutico com CPAP nasal à pressão de 5-6 cmH_2O pode ser tentado antes da intubação e administração de surfactante. Para aqueles que precisam de ventilação mecânica, a extubação para CPAP nasal deve ser feita o mais cedo possível, para minimizar lesão pulmonar e evolução para doença pulmonar crônica. A ventilação por pressão positiva intermitente nasal (NIPPV) é outra modalidade que pode ser tentada para suporte de ventilação do recém-nascido de muito baixo peso, com menos potencial de morbidade. A administração pré-natal de corticosteroides à mãe é uma estratégia importante para acelerar a maturação pulmonar. Os recém-nascidos cujas mães receberam corticosteroides mais de 24 h antes do parto prematuro têm menos probabilidade de síndrome da distrição respiratória e uma taxa de mortalidade mais baixa.

5. Doença pulmonar crônica no recém-nascido prematuro

Considerações gerais

A doença pulmonar crônica, definida como sintomas respiratórios, necessidade de oxigênio e anormalidades na radiografia de tórax presente com 36 semanas pós-concepção, ocorre em cerca de 20% dos prematuros ventilados por deficiência de surfactante. A incidência é mais alta nas idades gestacionais mais baixas e em neonatos expostos à corioamnionite antes do nascimento. O desenvolvimento de doença pulmonar crônica é uma função de imaturidade dos pulmões ao nascer, inflamação e exposição a altas concentrações de oxigênio com volutrauma pelo respirador. A terapia de reposição de surfactante, ou o CPAP nasal precoce, tem diminuído a gravidade da doença pulmonar crônica. A taxa de mortalidade por doença pulmonar crônica é muito baixa, mas ainda há morbidade significativa secundária a sintomas de reatividade das vias respiratórias e reinternações hospitalares durante os primeiros dois anos de vida por infecção respiratória recorrente.

Tratamento

Suplementação de oxigênio em longo prazo, ventilação mecânica e CPAP nasal são as terapias primárias para a doença pulmonar crônica do prematuro. Diuréticos (furosemida, 1-2 mg/kg/dia, ou hidroclorotiazida-espironolactona, 1-2 mg/kg/dia), β_2-adrenérgicos, corticosteroides inalados (fluticasona ou budesonida) e corticosteroides sistêmicos (dexametasona, 0,2-0,5 mg/kg/dia, ou hidrocortisona, 1-5 mg/kg/dia) são usados como terapia adjuvante. O uso de corticosteroides sistêmicos permanece controverso. Embora uma diminuição da inflamação pulmonar possa ajudar os lactentes a desmamar do suporte ventilatório, há dados associando o uso de dexametasona na primeira semana de vida a uma incidência aumentada de paralisia cerebral. Este risco deve ser balanceado contra o risco mais alto de deficiência do desenvolvimento neurológico em lactentes com doença pulmonar crônica grave. Provavelmente há um ponto na evolução destes neonatos em que o benefício de usar corticosteroides sistêmicos, pelo período de tempo mais curto e na dose mais baixa possível, supere o risco da ventilação mecânica continuada. Depois da alta hospitalar, alguns destes lactentes precisarão de oxigênio em casa. Isto pode ser monitorado por oximetria de pulso, com uma SaO_2 de 94-96%. Alguns continuarão a manifestar sintomatologia pulmonar até a adolescência.

AAP Committee on Fetus and Newborn: Hospital discharge of the high-risk neonate. Pediatrics 2008;122:1119 [PMID: 18977994].

Bhandari A, Bhandari V: Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2009;123:1562 [PMID: 19482769].

Bhandari V et al.: Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation and neonatal outcomes. Pediatrics 2009; 124: 517 [PMID: 19651577].

Engle JA, AAP committee on fetus and newborn: Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics 2008;121:419 [PMID: 18245434].

Finer NN et al.: Summary proceedings from the apnea-of prematurity group. Pediatrics 2006;117:S47 [PMID: 16777822].

Jobe AH: Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2009;36:177 [PMID: 19161874].

Keszler M: State of the art in conventional mechanical ventilation. J Perinatol 2009;29:262 [PMID: 19242486].

Rojas MA et al.: Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A randomized controlled trial. Pediatrics 2009;123:137 [PMID: 19117872].

Silvestri JM: Indications for home apnea monitoring (or not). Clin Perinatol 2009;36:87 [PMID: 19161867].

Warren JB, Anderson JM: Core concepts: Respiratory distress syndrome. NeoReviews 2009;10:e351.

6. Persistência do canal arterial

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Precórdio hiperdinâmico.
- Pulsos amplos.
- Hipotensão.
- Presença de um sopro cardíaco sistólico em muitos casos.

Considerações gerais

A persistência do canal arterial clinicamente significativa em geral se apresenta do 3º ao 7º dia, quando a dificuldade respiratória da doença da membrana hialina está melhorando. A apresentação pode ser no 1º ou 2º dia, especialmente em crianças nascidas antes de 28 semanas de gestação, e naquelas que receberam terapia de reposição de surfactante. Os sinais incluem um precórdio hiperdinâmico, pulsos periféricos amplos e hiperdinâmicos, com ou sem um sopro cardíaco sistólico. As apresentações precoces

algumas vezes se manifestam por hipotensão sistêmica, sem um sopro ou circulação hiperdinâmica. Estes sinais frequentemente são acompanhados de uma necessidade aumentada de suporte respiratório e por acidose metabólica. A presença de persistência do canal arterial é confirmada por ecocardiografia.

Tratamento

O tratamento da persistência do canal arterial é por ligadura farmacológica ou cirúrgica. Um ducto clinicamente significativo pode ser fechado com indometacina (0,2 mg/kg IV a cada 12 h por três doses) em cerca de dois terços dos casos. Se o canal reabre ou deixa de fechar completamente, um segundo curso do fármaco pode ser usado. Se a indometacina falha no fechamento do ducto, ou se este reabre uma segunda vez, a ligadura cirúrgica pode ser considerada se o lactente permanecer sintomático. Além disso, no neonato de extremo baixo peso ao nascer (< 1.000 g), que está em risco muito alto de desenvolver um ducto sintomático, pode ser usada uma estratégia profilática com indometacina (0,1 mg/kg a cada 24 h por 3-5 dias), começando no primeiro dia de vida. O principal efeito colateral da indometacina é oligúria transitória, que pode ser manejada por restrição de líquidos até que o débito urinário melhore. A indometacina não deve ser usada se o neonato apresentar hiperpotassemia, se a creatinina estiver acima de 2 mg/dL, ou se a contagem de plaquetas for menor que 50.000/mL. Há uma incidência aumentada de perfuração intestinal se usada concomitantemente à hidrocortisona em recém-nascidos com extremo baixo peso ao nascer (9% *vs*. 2% para cada um dos medicamentos isoladamente). O ibuprofeno pode ser usado como uma alternativa à indometacina, com administração a cada 24 h como uma dose inicial de 10 mg/kg, e depois 5 mg/kg por duas doses. A oligúria é menos grave e menos frequente do que com a indometacina.

Chorne N et al.: Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental disability. Pediatrics 2007;119:1165 [PMID: 17545385].

Clyman RI, Chorne N: Patent ductus arteriosus: Evidence for and against treatment. J Pediatr 2007;150:216 [PMID: 17307530].

Gien J: Controversies in the management of patent ductus arteriosus. NeoReviews 2008;9:e477.

Hermes-DeSantis ER, Clyman RI: Patent ductus arteriosus: Pathophysiology and management. J Perinatol 2006;26(Suppl 1):S14 [PMID: 16625216].

7. Enterocolite necrosante



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Intolerância alimentar com resíduos gástricos ou vômitos.
- Fezes sanguinolentas.
- Distensão e dor à palpação abdominal.
- Pneumatose intestinal à radiografia do abdome.

Considerações gerais

A enterocolite necrosante (ECN) é a emergência GI mais comum adquirida no período neonatal. É mais comum em neonatos prematuros, com uma incidência de 10% naqueles com menos de 1.500 g. Em recém-nascidos a termo, ela ocorre em associação com policitemia, miocardiopatia congênita e asfixia perinatal. A patogênese da ECN é multifatorial. Acredita-se que isquemia intestinal prévia, infecção bacteriana ou viral e imaturidade imune do intestino desempenhem todas um papel. Em até 20% dos neonatos afetados, o único fator de risco é prematuridade. Recém-nascidos com RCIU, com uma história de fluxo diastólico final ausente ou reverso na artéria umbilical antes do parto apresentam anormalidades do fluxo esplâncnico depois do parto e têm um risco aumentado de ECN.

Achados clínicos

O sinal de apresentação mais comum é a distensão abdominal. Outros sinais incluem vômitos, resíduo gástrico aumentado, fezes positivas para heme, dor à palpação abdominal, instabilidade da temperatura, apneia e bradicardia, débito urinário diminuído e má perfusão. Pode haver leucocitose com aumento da contagem de bastonetes, ou, quando a doença progride, neutropenia absoluta. Trombocitopenia ocorre frequentemente, junto com hiperglicemia induzida pelo estresse e acidose metabólica. O diagnóstico é confirmado pela presença de pneumatose intestinal (ar na parede do intestino) em uma radiografia simples do abdome. Há um amplo espectro de apresentação, e os casos mais leves podem exibir apenas distensão de alças intestinais com edema da parede intestinal.

Tratamento

A. Clínico

A ECN é tratada por descompressão nasogástrica do intestino, manutenção da oxigenação, ventilação mecânica se necessário, e líquidos IV para repor as perdas GI de terceiro espaço. Devem ser administrados líquidos suficientes para restabelecer um débito urinário adequado. Outras medidas incluem antibióticos de largo espectro (habitualmente ampicilina, uma cefalosporina de terceira geração ou um aminoglicosídeo, e, possivelmente, cobertura adicional para anaeróbios), monitoração cuidadosa dos sinais vitais, exames físicos seriados e estudos laboratoriais (gasometria arterial, leucograma, contagem de plaquetas e radiografias). Embora não haja estratégias comprovadas para prevenir ECN, o uso de alimentação trófica, leite humano e progressão cuidadosa do volume das alimentações, assim como de agentes probióticos, pode fornecer alguma proteção.

B. Cirúrgico

As indicações para cirurgia são evidência de perfuração (ar livre presente em uma radiografia em decúbito lateral esquerdo ou transversal), alça intestinal dilatada fixa em radiografias seriadas, celulite da parede abdominal ou deterioração clínica apesar de medidas de suporte otimizadas. Todos estes sinais são indicativos de intestino necrótico. Na sala de operações, o intestino

necrosado é removido e se cria enterostomia, embora, ocasionalmente, possa ser realizada uma anastomose termino-terminal. Em lactentes com extremo baixo peso ao nascer, o manejo cirúrgico inicial pode consistir simplesmente na colocação de drenos peritoneais. A reanastomose em lactentes com enterostomia é realizada depois que a doença regride e o bebê está maior (geralmente > 2 kg e depois de 4-6 semanas).

Evolução e prognóstico

Os lactentes tratados clínica ou cirurgicamente não devem ser realimentados até que haja resolução do quadro clínico (exame abdominal normal e resolução da pneumatose), geralmente depois de 7-10 dias. O suporte nutricional durante este tempo deve ser provido por nutrição parenteral total.

O óbito ocorre em 10% dos casos. A cirurgia é necessária em menos de 25% dos casos. O prognóstico de longo prazo é determinado pela extensão do intestino removido. Os lactentes com intestino curto requerem suporte de longo prazo com nutrição IV (ver Capítulo 20). Estenoses tardias — cerca de 3-6 semanas depois do diagnóstico inicial — ocorrem em 8% dos pacientes, quer tratados de forma clínica, quer cirúrgica, e geralmente requerem tratamento operatório. Os lactentes com ECN tratada cirurgicamente têm um risco aumentado de desfecho de desenvolvimento neurológico desfavorável.

Jesse N, Neu J: NEC: Relationship to innate immunity, clinical features, and strategies for prevention. NeoReviews 2006;7:e143.

Lin HC et al.: Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 2008;122:693 [PMID: 18829790].

Lin PW, Stoll BJ: Necrotizing enterocolitis. Lancet 2006;368:1271 [PMID: 17027734].

Moss RL et al.: Laparotomy *versus* peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. N Engl J Med 2006;354:2225 [PMID: 16723614].

Srinivasan PS et al.: Necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2008;35:251 [PMID: 18280885].

8. Anemia no RN prematuro

Considerações gerais

No neonato prematuro, a concentração de hemoglobina alcança seu ponto mais baixo em cerca de 8-12 semanas e é 2-3 g/dL mais baixa que a do recém-nascido a termo. O nadir mais baixo em lactentes prematuros parece ser o resultado de diminuição da resposta de eritropoietina à massa de eritrócitos baixa. Os sintomas de anemia incluem dificuldades de alimentação, letargia, frequência cardíaca aumentada, ganho de peso insuficiente e, talvez, respiração periódica.

Tratamento

A transfusão não está indicada no lactente assintomático simplesmente com base em um hematócrito baixo. A maioria dos pacientes se torna sintomática se o hematócrito cair abaixo de 20%. Os lactentes em respiradores e com suplementação de oxigênio são mantidos, geralmente, com hematócritos acima de 25-30%. Alternativamente, os lactentes podem ser tratados com eritropoietina (350 U/kg/dia por 7-10 dias para hematócritos < 28%). A meta terapêutica é minimizar as colheitas de sangue e usar diretrizes conservadoras para transfusão.

Aher S, Ohlsson A: Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004868 [PMID: 16856064].

Bishara N, Ohls RK: Current controversies in the management of the anemia of prematurity. Semin Perinatol 2008;33:29 [PMID: 19167579].

Von Kohorn I, Ehrenkranz RA: Anemia in the preterm infant: Erythropoietin *versus* erythrocyte transfusion—it's not that simple. Clin Perinatol 2009;36:111 [PMID: 19161869].

Widness JA: Pathophysiology of anemia during the neonatal period including anemia of prematurity. NeoReviews 2008;9:e520.

9. Hemorragia intraventricular

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

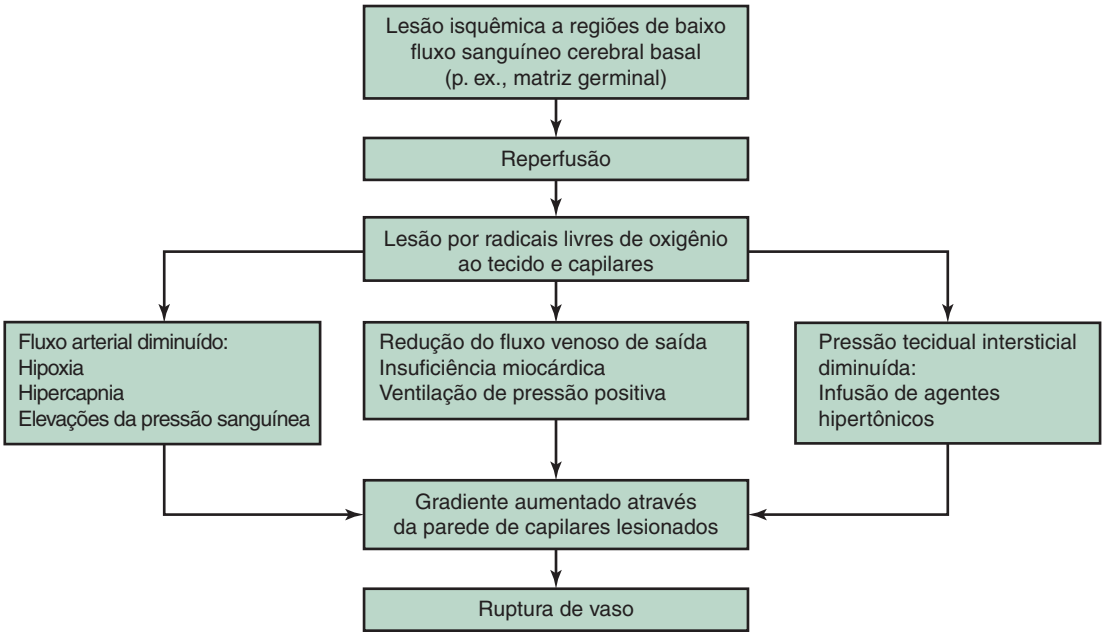
- Grandes sangramentos causam hipotensão, acidose metabólica e alteração do estado neurológico; sangramentos menores podem ser assintomáticos.
- O exame de ultrassonografia craniana de rotina é essencial para o diagnóstico em bebês nascidos antes de 32 semanas de gestação.

Considerações gerais

A hemorragia periventricular/intraventricular ocorre quase exclusivamente em neonatos prematuros. A incidência é de 20-30% em bebês nascidos antes de 31 semanas e pesando menos de 1.500 g. A incidência mais alta ocorre em neonatos da idade gestacional mais baixa (< 26 semanas). O sangramento ocorre mais comumente na matriz germinal subependimária (uma região de células indiferenciadas adjacentes ou revestindo os ventrículos laterais). A hemorragia pode se estender para dentro da cavidade ventricular. A patogênese proposta do sangramento é apresentada na Figura 1-10. O evento crítico é isquemia com lesão por reperfusão dos capilares na matriz germinal, no período perinatal imediato. A quantidade real do sangramento também é influenciada por uma variedade de fatores que afetam o gradiente de pressão através da parede capilar lesionada. Este esquema patogênico aplica-se, também, à hemorragia intraparenquimatosa (infarto venoso em uma região tornada isquêmica) e à leucomalacia periventricular (lesão isquêmica da substância branca em uma região terminal do suprimento arterial). Complicações do SNC em lactentes prematuros são mais frequentes em neonatos expostos antes do nascimento à infecção intrauterina.

Achados clínicos

Até 50% das hemorragias ocorrem antes de 24 h de idade, e praticamente todas acontecem antes do quarto dia. A síndrome clínica



▲ **Figura 1-10** Patogênese da hemorragia periventricular e intraventricular.

varia desde deterioração rápida (coma, hipoventilação, postura descerebrada, pupilas fixas, fontanela anterior abaulada, hipotensão, acidose ou queda aguda do hematócrito) a uma piora mais gradual, com alterações neurológicas mais sutis, e até ausência de quaisquer sinais fisiológicos ou neurológicos específicos.

O diagnóstico pode ser confirmado por ultrassonografia. Um exame ultrassonográfico de rotina deve ser feito aos 10-14 dias em todos os lactentes nascidos antes de 29 semanas de gestação. As hemorragias são classificadas em: grau I, hemorragia da matriz germinal somente; grau II, sangramento intraventricular sem aumento do ventrículo; grau III, sangramento intraventricular com aumento do ventrículo; ou grau IV, qualquer hemorragia intraparenquimatosa. A quantidade de sangramento é menor (grau I ou II) em 75% dos lactentes que sangram, e maior no restante. Exames de ultrassom de acompanhamento são programados com base nos resultados do exame inicial. Os neonatos sem sangramento, ou com hemorragia na matriz germinal, requerem apenas um exame após 4-6 semanas, para pesquisa de leucomalacia periventricular. Um lactente com presença de sangue no sistema ventricular está em risco de ventriculomegalia pós-hemorrágica. Geralmente, isto é o resultado de absorção prejudicada de líquido cerebrospinal (LCS), mas também pode ocorrer secundariamente a fenômenos obstrutivos. Um exame de seguimento inicial deve ser feito 1-2 semanas depois da primeira ultrassonografia. Os neonatos com sangramento intraventricular e dilatação ventricular devem ser acompanhados a cada 7-10 dias, até que o crescimento ventricular se estabilize ou diminua.

Tratamento

Durante a hemorragia aguda, tratamento de suporte (restabelecimento da volemia e hematócrito, oxigenação e ventilação) deve ser ministrado para evitar isquemia cerebral adicional. A hidrocefalia pós-hemorrágica progressiva é tratada inicialmente com uma derivação subgálea. Quando o lactente crescer o suficiente, esta pode ser convertida em uma derivação ventriculoperitoneal.

Embora a incidência e a gravidade do sangramento intracraniano em neonatos prematuros tenham diminuído, estratégias para prevenir esta complicação ainda são necessárias. Corticosteroides maternos pré-natais parecem diminuir o risco de sangramento intracraniano, e o fenobarbital pode ter um papel na mãe que não tenha sido preparada com esteroides e com trabalho de parto antes de 28 semanas de gestação. A via do parto pode ser importante, pois os lactentes nascidos via cesariana têm uma taxa diminuída de sangramento intracraniano. As estratégias pós-natais são menos efetivas. A administração precoce de indometacina pode ter algum benefício em minimizar a hemorragia, especialmente em bebês do sexo masculino, com influência obscura sobre o prognóstico de longo prazo.

Prognóstico

Hemorragias grau I e grau II não resultam em óbito. As hemorragias grau III e grau IV têm uma taxa de letalidade de 10-20%. Aumento ventricular pós-hemorrágico é visto raramente nas hemorragias grau I, mas aparece em 54-87% das hemorragias graus II-IV. Muito poucos destes lactentes precisarão de uma derivação ventriculoperitoneal. As sequelas neurológicas de longo prazo são vistas com uma frequência levemente maior em neonatos com hemorragias grau I e grau II que em prematuros sem sangramento. Nos lactentes com hemorragias grau III e grau IV, sequelas graves ocorrem em 20-25% dos casos, sequelas leves em 35%, mas nenhuma sequela em 40% dos casos. Leucomalacia

periventricular extensa, grandes sangramentos parenquimatosos e ventriculomegalia progressiva aumentam o risco de sequelas neurológicas. É importante notar que os neonatos com baixo peso extremo ao nascer, sem achados ultrassonográficos importantes, também permanecem com risco aumentado tanto para paralisia cerebral quanto para retardos cognitivos. Relatos recentes, utilizando imagens de RM, demonstram que achados sutis na substância cinzenta e na branca não visualizados com ultrassom são prevalentes em prematuros sobreviventes e são preditivos de deficiência do desenvolvimento neurológico. Isto é especialmente verdadeiro em lactentes nascidos pesando menos que 1.000 g e antes de 28 semanas de gestação.

Aarnoudse-Moens CSH et al.: Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. Pediatrics 2009;124:717 [PMID: 19651588].

Brouwer A et al.: Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for posthemorrhagic ventricular dilation. Pediatrics 2008;152:648 [PMID: 18418767].

Dyet LE et al.: Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic imaging from birth and neurodevelopmental assessment. Pediatrics 2006;118:536 [PMID: 16882805].

Inder TE et al.: Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. Pediatrics 2005;115:286 [PMID: 15687434].

Laptook AR et al.: Adverse neurodevelopmental outcome among extremely low birth weight infants with normal head ultrasound: Prevalence and antecedents. Pediatrics 2005;115:673 [PMID: 15741371].

McCrea HJ,Ment LR: The diagnosis, management, and prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clin Perinatol 2008;35:777 [PMID: 19026340].

Volpe JJ: Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol 2009;8:110 [PMID: 19081519].

10. Retinopatia da prematuridade

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O risco de retinopatia grave é maior na maioria dos neonatos pré-termo.
- O diagnóstico depende de exames oculares de triagem em todos os lactentes prematuros em risco.
- O exame avalia o estágio do desenvolvimento vascular anormal da retina, a extensão do descolamento retiniano e a distribuição e o tamanho da retina comprometida.

A retinopatia da prematuridade só ocorre na retina incompletamente vascularizada do prematuro. A incidência de retinopatia em recém-nascidos pesando menos 1.250 g é 66%, mas apenas 6% têm retinopatia bastante grave para justificar intervenção. A incidência é mais alta nos lactentes de idade gestacional mais baixa. A condição parece ser desencadeada por uma lesão inicial dos vasos retinianos em desenvolvimento e baixos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I. Depois da lesão inicial, pode seguir-se o desenvolvimento normal dos vasos, ou pode ocorrer vascularização anormal devido ao início rápido de efeitos excessivos do fator de crescimento endotelial vascular, com formação de crista retiniana. O processo pode regredir neste ponto, ou pode continuar, com crescimento de tecido fibrovascular para dentro do vítreo, associado à inflamação, formação de tecido cicatricial e dobras ou descolamento da retina. A doença é graduada por estágios de desenvolvimento vascular anormal e descolamento da retina (I-V), por zona do olho envolvida (1-3, com a zona 1 sendo a região posterior em volta da mácula) e pela quantidade de retina comprometida, em "horas do relógio" (p. ex., um descolamento no quadrante superior externo do olho esquerdo seria definido como afetando a retina esquerda das 12 às 3 h).

O exame inicial dos olhos deve ser realizado às 4-8 semanas de idade em RNA com um peso ao nascer menor que 1.500 g ou naqueles nascidos antes de 32 semanas de gestação, assim como em RNA pesando mais de 1.500 g com um curso clínico instável. O exame inicial é feito às 31 semanas de idade pós-menstrual ou às quatro semanas de idade pós-natal — a que ocorrer mais cedo das duas. O exame é realizado às sete semanas de idade para um bebê nascido às 24 semanas e com quatro semanas para aqueles nascidos de 27-32 semanas. O acompanhamento ocorre em intervalos de 1-2 semanas, até que a retina esteja totalmente vascularizada. Terapia com *laser* é usada em lactentes com doença progressiva, em risco de descolamento da retina. Embora este tratamento nem sempre impeça o descolamento retiniano, ele reduz a incidência de resultados finais desfavoráveis em relação à acuidade visual e anatomia da retina. Ver também o Capítulo 15.

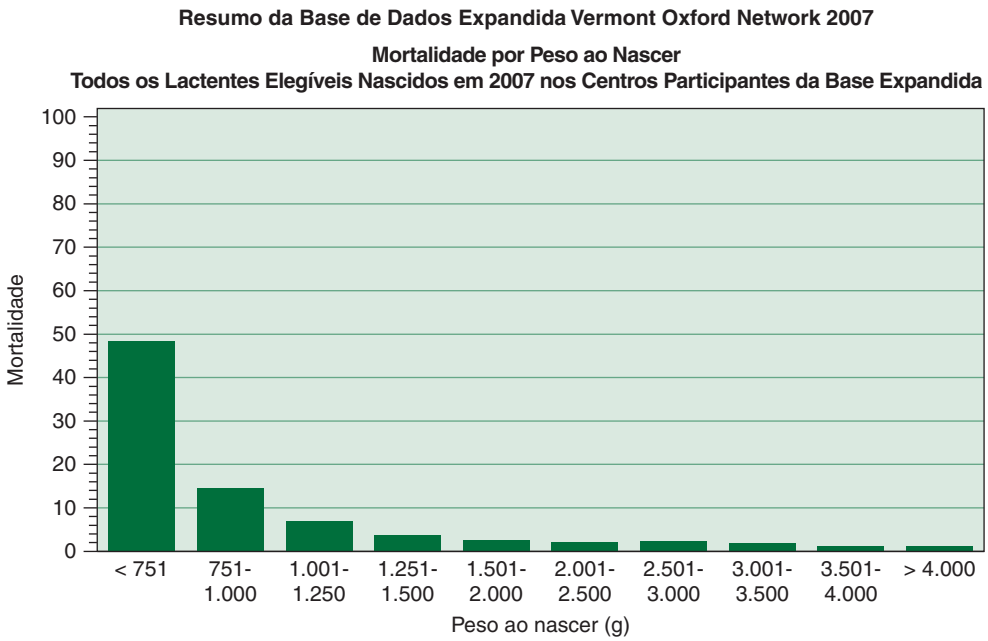
American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology and Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006;117:572 [PMID: 16452383].

Fleck BW,McIntosh N: Retinopathy of prematurity: Recent developments. NeoReviews 2009;10:e20.

11. Alta e seguimento clínico do RN prematuro

A. Alta hospitalar

Os critérios para alta do RN prematuro incluem manter a temperatura normal em berço aberto, ingestão oral adequada, ganho de peso aceitável e ausência de crises de apneia e bradicardia requerendo intervenção. Os lactentes que vão para casa em uso de oxigênio suplementar não devem dessaturar abaixo de 80% no ar ambiente, ou devem demonstrar a capacidade de despertar em resposta à hipoxia. Fatores como suporte para a mãe em casa e a estabilidade da situação da família desempenham um papel sobre o momento da alta. Visitas de enfermagem no domicílio e acompanhamento médico precoce podem ser usados para apressar a alta. Adicionalmente, a AAP recomenda que os lactentes prematuros sejam submetidos a um período de observação em um assento de segurança de automóvel, preferivelmente o seu



▲ **Figura 1-11** Taxas de mortalidade pré-hospitalar por subgrupos de 100 g de peso ao nascer, em 2007. (Reproduzida, com permissão, da Vermont Oxford Network, 2008.)

próprio, antes da alta hospitalar, com posicionamento cuidadoso para simular a contenção ótima como ocorreria no carro, para ver se eles não têm apneia obstrutiva ou dessaturação, por períodos de até 90-120 minutos.

B. Acompanhamento clínico

Com os avanços dos cuidados obstétricos e maternos, a sobrevivência de recém-nascidos depois de 28 semanas de gestação, ou pesando tão pouco como 1.000 g ao nascimento, atualmente é maior que 90%. Setenta a 80% sobrevivem com 26-27 semanas de gestação e pesos ao nascer de 800-1.000 g. A sobrevivência na idade gestacional de 25 semanas e peso ao nascer de 700-800 g é de 50-70%, com uma queda considerável abaixo deste nível (Figura 1-11).

Estas taxas altas de sobrevivência vêm com alguma morbidade. Sequelas neurológicas importantes, inclusive paralisia cerebral, retardo cognitivo e hidrocefalia, ocorrem em 10-25% dos sobreviventes com peso ao nascer menor que 1.500 g. A taxa dessas sequelas tende a ser mais alta em neonatos com peso ao nascer menor. Os lactentes com pesos ao nascer de menos de 1.000 g também têm uma frequência aumentada de incapacidades menores, inclusive problemas de aprendizado, comportamentais e psiquiátricos. Os fatores de risco para sequelas neurológicas incluem convulsões, hemorragia intracraniana graus III ou IV, leucomalacia periventricular, dilatação ventricular, anormalidades da substância branca à RM, RCIU grave, crescimento inicial inadequado do encéfalo, necessidade de ventilação mecânica, doença pulmonar crônica, ECN e classe socioeconômica baixa. Febre materna e corioamnionite estão associadas a um risco aumentado de paralisia cerebral. Outras morbidades incluem doença pulmonar crônica e doença reativa das vias respiratórias, resultando em gravidade aumentada das infecções respiratórias e reinternações hospitalares nos primeiros dois anos; retinopatia da prematuridade com perda de acuidade visual e estrabismo associados; perda de audição e retardo do crescimento. Todos estes tópicos requerem acompanhamento ambulatorial multidisciplinar cuidadoso. Os lactentes com doença pulmonar residual são candidatos a injeções mensais de palivizumabe (Synagis) durante seu primeiro inverno após a alta hospitalar, para prevenir a infecção com vírus sincicial respiratório. As imunizações de rotina devem ser administradas na idade cronológica apropriada e não devem ser corrigidas por idade para a prematuridade.

Bull MJ, Engle WA, Committee on Injury, Violence and Poison prevention, and the Committee on Fetus and Newborn: Safe transportation of preterm and low birth weight infants at hospital discharge. Pediatrics 2009;123:1425 [PMID: 19596733].

Cristobal R, Oghalai JS: Hearing loss in children with very low birth weight: Current review of epidemiology and pathophysiology. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F462 [PMID: 18941031].

Ehrenkranz, RA et al.: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopment and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 2006;117:1253 [PMID: 16585322].

Hack M et al.: Chronic conditions, functional limitations, and special healthcare needs of school-aged children born with extremely

low-birth-weight in the 1990s. JAMA 2005;294:318 [PMID: 16030276].

Marlow N et al.: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N Engl J Med 2005;352:9 [PMID: 15635108].

Saigal S et al.: Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood. Comparison with normal birth-weight controls. JAMA 2006;295:667 [PMID: 16467235].

Samara M et al.: Pervasive behavior problems at 6 years of age in a total-population sample of children born at ≤ 25 weeks of gestation. Pediatrics 2008;122:562 [PMID: 18762527].

Wilson-Costello D et al.: Improved neurodevelopmental outcome for extremely low birth weight infants in 2000-2002. Pediatrics 2007;119:37 [PMID: 17200269].

Wolke D et al.: Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. J Pediatr 2008;152:256 [PMID: 18206699].

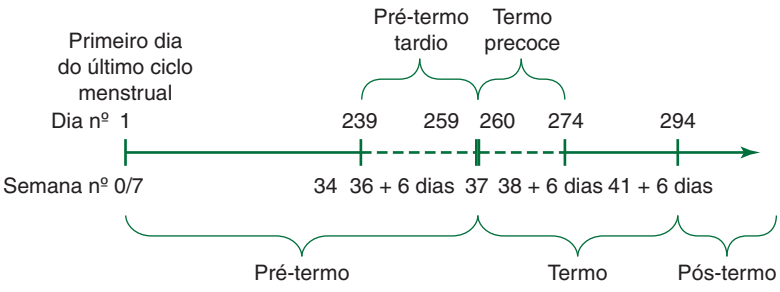
Woodward LJ et al.: Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. N Engl J Med 2006;355 [PMID: 16914704].

O RECÉM-NASCIDO PREMATURO TARDIO

A taxa de nascimentos pré-termo nos EUA aumentou em mais de 30% nos últimos 30 anos, de modo que os recém-nascidos prematuros compreendem 12,8% de todos os nascimentos. Os nascimentos prematuros tardios, aqueles de 34-36 semanas + 6 dias de gestação (Figura 1-12), foram os que mais aumentaram e agora são responsáveis por mais de 70% de todos os nascimentos pré-termo. Os nascimentos com menos de 34 semanas de gestação aumentaram em 10% desde 1990, ao passo que os nascimentos prematuros tardios cresceram 25%. Isto em parte ocorreu devido a modificações na prática obstétrica, com um aumento das induções de trabalho de parto (de 9,5%, em 1990, para 22,5%, hoje) e das operações cesarianas (31% de todos os nascimentos, atualmente), assim como uma elevação dos nascimentos múltiplos e uma demanda crescente por operação cesariana "a pedido materno".

Em comparação com os neonatos a termo, os prematuros tardios têm uma prevalência mais alta de problemas neonatais agudos, inclusive dificuldade respiratória, instabilidade da temperatura, hipoglicemia, *kernicterus*, apneia, convulsões, distúrbios alimentares e reinternação após alta hospitalar. Os problemas respiratórios são causados por taquipneia transitória ou deficiência de surfactante, ou ambos, e podem progredir para insuficiência respiratória, exigindo ventilação mecânica, hipertensão pulmonar persistente e até mesmo suporte de ECMO. Os distúrbios alimentares são causados por coordenação imatura da sucção e da deglutição, que podem interferir na alimentação por mamadeira e causar falha no estabelecimento bem-sucedido da amamentação ao seio, pondo o lactente em risco de perda de peso excessiva e desidratação. Estes neonatos têm uma probabilidade quase cinco vezes maior de precisar de suplementação com líquidos IV, ou de alimentações por gavagem. De forma relacionada tanto aos distúrbios alimentares quanto à imaturidade, os recém-nascidos prematuros tardios têm um risco pelo menos quatro vezes maior de desenvolver um nível de BT acima de 20 mg/dL, quando comparados com bebês nascidos após 40 semanas completas. Em consequência, a gestação pré-termo tardia é um fator de risco importante para hiperbilirrubinemia excessiva e *kernicterus*. Reinternações por icterícia, infecção comprovada ou suspeita, dificuldades alimentares e retardo do crescimento são muito mais comuns que em recém-nascidos a termo. O desenvolvimento no longo prazo também pode ser afetado adversamente, com alguns grandes estudos com base populacional mostrando uma incidência mais elevada de paralisia cerebral, retardo do desenvolvimento e distúrbios emocionais em comparação com lactentes a termo.

Os prematuros tardios, mesmo que de tamanho similar aos seus congêneres a termo, devem ser considerados pré-termo, em vez de quase a termo, e precisam de monitoração cuidadosa no hospital para possíveis complicações. Embora eles possam se alimentar razoavelmente bem pelos primeiros dois dias, com frequência eles deixam de aumentar o volume das mamadas e se tornam mais sonolentos e menos interessados na alimentação, à medida que perdem peso e ficam ictéricos, especialmente se menores de 36 semanas. A alta de tais recém-nascidos deve ser retardada até que eles tenham demonstrado ingesta confiável e apropriada, apesar da perda de peso e icterícia serem esperadas, e da ausência de outros problemas como hipotermia, hipoglicemia ou apneia. Se amamentados, o uso de uma bomba mamária para assegurar o esvaziamento da mama e suprimento de leite adequado também deve ser instituído, juntamente com suplementação da alimentação do lactente ao seio com leite ordenhado, por mamadeira ou sonda orogástrica. É melhor garantir alimentação adequada e comportamentos maduros por uns poucos dias a mais no hospital que ter uma reinternação por "letargia e alimentação inadequada, possível sepse" após uma alta precoce. Depois da alta do berçário, está indicado acompanhamento ambulatorial cuidadoso, geralmente dentro de 48-72 h, para assegurar a manutenção da ingesta adequada e ganho de peso continuados.



▲ **Figura 1-12** Definições de lactente prematuro tardio e de termo precoce. (Reproduzida, com permissão, de Engle WA, Kominiarek MA: Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. Clin Perinatol 2008; 35:325.)

Bell EF et al., Committee on Fetus and Newborn: Hospital discharge of the high-risk neonate. Pediatrics 2008;122:1119 [PMID: 18977994].

Engle WA et al., and the Committee on Fetus and Newborn: "Latepreterm" infants: a population at risk. Pediatrics 2007;120: 1390 [PMID: 18055691].

Engle WA, Kominiarek MA: Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. Clin Perinatol 2008;35:325 [PMID: 18456072].

Ramachandrappa A, Jain L: Health issues of the late preterm infant. Ped Clin N Am 2009;56:565 [PMID: 19501692].

Watchko JF: Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. Clin Perinatol 2006;33:839 [PMID: 17148008].

PROBLEMAS CARDÍACOS NO RECÉM-NASCIDO

CARDIOPATIAS ESTRUTURAIS

1. Apresentação com cianose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cianose, inicialmente sem dificuldade respiratória associada.
- Incapacidade de aumentar Pa_{O_2} com oxigênio suplementar.
- Radiografia do tórax com trama pulmonar diminuída sugere obstrução cardíaca direita, ao passo que trama pulmonar aumentada sugere transposição dos grandes vasos ou obstrução venosa pulmonar.

Considerações gerais

As causas de miocardiopatia cianótica no recém-nascido incluem transposição dos grandes vasos, drenagem venosa anômala pulmonar total (DVAPT), *truncus arteriosus* (alguns tipos), atresia tricúspide e atresia pulmonar, ou estenose pulmonar crítica.

Achados clínicos

Os neonatos com estes distúrbios apresentam-se com cianose precoce. O achado característico de muitas destas lesões é a cianose sem dificuldade respiratória associada. Na maioria destes lactentes, a taquipneia se desenvolve com o decorrer do tempo, ou em razão do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, ou secundária à acidose metabólica pela hipoxemia progressiva. Manobras diagnósticas auxiliam a comparar a gasometria arterial ou saturação de oxigênio no ar ambiente àquela em F_{IO_2} de 100%. A ausência de aumento de Pa_{O_2} ou Sa_{O_2} sugere cardiopatia cianótica. *Nota*: uma Pa_{O_2}, se factível, é a dosagem preferida. A saturação da hemoglobina no recém-nascido pode ser enganosamente alta, apesar de Pa_{O_2} patologicamente baixa, devido ao desvio para a esquerda da curva de dissociação da oxiemoglobina que ocorre com a hemoglobina fetal. Outros exames úteis são radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma.

A transposição dos grandes vasos é a forma mais comum de miocardiopatia cianótica com apresentação neonatal. O exame geralmente revela um sopro sistólico e B_2 única. A radiografia de tórax mostra volume cardíaco aumentado e um mediastino estreito, com circulação pulmonar normal ou aumentada. Há pouca mudança em Pa_{O_2} ou Sa_{O_2} com a suplementação de oxigênio. A DNAPT, na qual o retorno venoso para o coração está obstruído, apresenta-se precocemente com cianose grave e taquipneia, resultando em edema pulmonar. A radiografia de tórax tipicamente mostra um coração de tamanho pequeno a normal com edema pulmonar acentuado. Os lactentes com obstrução do coração direito (atresia pulmonar e tricúspide, estenose pulmonar crítica e algumas formas de *truncus arteriosus*) apresentam circulação pulmonar diminuída nas radiografias do tórax e, dependendo da gravidade da hipoxia, podem desenvolver acidose metabólica. Aquelas lesões com um coração direito rudimentar terão predominância do lado esquerdo no eletrocardiograma. Embora a tetralogia de Fallot seja a forma mais comum de miocardiopatia cianótica, a obstrução na valva pulmonar, frequentemente, não é grave o bastante para resultar em cianose no período neonatal. Em todos os casos, o diagnóstico pode ser confirmado por ecocardiografia.

2. Apresentação acianótica

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A maioria dos recém-nascidos com miocardiopatia acianótica tem obstrução do fluxo de saída do lado esquerdo.
- Pulsos diminuídos assimetricamente (coarctação) ou pulsos diminuídos globalmente (atresia aórtica).
- Acidose metabólica.
- Radiografia de tórax mostrando cardiomegalia e edema pulmonar.

Considerações gerais

Os recém-nascidos que se apresentam com cardiopatia acianótica grave geralmente têm insuficiência cardíaca congestiva secundária à obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE). Os lactentes com lesões com desvio da esquerda para a direita (p. ex., comunicação interventricular) podem ter sopros no período neonatal, mas os sintomas clínicos não ocorrem até que a resistência vascular pulmonar caia o suficiente para causar desvio significativo e insuficiência cardíaca congestiva subsequente (comumente às 3-4 semanas de idade).

Achados clínicos

Os neonatos com obstrução da VSVE geralmente passam bem durante o primeiro dia, ou até que o canal arterial — a fonte de todo ou parte do fluxo sistêmico — comece a fechar. Quando isto ocorre, taquipneia, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva e acidose metabólica se desenvolvem. Ao exame, todos

estes lactentes têm anormalidades dos pulsos. Na atresia aórtica (síndrome do coração esquerdo hipoplásico) e estenose aórtica, os pulsos estão globalmente diminuídos, ao passo que, na coarctação aórtica, pulsos amiméticos (diminuídos ou ausentes nas extremidades inferiores) são observados. As radiografias de tórax nestes lactentes mostram um aumento do volume do coração e edema pulmonar. O diagnóstico é confirmado por meio de ecocardiografia.

3. Tratamento de lesões cianóticas e acianóticas

A estabilização inicial inclui terapia de suporte conforme o necessário (p. ex., glicose IV, oxigênio, ventilação para insuficiência respiratória e suporte vasopressor). A terapia específica inclui infusões de prostaglandina E_1 (0,025-0,1 mcg/kg/min) para manter aberto o ducto. Em algumas lesões cianóticas (p. ex., atresia pulmonar, atresia tricúspide e estenose-pulmonar crítica), em que o fluxo sanguíneo pulmonar é ducto dependente, isto melhora o fluxo para os pulmões e a Pao_2, ao permitir o desvio de sangue através do ducto para a artéria pulmonar. Na obstrução da via, o fluxo sanguíneo sistêmico é ducto-dependente; as prostaglandinas melhoram a perfusão sistêmica e resolvem a acidose. O manejo específico ulterior — inclusive procedimentos paliativos cirúrgicos e de cateterismo cardíaco — é discutido no Capítulo 19. O desfecho do desenvolvimento neurológico com miocardiopatia congênita depende da lesão, da gravidade da apresentação neonatal e das complicações relacionadas com a cirurgia paliativa e corretiva.

HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início dos sintomas no primeiro dia de vida.
- Hipoxia com resposta inadequada a altas concentrações de oxigênio inspirado.
- *Shunt* da direita para a esquerda através do forame oval, canal arterial ou ambos.
- Associada mais frequentemente à doença do parênquima pulmonar.

Considerações gerais

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ocorre quando não há a diminuição normal da resistência vascular pulmonar depois do nascimento. A maioria dos neonatos afetados são a termo ou pós-maturos, e muitos experimentaram asfixia perinatal. Outras associações clínicas incluem hipotermia, síndrome de aspiração de mecônio, doença da membrana hialina, policitemia, sepse neonatal, hipoxia intrauterina crônica e hipoplasia pulmonar.

Há três mecanismos fisiopatológicos subjacentes da HPPRN: (1) vasoconstrição devido à hipoxia perinatal relacionada com um evento agudo tal como sepse ou asfixia; (2) aumento pré-natal do desenvolvimento dos músculos lisos vasculares pulmonares, frequentemente associado à síndrome de aspiração de mecônio; e (3) diminuição da área de secção transversal do leito vascular dos pulmões associada à hipoplasia pulmonar (p. ex., hérnia diafragmática).

Achados clínicos

Clinicamente, a síndrome é caracterizada por início no primeiro dia de vida, geralmente desde o nascimento. O sofrimento respiratório é proeminente, e a Pao_2 em geral responde mal a altas concentrações de oxigênio inspirado. Muitos neonatos têm depressão miocárdica com hipotensão sistêmica associada. O ecocardiograma revela *shunt* da direita para a esquerda no nível do canal arterial, forame oval ou ambos. A radiografia de tórax geralmente mostra infiltrados pulmonares relacionados com a doença pulmonar associada (p. ex., aspiração de mecônio e doença da membrana hialina). Se a maior parte do *shunt* da direita para a esquerda é no nível do ducto, serão observadas diferenças em Pao_2 e Sao_2 pré- e pós-ducto.

Tratamento

A terapia para HPPRN envolve o tratamento de outros problemas pós-asfixia, como convulsões, insuficiência renal, hipoglicemia e infecção. O tratamento específico é direcionado tanto para o aumento da pressão arterial sistêmica quanto para a diminuição da pressão arterial pulmonar, para reverter o *shunt* da direita para a esquerda através das vias de circulação fetal. A terapia de primeira linha inclui oxigênio e ventilação (para reduzir a resistência vascular pulmonar) e infusões de cristaloides (10 mL/kg, até 30 mL/kg) para melhorar a pressão sistêmica. Idealmente, a pressão sistólica deve ser maior que 50 mmHg. Com a função cardíaca comprometida, vasopressores sistêmicos podem ser usados como terapia de segunda linha (p. ex., dopamina, 5-20 mcg/kg/min; dobutamina, 5-20 mcg/kg/min; ou ambos). A acidose metabólica deve ser corrigida, porque ela exacerba a vasoconstrição pulmonar. Em alguns casos, uma alcalose respiratória leve pode melhorar a oxigenação. A vasodilatação pulmonar pode ser aumentada usando-se óxido nítrico inalado, que é idêntico, ou muito semelhante, ao fator relaxante endógeno derivado do endotélio, em doses de 5-20 ppm. A ventilação oscilatória de alta frequência tem se provado efetiva em muitos destes recém-nascidos, particularmente aqueles com doença pulmonar grave associada. Em casos raros nos quais há falha na terapia convencional (oxigenação insuficiente apesar de suporte máximo), a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é usada. Os pulmões ficam essencialmente em repouso durante a ECMO, e com a resolução da hipertensão pulmonar, os lactentes são desmamados da ECMO de volta para a terapia de ventilação. Aproximadamente 10-15% dos sobreviventes de HPPRN têm sequelas neurológicas significativas, como paralisia cerebral ou retardos cognitivos. Outras sequelas, como doença pulmonar crônica, perda auditiva neurossensorial e distúrbios alimentares, também têm sido relatadas.

ARRITMIAS

Uma frequência cardíaca irregular, comumente associada a extrassístoles atriais e, menos comumente, a extrassístoles ventriculares prematuras, é comum nos primeiros dias de vida em recém-nascidos sadios. Estas arritmias são benignas. Bradiarritmias clinicamente significativas são vistas em associação a bloqueio congênito. O BAV pode ser visto em um coração estruturalmente normal (associado a lúpus materno), ou com anormalidades cardíacas estruturais. Na ausência de hidropsia fetal, a bradiarritmia frequentemente é bem tolerada. Marca-passo cardíaco pode ser necessário, se houver sintomas de débito cardíaco inadequado.

Ao ECG, as taquiarritmias podem apresentar complexo QRS largo (taquicardia ventricular), ou estreito (taquicardia supraventricular). A taquicardia supraventricular é a taquiarritmia neonatal mais comum e pode ser um sinal de doença cardíaca estrutural, miocardite, aumento do átrio esquerdo e presença de vias de condução aberrantes. O tratamento agudo é aplicação de gelo à face, e, se não houver sucesso, adenosina IV (50-200 mcg/kg). Se não houver resposta, a dose pode ser aumentada para 300 mcg/kg. A terapia de longo prazo é com digoxina ou propranolol. A digoxina não deve ser usada na síndrome de Wolff-Parkinson-White. A cardioversão raramente é necessária para taquicardia supraventricular, mas é agudamente necessária na taquicardia ventricular hemodinamicamente instável.

Kothari DS, Skinner JR: Neonatal tachycardias: An update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F136 [PMID: 16492952].

Silberbach M, Hannan D: Presentation of congenital heart disease in the neonate and young infant. Pediatr Rev 2007;28:123 [PMID: 17400823].

Steinhorn RH, Farrow KN: Pulmonary hypertension in the neonate. NeoReviews 2007;8:e14.

CONDIÇÕES CIRÚRGICAS GASTRINTESTINAIS E ABDOMINAIS NO RECÉM-NASCIDO

ATRESIA ESOFÁGICA E FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Poli-hidrâmnio.
- Salivação e secreções excessivas; sufocação com tentativa de alimentação.
- Impossível a progressão de uma sonda orogástrica até o estômago.

Considerações gerais

A atresia esofágica é caracterizada por uma bolsa esofágica em fundo cego, com ou sem uma conexão fistulosa entre o esôfago proximal ou distal (ou ambos) e a via respiratória. Em 85% dos neonatos, a fístula é entre o esôfago distal e a via respiratória. Poli-hidrâmnio é comum em razão de obstrução GI alta. A incidência é de aproximadamente 1 em 3.000 nascimentos.

Achados clínicos

Os neonatos apresentam, nas primeiras horas de vida, secreções copiosas, sufocação, cianose e dificuldade respiratória. O diagnóstico é confirmado com radiografia de tórax, após a colocação cuidadosa de uma sonda nasogástrica (NG) até o ponto onde se encontra resistência. A sonda será vista radiograficamente na bolsa em fundo cego. Se uma fístula traqueoesofágica estiver presente no esôfago distal, haverá a presença de gás no intestino. Na atresia de esôfago sem fístula traqueoesofágica, não há gás no intestino.

Tratamento

A sonda NG na bolsa proximal deve ser colocada em aspiração intermitente, para drenar secreções e prevenir aspiração. A cabeceira do berço deve ser elevada para prevenir o refluxo de conteúdo gástrico através da fístula distal para os pulmões. Glicose e líquidos IV devem ser fornecidos, e oxigênio administrado, conforme necessário. O tratamento definitivo é cirúrgico, e a técnica usada depende da distância entre os segmentos de esôfago. Se a distância não for demasiadamente grande, a fístula pode ser ligada, e as extremidades do esôfago, anastomosadas. Se as extremidades do esôfago não puderem ser aproximadas, a cirurgia inicial é a ligadura da fístula e uma gastrostomia para alimentação. Um ecocardiograma deve ser feito antes da cirurgia para afastar a presença de arco aórtico à direita (neste caso, uma toracotomia do lado esquerdo seria preferível).

Prognóstico

O prognóstico é determinado primariamente pela presença ou ausência de anomalias associadas, particularmente cardíacas, e pelo baixo peso ao nascer. A mortalidade é mais alta quando o recém-nascido pesa menos que 2.000 g e tem miocardiopatia grave associada. Anomalias vertebrais, anais, cardíacas, renais e dos membros são as mais comumente observadas (associação VACTERL). A avaliação para anomalias associadas deve ser iniciada logo.

Okamoto T et al.: Esophageal atresia: Prognostic classification revisited. Surgery 2009;145:675 [PMID: 19486772].

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os neonatos com obstrução intestinal alta apresentam vômitos pouco depois do nascimento.
- O vômito bilioso sugere má rotação intestinal com vólvulo do intestino médio, até prova em contrário.
- A obstrução intestinal baixa é caracterizada por distensão abdominal e início tardio dos vômitos, frequentemente com retardo ou ausência de evacuações.

Considerações gerais

Uma história de poli-hidrâmnio é comum, e o líquido, se corado pela bile, pode ser facilmente confundido com líquido tinto de mecônio. Quanto mais alta for a localização da obstrução intestinal, mais cedo o neonato desenvolverá vômitos e menos proeminente será a distensão abdominal. O oposto é verdadeiro para obstruções intestinais mais baixas. A maioria das obstruções é por atresias intestinais, que, acredita-se, são causadas por um evento isquêmico durante o desenvolvimento. Aproximadamente 30% dos casos de atresia duodenal estão associados à síndrome de Down. O íleo meconial é uma obstrução do intestino delgado distal, causada pelo mecônio viscoso produzido no útero por crianças com insuficiência pancreática secundária à fibrose cística. A doença de Hirschsprung é causada por uma falha na migração neuronial para o plexo mientérico do intestino distal. O intestino distal carece de células ganglionares, causando uma ausência de peristaltismo naquela região com uma obstrução funcional.

A má rotação com vólvulo do intestino médio é uma emergência cirúrgica que aparece nos primeiros dias a semanas como vômitos biliosos, sem distensão ou dor à palpação. Se a má rotação não for tratada prontamente, a torção do intestino em torno da artéria mesentérica superior levará à necrose do intestino delgado. Por esta razão, vômitos biliosos no neonato sempre demandam atenção e avaliação imediata.

Achados clínicos

O diagnóstico das obstruções intestinais depende de radiografias simples do abdome, com estudo seriado do trato GI alto (suspeita de obstrução alta) ou enema opaco (suspeita de obstrução baixa), para definir a área da obstrução. O Quadro 1-20 resume os achados esperados.

Os neonatos com íleo meconial presumivelmente são portadores de fibrose cística. Os lactentes com doença de Hirschsprung pancolônica, síndrome de pseudo-obstrução do cólon ou disgenesia ou atresia colônica também podem se apresentar com mecônio impactado no íleo distal. O diagnóstico definitivo de fibrose cística é estabelecido pelo teste de cloro no suor (concentrações de Na^+ e Cl^- > 60 mEq/L), ou por testes genéticos. Aproximadamente 10-20% dos neonatos com fibrose cística têm íleo meconial. Os recém-nascidos com fibrose cística e íleo meconial geralmente têm um tripsinogênio imunorreativo normal na triagem neonatal, em razão da insuficiência pancreática exócrina grave intrauterina.

A perfuração intestinal intrauterina resulta em peritonite meconial, com calcificações abdominais residuais. Muitas

Quadro 1-20 A obstrução intestinal

Sítio da obstrução	Achados clínicos	Radiografias simples	Estudo contrastado
Atresia duodenal	Síndrome de Down (30-50%); vômitos precoces, algumas vezes biliosos	"Bolha dupla" (estômago e duodeno proximal dilatados, nenhum ar distal)	Não é necessário
Má rotação e vólvulo	Vômitos biliosos com início em qualquer momento durante as primeiras semanas	Estômago e duodeno proximal dilatados; escassez de ar no sentido distal (pode haver padrão gasoso normal)	O estudo TGI superior contrastado mostra junção duodenojejunal deslocada com deformidade em "saca-rolhas" da torção intestinal
Atresia jejunoileal, íleo meconial	Conteúdo gástrico bilioso > 25 mL ao nascer; distensão progressiva e vômitos biliosos	Múltiplas alças intestinais dilatadas; calcificações intra-abdominais se ocorreu perfuração intrauterina (peritonite meconial)	Enema contrastado baritado ou osmótico mostra microcólon; o refluxo de contraste para o íleo distal pode demonstrar e aliviar a obstrução por mecônio (sucesso em cerca de 50% dos casos)
Síndrome da rolha de mecônio; doença de Hirschsprung	Distensão, retardo das evacuações (> 24 h)	Distensão intestinal difusa	Enema contrastado baritado ou osmótico delineia e alivia a rolha; pode mostrar zona de transição na doença de Hirschsprung; o esvaziamento retardado (> 24 h) sugere doença de Hirschsprung

TGI, trato gastrintestinal.

perfurações estão completamente cicatrizadas ao nascimento. Se o neonato não tem sinais de obstrução, nenhuma avaliação imediata é necessária. Um teste de suor para afastar fibrose cística deve ser feito posteriormente.

A obstrução intestinal baixa pode se apresentar com retardo das evacuações (> 24 h em neonatos a termo é anormal) e distensão leve. Achados radiográficos de distensão gasosa devem indicar o enema contrastado para diagnosticar (e tratar) a síndrome da rolha de mecônio. Se nenhuma rolha for encontrada, o diagnóstico pode ser síndrome do cólon esquerdo pequeno (ocorrendo em FHD), ou doença de Hirschsprung. A biópsia retal será necessária para diferenciar estes dois diagnósticos. O ânus imperfurado geralmente é aparente ao exame físico, embora uma fístula retovaginal com um ânus de aparência discretamente anormal possa, às vezes, fazer com que ele seja confundido com o normal. O ânus imperfurado alto em neonatos do sexo masculino pode estar associado à fístula retouretral ou retovesical, com "pérolas" de mecônio vistas ao longo da rafe mediana da bolsa escrotal e mecônio sendo eliminado por via uretral.

Tratamento

Aspiração NG para descomprimir o intestino, glicose IV, reposição de líquidos e eletrólitos, e suporte respiratório, quando necessário, devem ser instituídos. Normalmente, os antibióticos são indicados devido à distensão abdominal e possibilidade de translocação. O tratamento definitivo para estas condições (com exceção da síndrome da rolha de mecônio, síndrome do cólon esquerdo hipoplásico e alguns casos de íleo meconial) é cirúrgico.

Prognóstico

Até 10% dos neonatos com síndrome da rolha de mecônio são diagnosticados subsequentemente como tendo fibrose cística ou doença de Hirschsprung. Por este motivo, é apropriado obter um teste de cloro no suor e biópsia retal em todos estes lactentes antes da alta, especialmente no recém-nascido com síndrome da rolha de mecônio que permanece sintomático após o enema contrastado.

Na atresia duodenal associada à síndrome de Down, o prognóstico depende de anomalias associadas (p. ex., defeitos cardíacos) e da gravidade da dilatação duodenal pré-estenose e subsequente distúrbio da motilidade do duodeno. Afora isso, estas condições geralmente têm um prognóstico excelente depois do reparo cirúrgico.

DEFEITOS DA PAREDE ABDOMINAL

1. Onfalocele

A onfalocele é uma herniação revestida por membrana de conteúdos abdominais para dentro da base do cordão umbilical; a incidência é de 2 por 10.000 nascimentos vivos (0,02%). Mais de 50% dos casos ou apresentam um cariótipo anormal ou uma síndrome associada. A onfalocele pode conter fígado e baço, assim como intestino. O prognóstico varia com o tamanho da lesão, com a presença de hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória, e com a existência de anormalidades associadas.

No parto, a onfalocele é coberta com uma compressa estéril molhada com solução salina aquecida para prevenir a perda de líquido. Faz-se a descompressão NG, e líquidos IV, glicose e antibióticos são administrados. Se o conteúdo da onfalocele couber na cavidade abdominal e puder ser coberto com pele, músculo, ou ambos, o fechamento cirúrgico primário é realizado. Caso contrário, é feito o fechamento em estágios, com colocação de um retalho de Gore-Tex sobre o conteúdo exposto, e cobertura gradual do retalho com pele ao longo de dias a semanas. Deixa-se uma grande hérnia ventral, que é reparada no futuro.

2. Gastrosquise

Na gastrosquise, o intestino descoberto sai através de um pequeno defeito da parede umbilical, à direita do cordão umbilical. Não há membrana ou saco, nem fígado ou baço fora do abdome. A gastrosquise está associada à atresia intestinal em aproximadamente 10-20% dos neonatos e com RCIU. Pensa-se que a evisceração esteja relacionada com involução anormal da veia umbilical direita, ou com um acidente vascular envolvendo a artéria onfalomesentérica, embora a causa exata seja desconhecida. A prevalência de gastrosquise aumentou em todo o mundo durante os últimos 20 anos, de 0,03% para 0,1%. Fatores ambientais, inclusive o uso de drogas ilícitas, como metanfetamina e cocaína, e inibidores da ciclo-oxigenase, como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, podem estar envolvidos.

Inicialmente, a terapia envolve a colocação do intestino do neonato dentro de um saco intestinal de *silastic* para diminuir perdas hidreletrolíticas, bem como conservar o calor. Líquidos IV, antibióticos e sucção gástrica intermitente são necessários. O recém-nascido é colocado em decúbito lateral direito, para preservar a perfusão intestinal. A terapia subsequente envolve a recolocação do intestino para dentro da cavidade abdominal. Isto é feito como um só procedimento primário, se a quantidade de intestino a ser recolocado for pequena. Se a quantidade de intestino for grande, ou se o intestino estiver muito dilatado, fechamento gradual com colocação de um silo de *silastic* e redução gradativa do intestino para dentro da cavidade abdominal pouco desenvolvida ao longo de vários dias é o método de tratamento preferido. No pós-operatório, as perdas líquidas para o terceiro espaço podem ser extensas; a terapia hidreletrolítica, portanto, precisa ser monitorada cuidadosamente. A motilidade intestinal, especialmente a duodenal, pode demorar a retornar se o intestino estava dilatado, espessado, aderido e coberto com uma "casca" de fibrina, no parto. Nutrição intravenosa prolongada frequentemente é necessária, mas o resultado final no longo prazo é muito bom.

Islam S: Clinical care outcomes in abdominal wall defects. Curr Opin Pediatr 2008;20:305 [PMID: 18475100].

Marven S, Owen A: Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects. Seminars in Pediatric Surgery 2008;17:222 [PMID: 19019291].

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sofrimento respiratório desde o nascimento.
- Murmúrio vesicular diminuído; abdome plano ou escafoide.
- Alças intestinais presentes no tórax com desvio do mediastino para o lado oposto, na radiografia de tórax.

Esta malformação congênita consiste em herniação de órgãos abdominais para dentro do hemitórax (habitualmente do lado esquerdo), através de um defeito posterolateral do diafragma. A incidência geral é de 1 em 2.500 nascimentos. Geralmente, é diagnosticada no pré-natal por ultrassom, e, se assim for, o parto deve ocorrer em um centro perinatal. Se não diagnosticada, ela deve ser suspeitada em qualquer lactente com dificuldade respiratória grave, murmúrio vesicular diminuído e abdome escafoide. A rapidez e a gravidade da apresentação dependem de vários fatores: o grau de hipoplasia pulmonar resultante da compressão dos pulmões pelo conteúdo abdominal intratorácico intraútero; o grau de hipertensão pulmonar associada; e anomalias associadas, especialmente anormalidades cromossômicas e defeitos cardíacos congênitos. Os neonatos afetados tendem a desenvolver pneumotórax durante as tentativas de ventilação dos pulmões hipoplásicos.

O tratamento inclui intubação, ventilação mecânica e descompressão do trato GI com uma sonda NG. Uma infusão IV de glicose e líquidos deve ser iniciada. Uma radiografia de tórax confirma o diagnóstico. A cirurgia para reduzir o conteúdo abdominal de dentro do tórax e fechar o defeito diafragmático é retardada até que o recém-nascido esteja estabilizado, bem como a hipertensão pulmonar e a complacência tenham melhorado, geralmente depois de 24-48 h. Tanto no pré- como no pós-operatório, a hipertensão pulmonar pode requerer terapia com ventilação oscilatória de alta frequência, óxido nítrico inalado, ou ECMO. A taxa de sobrevivência para neonatos com esta condição está melhorando e atualmente se aproxima de 80-90%, com a sobrevida dependente do grau de hipoplasia pulmonar e da presença de miocardiopatia congênita, ou de anormalidades cromossômicas. O uso de um regime menos agressivo de ventilação, com hipercarbia permissiva, é recomendado, a fim de evitar barotrauma e agravamento de lesão pulmonar. Muitos destes neonatos continuam com problemas de refluxo gastresofágico grave e estão em risco de apresentar problemas do desenvolvimento neurológico, comportamentais, perda auditiva e deficiência de crescimento.

Downard CD: Congenital diaphragmatic hernia: An ongoing clinical challenge. Curr Opinion in Pediatrics 2008;20:300 [PMID: 18475099].

Lally KP et al. and the Section on Surgery and the Committee on Fetus and Newborn: Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. Pediatrics 2008;121:627 [PMID: 18310215].

HEMORRAGIA GASTRINTESTINAL

Hemorragia gastrintestinal alta

O sangramento GI alto ocorre algumas vezes no berçário, mas raramente é grave. Sangue antigo ("em borra de café") no estômago do recém-nascido pode ser sangue materno deglutido ou sangue do próprio neonato por gastrite ou úlcera de estresse. Sangue vermelho-vivo no estômago é causa mais provável de sangramento agudo, novamente devido à gastrite. O tratamento em geral consiste em lavagem gástrica para obtenção de uma amostra para teste de Apt ou tipagem sanguínea, a fim de determinar se o sangue é da mãe ou do bebê, e medicação antiácida. Se o volume do sangramento é grande, estão indicadas monitoração intensiva, reposição de líquidos e sangue, e endoscopia. Estudos de coagulação também devem ser realizados, e administração de vitamina K confirmada ou repetida.

Hemorragia gastrintestinal baixa

O sangramento retal no recém-nascido é menos comum que a hemorragia GI alta e está associado a infecções (p. ex., *Salmonella*, adquirida da mãe no período perinatal), intolerância ao leite (raias de sangue com diarreia) ou, em lactentes com comprometimento do estado geral, ECN. Uma radiografia de abdome deve ser obtida para afastar pneumatose intestinal, ou outras anormalidades no padrão gasoso sugerindo inflamação, infecção, ou obstrução. Se a radiografia é negativa e o exame é benigno, uma fórmula de hidrolisado proteico (p. ex., Nutramigen ou Pregestimil) deve ser tentada. A mãe lactante deve ser instruída a evitar todos os produtos com proteína de leite de vaca em sua dieta. Se a quantidade de sangramento retal é grande ou persistente, endoscopia pode ser necessária.

Boyle JT: Gastrointestinal bleeding in infants and children. Pediatrics in Review 2008;29:39 [PMID: 18245300].

REFLUXO GASTRESOFÁGICO

A regurgitação fisiológica é comum em lactentes. O refluxo é patológico e deve ser tratado quando resulta em retardo do crescimento devido à regurgitação excessiva, ingestão insuficiente de alimentos devido à disfagia e irritabilidade, episódios de apneia ou cianose, ou sintomas respiratórios crônicos de sibilância e pneumonias recorrentes. O diagnóstico é clínico, com confirmação por pHmetria ou estudo de impedância. A radiografia com bário é útil para afastar anormalidades anatômicas causando retardo do esvaziamento gástrico, mas não é diagnóstica de refluxo patológico.

A maioria das terapias antirrefluxo não tem sido estudada sistematicamente em recém-nascidos, em especial em prematuros, e há pouca correlação entre sintomas clínicos e eventos documentados de refluxo gastresofágico, quando estudados. As modalidades de tratamento têm incluído alimentações espessadas (com cereal ou goma guar) para aqueles com regurgitações frequentes e ganho de peso insuficiente, e posicionamento em decúbito ventral ou lateral direito por uma hora depois da alimentação, embora isso, também, possa ter consequências, tal como risco aumentado de SMSL. Supressores da acidez gástrica,

como ranitidina (2 mg/kg b.i.d.) ou lansoprazol (1,5 mg/kg/dia), também podem ser usados, especialmente se houver irritabilidade associada; entretanto, estes podem estar associados a uma incidência aumentada de ECN e infecções intestinais no recém-nascido e/ou prematuro. Agentes pró-cinéticos, como metoclopramida, são pouco benéficos e têm efeitos colaterais significativos. Visto que a maioria dos lactentes melhora em torno dos 12-15 meses de idade, a cirurgia é reservada para os casos mais graves, especialmente aqueles pacientes com condições que predispõem a refluxo gastresofágico grave, inclusive problemas neurológicos crônicos.

Tipnis NA, Tipnis SM: Controversies in the treatment of gastroesophageal reflux disease in preterm infants. Clin Perinatol 2009;36:153 [PMID: 19161872].

Vandenplas Y et al.: Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498 [PMID: 19745761].

INFECÇÕES NO LACTENTE RECÉM-NASCIDO

O feto e o recém-nascido são suscetíveis a infecções. Há três vias principais de infecção perinatal: (1) infecção transmitida para o feto via hematogênica transplacentária (p. ex., citomegalovírus [CMV], rubéola e sífilis); (2) infecção ascendente com rompimento da barreira das membranas amnióticas (p. ex., infecções bacterianas após 12-18 h de ruptura da bolsa); e (3) infecção durante a passagem através de um canal de parto infectado, ou exposição a sangue infectado no parto (p. ex., herpes simples, hepatite B, HIV e infecções bacterianas).

A susceptibilidade do lactente recém-nascido a infecções está relacionada com a imaturidade tanto do sistema imune natural quanto adquirido ao nascimento. Este aspecto é particularmente evidente no neonato pré-termo. A proteção passiva contra alguns microrganismos é provida pela transferência de IgG através da placenta, particularmente durante o terceiro trimestre da gravidez. Os neonatos prematuros, especialmente aqueles nascidos antes de 30 semanas de gestação, não têm a quantidade total de anticorpos adquiridos passivamente.

INFECÇÕES BACTERIANAS

1. Sepse bacteriana

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A maioria dos neonatos com sepse de início precoce apresenta-se com < 24 h de idade.
- Sofrimento respiratório é o sintoma de apresentação mais comum.
- Hipotensão, acidose e neutropenia são achados clínicos associados.
- A apresentação da sepse de início tardio é mais sutil.

Considerações gerais

A incidência de infecção bacteriana neonatal de início precoce (< 7 dias) é de 1-2 por 1.000 nascimentos vivos. Se a ruptura das membranas acontece mais de 24 h antes do parto, a taxa de infecção aumenta para 1 em 100 nascimentos vivos. Se a ruptura precoce das membranas ocorre com corioamnionite, a taxa de infecção cresce ainda mais para 1 em 10 nascimentos vivos. Independentemente da ruptura de membranas, as taxas de infecção são cinco vezes mais altas em neonatos prematuros que nos RNs a termo.

Achados clínicos

As infecções bacterianas de início precoce aparecem mais comumente no primeiro dia de vida, e a maioria se manifesta com menos de 12 h. Sofrimento respiratório devido à pneumonia é o sinal de apresentação mais comum. Outros aspectos são contagens de Apgar inexplicavelmente baixas sem sofrimento fetal, má perfusão e hipotensão. A infecção bacteriana de início tardio (> 7 dias de idade) apresenta-se de maneira mais sutil, com dificuldades de alimentação, letargia, hipotonia, instabilidade térmica, perfusão alterada, necessidade de oxigênio nova ou aumentada e apneia. A sepse bacteriana de início tardio é associada mais frequentemente com meningite ou outras infecções localizadas.

Contagem total de leucócitos baixa, neutropenia absoluta (< 1.000/mL) e razão elevada de neutrófilos imaturos para maduros* são todas sugestivas de infecção bacteriana neonatal. A trombocitopenia também é um aspecto comum. Outros sinais laboratoriais são hipoglicemia ou hiperglicemia sem mudança na administração de glicose, acidose metabólica inexplicável e proteína C reativa elevada. Na infecção bacteriana de início precoce, a pneumonia está invariavelmente presente; a radiografia de tórax mostra infiltrados, mas estes não podem ser distinguidos daqueles resultantes de outras causas de doença pulmonar neonatal. A presença de um derrame pleural torna um diagnóstico de pneumonia mais provável. O diagnóstico definitivo é feito por culturas positivas de sangue, líquido cerebrospinal ou outros líquidos corpóreos.

A infecção de início precoce é causada mais frequentemente por estreptococos β-hemolíticos grupo B (EGB) e patógenos entéricos gram-negativos (mais comumente *E. coli*). Outros microrganismos a considerar são *Haemophilus influenzae, Enterococcus, Staphylococcus aureus*, outros estreptococos e *Listeria monocytogenes*. A sepse de início tardio é causada por estafilococos coagulase-negativos (mais comum em neonatos com acessos venosos centrais de permanência prolongada), *S. aureus*, EGB, *Enterococcus* e microrganismos gram-negativos.

Tratamento

Um alto índice de suspeição é importante para o diagnóstico e o tratamento da infecção neonatal. O Quadro 1-21 apresenta diretrizes para a avaliação e o tratamento de recém-nascidos a termo com fatores de risco ou sinais clínicos de infecção. Visto que o

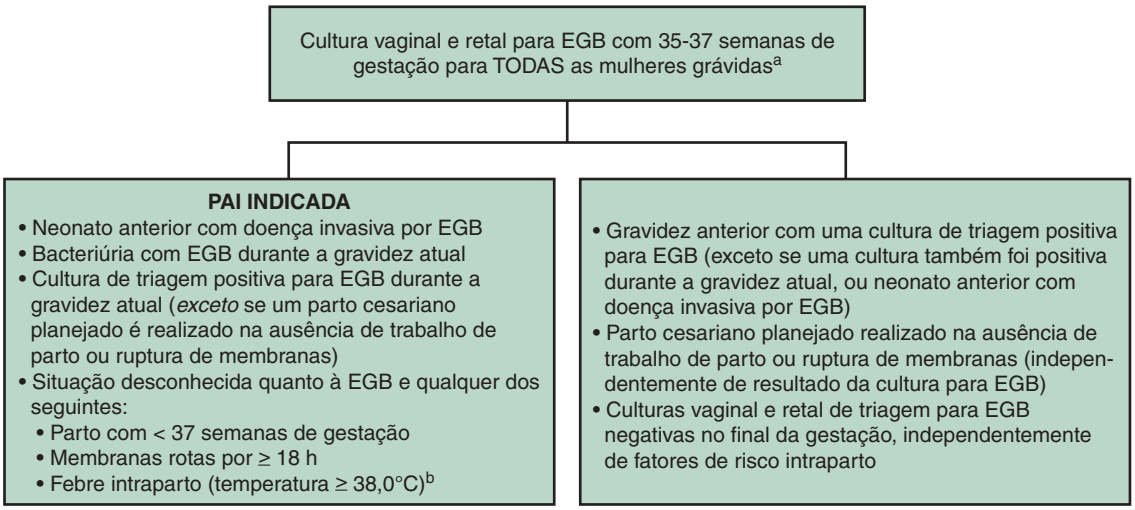
* N. de T. Desvio para a esquerda.

Quadro 1-21 Diretrizes para avaliação de infecção bacteriana neonatal no neonato a termo

Fator de risco	Sinais clínicos de infecção	Avaliação e tratamento
Parto 12-18 h após a ruptura das membranas	Nenhum	Observação
Parto > 12-18 h após a ruptura das membranas, corioamnionite	Nenhum	Hemograma, hemocultura, antibióticos de largo espectro por 48-72 h[a]
Parto > 12-18 h após a ruptura das membranas, corioamnionite, antibióticos maternos[b]	Nenhum	Hemograma, hemocultura, antibióticos de largo espectro por 48-72 h[a]
Com ou sem fatores de risco	Presentes	Hemograma, hemocultura e cultura de líquido cerebrospinal, talvez urocultura (ver adiante); antibióticos de largo espectro[c]

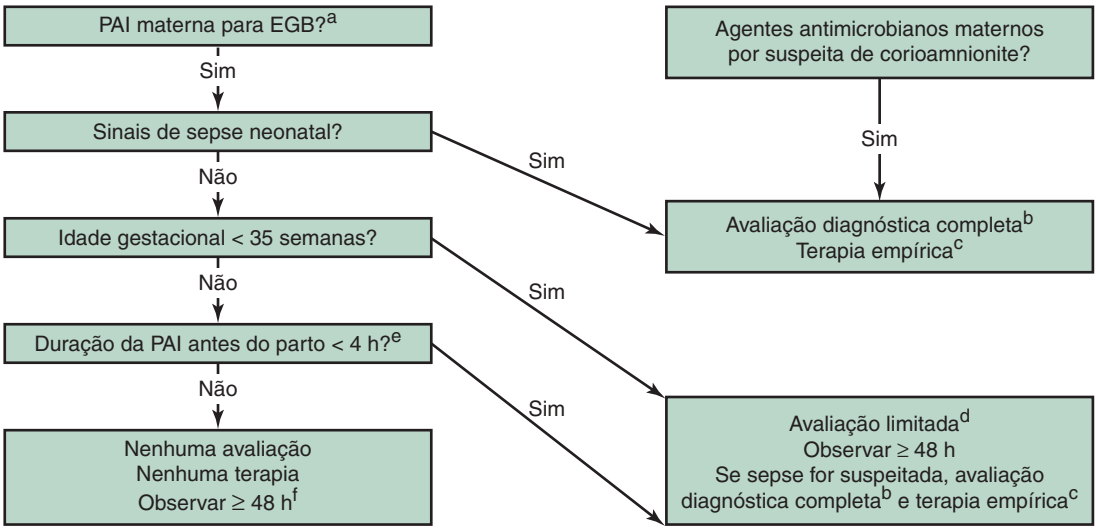
[a]Se os sinais clínicos estão ausentes, observação cuidadosa sem tratamento pode ser suficiente.
[b]Indica-se mínimo de 24 h de observação, se nenhum tratamento for administrado.
[c]Independentemente da idade de apresentação, qualquer neonato com aparência de infecção por critérios clínicos deve ser submetido à punção lombar. Urocultura está indicada na avaliação de neonatos que estavam bem inicialmente, mas desenvolveram sintomas depois de 2-3 dias de idade.

risco de infecção é maior no neonato prematuro, e como a doença respiratória é um sinal comum de infecção, qualquer recém-nascido pré-termo com doença respiratória requer hemoculturas e terapia antibiótica de largo espectro por 48-72 h, dependendo dos resultados das culturas. A sepse de início precoce geralmente é causada por EGB ou microrganismos entéricos gram-negativos; portanto, a cobertura de amplo espectro deve incluir ampicilina mais um aminoglicosídeo ou cefalosporina de terceira geração — por exemplo, ampicilina, 100-150 mg/kg/dia divididos a cada 12 h, e gentamicina, 2,5 mg/kg por dose a cada 12-24 h (de acordo com a idade gestacional), ou cefotaxima, 100 mg/kg/dia divididos a cada 12 h. Em neonatos com mais de 34 semanas de gestação, a gentamicina também pode ser administrada em uma dose de 4 mg/kg a cada 24 h. As infecções de início tardio também podem ser causadas pelos mesmos microrganismos, mas pode ser necessário expandir a cobertura para incluir estafilococos. Em especial, o neonato prematuro com um acesso vascular de permanência prolongada está em risco de infecção por estafilococos coagulase-negativos, para os quais a vancomicina é o fármaco de escolha, em uma dose de 10-15 mg/kg a cada 8-24 h, dependendo da idade gestacional e pós-natal. A cobertura de largo espectro inicial também deve incluir uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftazidima, se houver forte suspeita de *Pseudomonas aeruginosa*, 100 mg/kg/dia divididos a cada 12 h). Para prevenir o desenvolvimento de microrganismos resistentes à vancomicina, este antibiótico deve ser interrompido assim que as culturas e os antibiogramas indiquem que ele não é necessário. Outra terapia de suporte inclui IVIG (500-750 mg/kg) em neonatos com infecção extremamente grave. A duração do tratamento para sepse comprovada é de 10-14 dias de antibióticos



[a] Exceções: mulheres com bacteriúria por EGB durante a gravidez, ou uma mulher com um neonato anterior com doença invasiva por EGB.
[b] Se há suspeita de corioamnionite, terapia antimicrobiana de largo espectro que inclua um agente sabidamente ativo contra EGB deve substituir a PAI contra EGB. EGB = estreptococos do grupo B, PAI = profilaxia antimicrobiana intraparto.

▲ **Figura 1-13** Indicações para profilaxia antimicrobiana intraparto para prevenir doença de início precoce por estreptococos do grupo B (EGB), usando-se uma estratégia de cultura de triagem pré-natal universal com 35-37 semanas de gestação para todas as gestantes. (Reproduzida, com permissão, de American Academy of Pediatrics: *Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Disease*, 2003.)



[a] Se nenhuma PAI materna para EGB foi administrada, apesar do indicador estar presente, os dados são insuficientes para recomendar uma estratégia de manejo única.
[b] Inclui hemograma completo com diferencial, hemocultura e radiografia de tórax, se anormalidades respiratórias estão presentes. Quando sinais de sepse estão presentes, uma punção lombar, se factível, deve ser realizada.
[c] A duração da terapia varia de acordo com os resultados da hemocultura, achados do líquido cerebrospinal (se obtido) e evolução clínica do neonato. Se os resultados de laboratório e o curso clínico não indicam infecção bacteriana, a duração pode ser tão curta como 48 h.
[d] Hemograma com contagem diferencial de leucócitos e hemocultura.
[e] Aplicam-se somente penicilina, ampicilina ou cefazolina, pressupondo regimes de dosagem recomendados.
[f] Um neonato de aparência sadia que tem ≥ 38 semanas de gestação no parto e cuja mãe recebeu ≥ 4 h de PAI antes do parto pode ter alta para casa depois de 24 h, se outros critérios de alta tiverem sido preenchidos e se estiver presente uma pessoa capaz de seguir totalmente as instruções para observação domiciliar. Se qualquer uma destas condições não for satisfeita, o neonato deve ser observado no hospital por pelo menos 48 h e até que os critérios para alta sejam atingidos.

▲ **Figura 1-14** Manejo empírico de um recém-nascido de uma mãe que recebeu profilaxia antimicrobiana intraparto (PAI) para prevenção de doença estreptocócica grupo B (EGB) de início precoce ou corioamnionite. (Reproduzida, com permissão, de American Academy of Pediatrics: *Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Disease,* 2003.)

IV. Em neonatos doentes, o essencial da boa terapia de suporte deve ser fornecido: glicose IV e suporte nutricional, expansão de volume, uso de vasopressores, quando necessário, e oxigênio e suporte de ventilação.

A prevenção da infecção neonatal por EGB tem sido obtida com a administração intraparto de penicilina administrada mais de quatro horas antes do parto, com taxas gerais de infecção atualmente em 0,32 casos por 1.000 nascimentos vivos. A diretriz atual (Figura 1-13) é realizar uma cultura vaginal e retal para EGB às 35-37 semanas de gestação, em todas as mulheres grávidas. A profilaxia com penicilina é feita nas mulheres positivas para EGB e naquelas com estado desconhecido quanto à EGB no parto com fatores de risco para infecção. Os neonatos prematuros têm uma incidência de infecção mais alta que os de termo (0,73 *vs.* 0,26 caso por 1.000 nascimentos vivos), talvez, em parte, devido à falta de tratamento das mães com situação desconhecida quanto à EGB, cujo parto ocorre antes de 37 semanas (somente 63% receberam profilaxia *vs.* 87% de mães a termo sabidamente positivas para EGB). A Figura 1-14 apresenta uma estratégia sugerida para o recém-nascido de uma mãe que recebeu profilaxia intraparto para prevenção de EGB de início precoce, ou para suspeita de corioamnionite. Alguns autores também recomendam profilaxia neonatal seletiva com 50.000 U/kg de penicilina G via IM, se o tratamento intraparto adequado não foi administrado.

2. Meningite

Qualquer recém-nascido com sepse bacteriana está em risco de meningite. A incidência é baixa em neonatos com apresentação clínica no primeiro dia de vida e mais alta naqueles com infecção de início mais tardio. A investigação para qualquer recém-nascido com possíveis sinais de infecção do SNC deve incluir uma punção lombar, porque hemoculturas podem ser negativas em neonatos com meningite. A presença de convulsões deve aumentar a suspeita de meningite. O diagnóstico é sugerido por um nível de proteína no líquido cerebrospinal acima de 150 mg/dL, glicose menor que 30 mg/dL, leucócitos de mais de 25/μL e uma coloração de Gram positiva. O diagnóstico é confirmado por cultura. Os microrganismos mais comuns são EGB e bactérias entéricas

gram-negativas. Embora a sepse possa ser tratada com antibióticos por 10-14 dias, a meningite frequentemente requer 21 dias. As infecções por gram-negativos, em particular, são difíceis de erradicar, e pode haver recorrência. A taxa de letalidade da meningite neonatal é de aproximadamente 10%, com morbidade neurológica significativa presente em um terço dos sobreviventes.

3. Pneumonia

O sistema respiratório pode ser infectado intra-útero ou durante a passagem pelo canal de parto. A infecção neonatal de início precoce habitualmente está associada à pneumonia. A pneumonia também deve ser suspeitada em neonatos de mais idade com um início recente de taquipneia, retrações e cianose. Em neonatos já recebendo suporte respiratório, um aumento das necessidades de oxigênio ou ventilação pode indicar pneumonia. Não apenas as bactérias comuns, mas também vírus (CMV, vírus sincicial respiratório, adenovírus, *influenza*, herpes simples, parainfluenza) e *Chlamydia* podem causar a doença. Em neonatos com doença respiratória preexistente, infecções pulmonares intercorrentes podem contribuir para aumentar a gravidade da doença pulmonar crônica resultante.

4. Infecção do trato urinário

Infecção urinária é incomum nos primeiros dias de vida. A infecção do trato urinário no recém-nascido pode ocorrer em associação a anomalias geniturinárias e é causada por patógenos entéricos gram-negativos, *Enterococcus*, ou outros microrganismos. A urina sempre deve ser avaliada como parte da investigação para infecção de início tardio. Cultura deve ser obtida ou por aspiração suprapúbica ou por sondagem vesical. A terapia antibiótica IV é mantida por 7-10 dias, se a hemocultura for negativa e se os sinais clínicos resolverem rapidamente. Deve ser feita avaliação para anomalias geniturinárias com um exame ultrassonográfico e uma uretrocistografia miccional.

5. Onfalite

O coto do cordão umbilical normalmente atrofia e se desprende da pele circunjacente. Uma quantidade pequena de material purulento na base do cordão é comum, e pode ser minimizada mantendo-se o cordão exposto ao ar e limpando-se a base com álcool várias vezes por dia. O cordão pode ser colonizado por estreptococos, estafilococos, ou microrganismos gram-negativos, que podem causar infecção local. As infecções são mais comuns em cordões manipulados para acessos venosos ou arteriais. A onfalite é diagnosticada quando eritema e edema se desenvolvem nos tecidos moles em volta do coto. Culturas locais e sistêmicas devem ser obtidas. O tratamento é feito com antibióticos de largo espectro IV (geralmente nafcilina*, 50-75 mg/kg/dia divididos a cada 8-12 h, ou vancomicina e uma cefalosporina de terceira geração). As complicações são determinadas pelo grau de infecção dos vasos umbilicais e incluem tromboflebite séptica, abscesso hepático, fasciite necrosante e trombose da veia porta. Deve ser solicitada avaliação cirúrgica devido ao potencial para fasciite necrosante.

* N. de T. No Brasil, usa-se mais a oxacilina.

6. Tuberculose

A tuberculose (TB) congênita é rara, mas pode ocorrer no recém-nascido por disseminação hematogênica de uma mãe portadora de TB ou por aspiração de líquido amniótico infectado em casos de endometrite tuberculosa. Não é provável que mulheres com TB pulmonar infectem o feto antes do parto. A aquisição pós-natal é o mecanismo mais comum de infecção neonatal. O manejo destes casos baseia-se na avaliação da mãe.

1. Mãe ou outro contato domiciliar com um teste cutâneo positivo e radiografia de tórax negativa, ou mãe com uma radiografia de tórax anormal, mas nenhuma evidência de doença tuberculosa após avaliação clínica: Investigar contatos familiares. Tratar a mãe ou contato familiar para TB.
2. Mãe tem radiografia de tórax anormal compatível com doença tuberculosa: Mãe e neonato devem ser separados até que a mãe seja avaliada para TB ativa. Investigar contatos familiares.
3. Mãe com evidência clínica ou radiológica de TB aguda e possivelmente contagiosa: Avaliar o lactente para TB congênita (teste cutâneo, radiografia de tórax, punção lombar e culturas) e a mãe para HIV. Tratar a mãe e o neonato. Se o filho está recebendo isoniazida e a mãe não tem risco de TB resistente a múltiplos fármacos, a separação não é necessária.

Se houver suspeita de TB congênita, deve ser iniciada a terapia com múltiplos fármacos.

7. Conjuntivite

Neisseria gonorrhoeae pode colonizar um neonato durante a passagem através de um canal do parto infectado. A oftalmia gonocócica apresenta-se aos 3-7 dias como conjuntivite purulenta copiosa. O diagnóstico pode ser suspeitado quando diplococos intracelulares gram-negativos são vistos em um esfregaço corado pelo Gram e confirmado por cultura. O tratamento para doença não disseminada é com ceftriaxona IV ou IM, 25-50 mg/kg (não exceder 125 mg) em dose única. Para doença disseminada (sepse, artrite ou meningite), é preferível cefotaxima por 7-10 dias. A profilaxia ao nascer é feita com unguento de eritromicina a 0,5%. Os recém-nascidos de mães com doença gonocócica conhecida também devem receber uma dose única de ceftriaxona. Se estiver presente hiperbilirrubinemia significativa, é preferível a cefotaxima.

Chlamydia trachomatis é outra causa importante de conjuntivite, aparecendo de 5 dias a várias semanas de idade, com congestão, edema e mínima secreção. O microrganismo é adquirido ao nascer, depois da passagem através de um canal de parto infectado. A aquisição ocorre em 50% dos lactentes nascidos de mulheres infectadas, com um risco de 25-50% de conjuntivite. A prevalência na gravidez é superior a 10% em algumas populações. O diagnóstico é por isolamento do microrganismo, ou por testes rápidos de detecção de antígeno. O tratamento é com eritromicina oral (30 mg/kg/dia em doses divididas a cada 8-12 h) por 14 dias. O tratamento tópico isolado não erradicará o estado de portador na nasofaringe, levando o lactente ao risco do desenvolvimento de pneumonite.

Fortunov RM, Kaplan SL: Methicillin-resistant staphylococcus aureus in previously healthy neonates.NeoReviews 2008;9:e580.

Fraser N et al.: Neonatal omphalitis. A review of its serious complications. Acta Paediatr 2006;95:519 [PMID: 16825129].

Garges HP et al.: Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? Pediatrics 2006;117:1094 [PMID: 16585303].

Puopolo KM et al.: Epidemiology of neonatal early-onset sepse. NeoReviews 2008;9:e571.

Van Dyke MK et al.: Evaluation of universal antenatal screening for Group B Streptococcus. N Engl J Med 2009;360:2626 [PMID:19535801].

SEPSE FÚNGICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os fatores de risco incluem baixo peso ao nascer, acessos vasculares centrais de permanência prolongada e exposições a múltiplos antibióticos.
- A colonização com espécies de *Candida* é comum; infecção sistêmica ocorre em 2-5% dos neonatos.
- Apresenta-se com deterioração clínica frequentemente sutil, trombocitopenia e hiperglicemia.

Com a sobrevivência de neonatos menores, mais enfermos, a infecção com espécies de *Candida* tornou-se mais comum. Lactentes de baixo peso ao nascer com acessos vasculares centrais, que tenham tido exposições repetidas a antibióticos de largo espectro, têm o risco mais alto. Para neonatos de peso ao nascer menor que 1.500 g, taxas de colonização de 27-64% têm sido demonstradas. Muitos destes lactentes desenvolvem lesões cutâneas, embora o trato GI pareça ser o sítio inicial de colonização. Uma porcentagem muito menor (2-5%) desenvolve doença sistêmica.

Os aspectos clínicos da sepse fúngica podem ser indistinguíveis daqueles da sepse bacteriana de início tardio, mas podem ser mais sutis. A trombocitopenia pode ser o sinal mais precoce, e o único. O comprometimento de órgãos profundos (renal, ocular, ou endocardite) é comumente associado à candidíase sistêmica. O tratamento é com anfotericina B (0,5-1,5 mg/kg/dia). Em infecções graves, a flucitosina (50-150 mg/kg/dia) pode ser adicionada para cobertura sinérgica. O fluconazol também pode ser considerado como um tratamento alternativo. A profilaxia para aqueles lactentes em risco mais alto, por exemplo, com acessos venosos centrais e recebendo nutrição parenteral, é recomendada. A profilaxia com nistatina oral, 0,5-1 mL VO q.i.d., ou fluconazol, 3-6 mg/kg/dose duas vezes por semana por duas semanas, em dias alternados por duas semanas, e então diariamente por duas semanas, diminui a colonização intestinal por leveduras e diminui a frequência de doença sistêmica.

Mais raramente, *Malassezia furfur* também é visto em neonatos com acessos e centrais recebendo emulsão de lipídeos IV. Para erradicar este fungo, assim como outras espécies de *Candida*, é necessário remover o acesso de permanência prolongada, a fim de curar a infecção.

Clerihew L et al.: Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: A systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F198 [PMID: 17768155].

Garland JS, Uhing MR: Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2009;36:1 [PMID: 19161861].

INFECÇÕES CONGÊNITAS (INTRAUTERINAS)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Podem ser adquiridas no útero, período pré-natal e pós-natal.
- Podem ser assintomáticas no período neonatal.
- As síndromes clínicas incluem RCIU, coriorretinite, cataratas, icterícia colestática, trombocitopenia, erupção cutânea e calcificações cerebrais.
- O diagnóstico pode ser confirmado usando-se testes de reação de cadeia da polimerase (PCR), estudos de antígenos e anticorpos e cultura.

1. Infecção por citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é o vírus mais comum transmitido intraútero nos países desenvolvidos, afetando aproximadamente 1% de todos os recém-nascidos. Doença sintomática acontece em 10% destes neonatos infectados congenitamente, com um espectro de achados incluindo hepatosplenomegalia, petéquias e exantema petequial azuláceo (*bluebemy muffin spots*), retardo do crescimento, microcefalia, hiperbilirrubinemia direta, trombocitopenia, calcificações intracranianas e coriorretinite. Perda de audição neurossensorial é comum, afetando aproximadamente 8% dos neonatos infectados, mesmo os assintomáticos. A transmissão do CMV pode ocorrer durante a infecção materna primária, ou reativada; o risco de doença neonatal sintomática é mais alto quando a mãe adquire a infecção primária na primeira metade da gravidez. Crianças, especialmente as que frequentam creches, são uma fonte importante de infecção. O diagnóstico no neonato deve ser confirmado por cultura do vírus na urina. O diagnóstico rápido é possível com técnicas de detecção de antígenos e testes de PCR. O diagnóstico também pode ser confirmado *in utero* a partir de uma amostra de líquido retirada por amniocentese. A terapia com ganciclovir (6 mg/kg IV a cada 12 h por seis semanas) é recomendada para neonatos com infecção congênita sintomática, incluindo sinais de doença do SNC, em uma tentativa de prevenir a progressão da perda auditiva e do dano neuronial. Ensaios clínicos com valganciclovir oral estão em andamento.

A infecção também pode ser adquirida em torno do momento do parto, e no período pós-natal por meio de transfusão de sangue, ou ingestão de leite materno infectado com CMV. Estas infecções geralmente não causam sintomas ou sequelas, embora hepatite, pneumonia e doença neurológica possam ocorrer em lactentes prematuros soronegativos comprometidos. O risco da transfusão pode ser minimizado usando-se hemácias lavadas e congeladas, ou doadores negativos para anticorpos de CMV.

2. Rubéola

A infecção congênita por rubéola ocorre em consequência de rubéola materna durante a gravidez. O risco de infecção fetal e defeitos congênitos é tão alto quanto 80-85% em mães infectadas durante o primeiro trimestre, mas depois de 12 semanas de gestação o risco de malformação congênita diminui acentuadamente. Aspectos da síndrome da rubéola congênita incluem microcefalia e encefalite; defeitos cardíacos (persistência do canal arterial e estenose ou hipoplasia arterial pulmonar); catarata, retinopatia e microftalmia; retardo do crescimento, hepatosplenomegalia, trombocitopenia e púrpura; e surdez. As crianças afetadas podem ser assintomáticas ao nascer, mas desenvolvem sequelas clínicas durante o primeiro ano de vida, quando a infecção viral é persistente devido a defeitos na resposta imune. O diagnóstico deve ser suspeitado em casos de uma doença clínica característica na mãe (exantema, adenopatia e artrite) e confirmado por um aumento de IgM específica para rubéola no soro, ou cultura de secreções da faringe no lactente. A rubéola congênita atualmente é rara nos países industrializados, em razão da imunização disseminada, mas ainda é possível devido à prevalência de indivíduos não imunizados na população e à abundância de viagens.

3. Varicela

A síndrome de varicela congênita é rara (1-2% na infecção adquirida durante as primeiras 20 semanas de gravidez) e pode incluir hipoplasia de membros, cicatrizes cutâneas, microcefalia, atrofia cortical, coriorretinite e catarata. A exposição perinatal (cinco dias antes a dois dias depois do parto) pode causar varicela disseminada grave a fatal no neonato. Se a infecção materna por varicela se desenvolver dentro deste período perinatal de risco, o recém-nascido deve receber globulina imune para varicela-zóster. Se a globulina imune da varicela não está disponível, a IVIG pode ser usada em vez dela. Se isto não foi feito, a doença pode ser tratada com aciclovir IV.

Neonatos prematuros hospitalizados de pelo menos 28 semanas de gestação, cujas mães não tenham história de varicela — e todos os recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional —, devem receber globulina imune para varicela em seguida a qualquer exposição pós-natal.

4. Toxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Infecção materna ocorre em 0,1-0,5% das gestações, e, normalmente, é assintomática; estima-se que entre 1 em 1.000 a 1 em 10.000 neonatos são infectados, 70-90% assintomáticos. Estas crianças podem desenvolver retardo mental, deficiência visual e dificuldades de aprendizado dentro de meses a anos. As fontes de infecção incluem exposição a fezes de gatos e ingestão de carne crua ou mal cozida. Embora o risco de transmissão aumente para 90% perto do termo, o dano fetal é mais provável de acontecer quando a infecção materna ocorre no segundo ao sexto mês de gestação.

Os achados clínicos podem incluir retardo do crescimento, coriorretinite, convulsões, icterícia, hidrocefalia, microcefalia, calcificações intracranianas, hepatosplenomegalia, adenopatia, catarata, exantema maculopapular, trombocitopenia e pneumonia. O diagnóstico sorológico baseia-se em uma IGA ou IgM positiva nos primeiros seis meses de vida, uma elevação em níveis seriados de IgG comparados com os maternos, ou uma IgG persistente além de 12 meses. Os lactentes com suspeita de infecção devem fazer exames oftalmológicos e auditivos, e uma TC do cérebro. O isolamento do microrganismo da placenta ou sangue do cordão, bem como testes de PCR no líquido amniótico ou líquido cerebrospinal também são disponíveis para o diagnóstico.

O tratamento com espiramicina (um fármaco em investigação nos EUA) da infecção materna primária é usado para tentar reduzir a transmissão para o feto. O tratamento neonatal usando pirimetamina e sulfadiazina com ácido folínico pode melhorar o resultado final de longo prazo.

5. Infecção por parvovírus B19

O parvovírus B19 é um vírus de DNA de cadeia única, pequeno, não envelopado, que causa o eritema infeccioso (quinta doença) em crianças, com um pico de incidência nas idades 6-7 anos. A transmissão à mãe é primariamente por secreções respiratórias. O vírus replica inicialmente nas células progenitoras eritroides e induz a parada do ciclo celular, resultando em anemia grave, miocardite, hidropsia não imune ou morte fetal em aproximadamente 3-6% dos fetos infectados durante a gravidez. A resolução da hidropsia pode ocorrer no útero, ou espontaneamente, ou depois de transfusão fetal. Mães que tenham sido expostas podem fazer testes sorológicos específicos para resposta de anticorpos, e ultrassonografia seriada, exames de Doppler e coleta percutânea de amostra de sangue do cordão umbilical do feto para anemia. Se o feto sobreviver, o prognóstico de longo prazo é bom, sem efeitos tardios da infecção.

6. Sífilis congênita

O neonato geralmente é infectado no útero pela passagem transplacentária do *Treponema pallidum*. A sífilis materna ativa, primária e secundária, leva à infecção fetal em quase 100% das crianças, à doença latente, em 40%, e à doença tardia, em 10%. A infecção fetal é rara antes de 18 semanas de gestação. Ela pode resultar em natimorto ou prematuridade. Os achados da sífilis congênita precoce (apresentação antes da idade de dois anos) incluem lesões mucocutâneas, linfadenopatia, hepatosplenomegalia, alterações ósseas e hidropsia, embora os recém-nascidos frequentemente sejam assintomáticos. Um lactente deve ser avaliado para sífilis congênita se apresentar a doença comprovada ou provável, definida como um exame sugestivo, título não treponêmico quantitativo sérico mais de quatro vezes o materno, ou teste de campo escuro ou de anticorpos fluorescentes positivo, ou se a mãe tem testes não treponêmicos positivos confirmados por um teste treponêmico positivo, mas sem tratamento adequado documentado (penicilina G parenteral), inclusive a diminuição de quatro vezes esperada do título de anticorpo não treponêmico. Os neonatos de mães tratadas menos de um mês antes do parto também requerem avaliação. A avaliação deve incluir exame físico, teste sorológico para sífilis quantitativo não treponêmico, hemograma, exame de líquido cerebrospinal para contagem de células e proteínas, VDRL e radiografias de ossos longos. As diretrizes para tratamento são apresentadas no Quadro 1-22.

Quadro 1-22 Tratamento recomendado de neonatos (≤ 4 semanas de idade) com sífilis congênita comprovada ou possível

Estado clínico	Terapia antimicrobiana[a]
Doença comprovada ou altamente provável[b]	Penicilina G cristalina aquosa, 100.000-150.000 U/kg/dia, administrados como 50.000 U/kg por dose IV a cada 12 h durante os primeiros 7 dias de vida e a cada 8 h daí em diante por um total de 10 d **Ou** Penicilina G procaína,[c] 50.000 U/kg/dia, IM em dose única por 10 dias
Exame físico normal e título não treponêmico quantitativo sérico, o mesmo ou menos de quatro vezes o título materno:	
1. (a) Nenhum tratamento com penicilina, ou tratamento com penicilina inadequado ou não documentado[d]; (b) mãe foi tratada com eritromicina ou outro regime que não penicilina; (c) mãe recebeu tratamento ≤ 4 semanas antes do parto	Penicilina G cristalina aquosa IV por 10 dias[d] **Ou** Penicilina G procaína,[c] 50.000 U/kg/dia, IM em dose única por 10 dias[d] **Ou** Acompanhamento clínico, sorológico, e penicilina G benzatina,[c] 50.000 U/kg, IM em dose única[d]
2. (a) terapia adequada dada > 1 mês antes do parto; (b) mãe não tem evidência de reinfecção ou recaída	Acompanhamento clínico, sorológico, e penicilina G benzatina, 50.000 U/kg, IM em dose única[e]
3. Terapia adequada antes da gravidez e título sorológico não treponêmico materno permaneceu baixo e estável durante a gravidez e no parto	Nenhuma[f]

[a]Se mais de um dia de terapia for perdido, recomeçar o curso inteiro.
[b]EF anormal, título não treponêmico quantitativo sérico mais de quatro vezes o materno ou teste de campo escuro ou de anticorpos fluorescentes de líquidos corpóreos positivo.
[c]Penicilina G benzatina e penicilina G procaína são aprovadas *somente* para administração IM.
[d]Uma avaliação completa (análise de líquido cerebrospinal, hemograma e radiografia óssea) não é necessária se administrando 10 dias de terapia IV, mas pode ser feita para confirmar um diagnóstico de sífilis congênita. Se uma dose única for usada, a avaliação deve ser feita e ser normal, e o acompanhamento deve ser certo.
[e]Alguns especialistas não tratariam o neonato, mas proveriam acompanhamento sorológico rigoroso.
[f]Alguns especialistas tratariam com uma dose única de penicilina benzatina IM se o acompanhamento é incerto.
IM, intramuscular; IV, intravenosa.
Reimpresso, com permissão, de American Academy of Pediatrics: *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Disease,* 2006.)

American Academy of Pediatrics: In Pickering LD et al. (editors): *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.

Best JM: Rubella. Semin Fetal and Neonat Med 2007;12:182 [PMID: 17337363].

Malm G, Engman ML: Congenital cytomegalovirus infections. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:154 [PMID: 17337260].

Nassetta L et al.: Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. J Antimicrob Chemother 2009;63:862 [PMID: 19287011].

INFECÇÕES ADQUIRIDAS NO PERÍODO PERINATAL

1. Herpes simples

A infecção pelo herpes-vírus simples geralmente é adquirida ao nascer, durante o trânsito através de um canal do parto infectado. A mãe pode ter infecção primária ou infecção secundária reativada. A infecção materna primária, devida ao alto título de microrganismos e ausência de anticorpos, representa o maior risco para o neonato. Neste cenário, o risco de infecção neonatal com parto vaginal é de 25-60%. Setenta por cento das mães com herpes primário por ocasião do parto são assintomáticas. O risco para um recém-nascido de uma mãe com herpes simples recorrente é muito mais baixo (< 2%). O momento de apresentação da doença localizada (pele, olhos, ou boca) ou disseminada (pneumonia, choque, ou hepatite) no neonato é, geralmente, aos 5-14 dias de idade. A doença no SNC geralmente se apresenta mais tarde, aos 14-28 dias, com letargia, febre e convulsões. Em cerca de 10% dos casos, a apresentação é tão cedo como o primeiro dia de vida, sugerindo uma infecção intrauterina. Em cerca de um terço dos pacientes, doença localizada na pele, olhos e boca é a primeira indicação da infecção. Em outro terço, a doença disseminada ou do SNC precede os achados de pele, olhos e boca, ao passo que o terço restante tem doença disseminada, ou do SNC, na ausência de doença na pele, olhos e boca. Infecção por herpes deve ser considerada em neonatos com quadro de sepse, resultados negativos de cultura bacteriológica e disfunção hepática grave. O herpes-vírus simples também deve ser considerado como um agente causal em neonatos com febre, irritabilidade e achados anormais de SNC, especialmente na presença de convulsões. A cultura viral das vesículas, comumente positiva em 24-72 h, estabelece o diagnóstico definitivo. A tecnologia de PCR pode auxiliar no diagnóstico, mas pode ser falsamente negativa no SNC, no início da evolução. Se uma punção lombar realizada pouco depois do início dos sintomas

for negativa, ela deve ser repetida se a doença pelo herpes-vírus simples é considerada uma possibilidade forte.

Aciclovir (60 mg/kg/dia divididos a cada 8 h) é o fármaco de escolha para a infecção neonatal por herpes. A doença localizada é tratada por 14 dias, e um curso de 21 dias é usado para doença disseminada ou do SNC. O tratamento melhora a sobrevida de neonatos com doença do SNC e disseminada, prevenindo a disseminação de doença localizada. A prevenção é possível não permitindo o nascimento através de um canal do parto infectado (p. ex., por cesariana dentro de seis horas depois da ruptura das membranas, na presença de infecção conhecida). Contudo, culturas cervicais pré-parto são fracamente preditoras da presença de vírus no momento do parto. Além disso, dada a baixa incidência de infecção materna recorrente, a operação cesariana não está indicada para mães assintomáticas com história de herpes. Os partos cesarianos são realizados em mães com lesões ativas (primárias ou recorrentes) no momento do nascimento. Os recém-nascidos de mães com uma história de infecção pelo herpes-vírus simples, mas sem lesões ativas, podem ser observados atentamente depois do nascimento, e não precisam ser isolados. Culturas devem ser obtidas, e o tratamento com aciclovir iniciado somente para sinais clínicos de infecção pelo herpes-vírus. Em neonatos de mães com lesões ativas — independentemente da via do parto —, devem ser feitas culturas dos olhos, orofaringe, nasofaringe e reto 12-24 horas após o parto, e o neonato deve estar em isolamento de contato ou com a mãe. Se o recém-nascido está colonizado (culturas positivas), ou se sintomas compatíveis com infecção por herpes se desenvolverem, o tratamento com aciclovir deve ser começado. Em casos de infecção genital materna primária por ocasião do parto vaginal, amostras do lactente devem ser obtidas para culturas, e o aciclovir iniciado enquanto se aguardam os resultados. O maior problema confrontando os perinatologistas é a porcentagem alta de infecção materna primária assintomática. Nestes casos, a infecção do neonato não é prevenível. Culturas devem ser colhidas, e aciclovir iniciado enquanto são aguardados os resultados de tais culturas, em qualquer recém-nascido que se apresente na idade mais provável com sintomas compatíveis com herpes neonatal.

O prognóstico é bom para doença localizada de pele e mucosas não progressiva, embora sejam comuns as recorrências cutâneas. A taxa de mortalidade para herpes disseminado e do SNC é alta, com morbidade significativa entre os sobreviventes, apesar do tratamento. As recorrências são comuns, e o exame do líquido cerebrospinal deve ser repetido a cada episódio.

2. Hepatites B e C

Os neonatos tornam-se infectados com hepatite B no momento do nascimento; a transmissão intrauterina é rara. A doença clínica é rara no período neonatal, mas os lactentes nascidos de mães positivas estão em risco de se tornar portadores crônicos do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e de desenvolver hepatite crônica ativa, e até mesmo carcinoma hepatocelular. A presença de HBsAg deve ser determinada em todas as mulheres grávidas. Se o resultado é positivo, o neonato deve receber globulina imune da hepatite B (HBIG) assim que possível depois do nascimento, seguida por duas doses subsequentes de vacina com um e seis meses de idade. Se o HBsAg não foi testado antes do nascimento em uma mãe em risco, o teste deve ser feito depois do parto, e a vacina da hepatite B dada dentro de 12 h depois do nascimento. Se for verificado, subsequentemente, que a mãe é positiva, HBIG deve ser administrada o mais cedo possível (preferivelmente dentro de 48 h, mas não mais tarde que uma semana depois do nascimento). Doses subsequentes de vacina devem ser aplicadas com um e seis meses de idade. Em lactentes prematuros nascidos de mães HBsAg positivas, a vacina e HBIG devem ser dadas ao nascer, mas uma série de três doses de vacina para hepatite B deve ser dada, começando com um mês de idade.

Transmissão perinatal da hepatite C ocorre em cerca de 5% de recém-nascidos de mães portadoras do vírus; a coinfecção materna com HIV aumenta o risco de transmissão. No presente, não existem estratégias de prevenção. Anticorpos séricos anti-HCV e a presença de RNA do HCV têm sido detectados no colostro, mas o risco de transmissão da hepatite C é semelhante em lactentes alimentados ao seio e por mamadeira. Até os 12 meses de idade, a única triagem confiável para hepatite C é PCR. Depois desse tempo, a presença de anticorpos contra hepatite C no lactente sugere fortemente que a infecção tenha ocorrido.

3. Infecção por enterovírus

As infecções por enterovírus ocorrem mais frequentemente no fim do verão e começo do outono. Geralmente, a infecção é adquirida no período perinatal. Há, com frequência, uma história de febre materna, diarreia e exantema na semana anterior ao parto. A doença aparece no neonato nas primeiras duas semanas de vida e é mais comumente caracterizada por febre, letargia, irritabilidade, diarreia e exantema. Formas mais graves ocorrem às vezes, especialmente se a infecção ocorrer antes de uma semana de idade, incluindo meningoencefalite, miocardite, hepatite, pneumonia, choque e coagulação intravascular disseminada. A melhor forma de confirmação do diagnóstico é por meio de técnicas de PCR.

Nenhuma terapia tem-se comprovado eficaz. O prognóstico é bom para todos os complexos sintomáticos, exceto para a doença disseminada grave, que tem uma taxa de letalidade alta.

4. Infecção por HIV

O HIV pode ser adquirido no útero ou no momento do parto, ou pode ser transmitido no período pós-parto via leite materno. Sem tratamento, a transmissão do vírus ocorre em 13-39% dos nascimentos de mães infectadas, principalmente na ocasião do parto. Tratar a mãe com zidovudina, começando às 14-34 semanas de gestação e intraparto, e o lactente pelas primeiras seis semanas de vida (2 mg/kg VO q.i.d.), diminui o risco de transmissão vertical para 7%. Séries mais curtas de zidovudina e parto cesariano antes do início do trabalho de parto ou da ruptura das membranas também estão associados à diminuição da transmissão da doença. A combinação de tratamento com zidovudina, parto cesariano eletivo e evitação do aleitamento materno pode reduzir o risco de transmissão para 1-2%. A adição de outra terapia anti-HIV pode reduzir mais ainda o risco de transmissão pré-parto e intraparto. As diretrizes atuais para fármacos

antirretrovirais em mulheres grávidas infectadas por HIV são similares àquelas para pacientes não gestantes (p. ex., terapia de combinação antirretroviral altamente ativa). Em casos de situação desconhecida quanto a HIV, devem ser oferecidos teste rápido para HIV e tratamento intraparto. O risco de transmissão é maior em mães com doença avançada, cargas virais altas, contagens de CD4 baixas e intercorrências intraparto, como corioamnionite e ruptura prolongada das membranas, que aumentam a exposição do feto ao sangue materno.

Os recém-nascidos com HIV adquirido de forma congênita habitualmente são assintomáticos. Os lactentes de mulheres infectadas com HIV devem ser testados para HIV por PCR do DNA em menos de 48 h, com 1-2 meses, e aos 2-4 meses. Se um lactente com idade de quatro meses tem um resultado de PCR negativo, a infecção pode ser afastada com razoável segurança. As mães HIV positivas devem ser aconselhadas a não amamentar seus filhos.

A proteção dos trabalhadores da área de saúde que prestam cuidado a mães e bebês infectados é importante. Os testes devem ser realizados em todas as mulheres grávidas. Visto que tais testes deixam de identificar alguns pacientes infectados, precauções universais sempre devem ser usadas. Luvas devem ser usadas em todos os procedimentos envolvendo sangue e líquidos contaminados por sangue, intubação e procedimentos utilizando agulhas. Quando uma exposição por respingos é possível, máscara e protetores oculares devem ser usados.

Adler SP, Marshall B: Cytomegalovirus infections. Pediatr Rev 2007;28:92 [PMID: 17332168].

American Academy of Pediatrics: In Pickering LD et al. (editors): *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.

Anzivino E et al.: Herpes simples vírus infection in pregnancy and in neonate: Status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virol J 2009;6:40 [PMID: 19348670].

Havens PL, Mofenson LM, Committee on Pediatric AIDS: Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. Pediatrics 2009;123:175 [PMID: 19117880].

Havens PL, Mofenson LM, Committee on Pediatric AIDS: HIV testing and prophylaxis to prevent mother-to-child transmission in the United States. Pediatrics 2008;122:1127 [PMID: 18977995].

Kumar ML, Abughali NF: Perinatal parvovirus B19 infection. NeoReviews 2005;6:e32.

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS NO RECÉM-NASCIDO

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

A coagulação neonatal é discutida no Capítulo 28. O sangramento no lactente recém-nascido pode resultar de defeitos hereditários da coagulação (p. ex., deficiência de fator VIII), ou de distúrbios adquiridos — doença hemorrágica do recém-nascido, coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática e trombocitopenia isolada.

1. Sangramento no recém-nascido por deficiência de vitamina K

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Com frequência, o recém-nascido está recebendo aleitamento materno exclusivo, clinicamente bem sob os demais aspectos.
- Sangramento de membranas mucosas, trato GI, pele, ou interno (intracraniano).
- Tempo de protrombina (TP) prolongado, tempo de tromboplastina parcial (TTP) relativamente normal, fibrinogênio e contagem de plaquetas normais.

O sangramento por deficiência de vitamina K é causado por deficit dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X). Sangramento ocorre em 0,25-1,7% dos recém-nascidos que não receberam profilaxia com vitamina K depois do nascimento, geralmente nos primeiros cinco dias a duas semanas, em um bebê saudável sob os demais aspectos. Há um risco aumentado em recém-nascidos de mães recebendo terapia com anticonvulsivantes que interferem com o metabolismo da vitamina K. O sangramento precoce por deficiência de vitamina K (0-2 semanas) pode ser prevenido pela administração de vitamina K parenteral ou oral, ao passo que a doença tardia (início duas semanas a seis meses) é prevenida mais efetivamente pela vitamina K parenteral. Os sítios de equimoses e sangramento superficial incluem trato GI, cordão umbilical, sítio da circuncisão e nariz, embora hemorragia intracraniana devastadora possa ocorrer. A doença hemorrágica por deficiência de vitamina K é mais provável de ocorrer em neonatos alimentados exclusivamente ao seio, em razão da quantidade muito baixa de vitamina K no leite materno, com colonização intestinal mais lenta e mais restrita. O diagnóstico diferencial inclui coagulação intravascular disseminada e insuficiência hepática (Quadro 1-23).

O tratamento consiste em 1 mg de vitamina K SC ou IV. As injeções IM devem ser evitadas em lactentes que estão com sangramento ativo. Tais crianças também podem precisar de reposição de fator da coagulação em adição à administração de vitamina K.

2. Trombocitopenia

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Petéquias generalizadas; exsudação de sangue no cordão e sítios de punção.
- Trombocitopenia, frequentemente acentuada (plaquetas < 10.000-20.000/mL).
- Em um lactente clinicamente bem sob os demais aspectos, suspeitar de trombocitopenia isoimune.
- Em um neonato enfermo ou asfixiado, suspeitar de coagulação intravascular disseminada.

Quadro 1-23 Características do sangramento neonatal por deficiência de vitamina K (DVK), coagulação intravascular disseminada (CIVD), ou insuficiência hepática

	DVK	CID	Insuficiência hepática
Clínicos	Neonato bem; não recebeu vitamina K profilática	Neonato enfermo; hipoxia, sepse, etc.	Neonato enfermo; hepatite, erros inatos do metabolismo, fígado de choque
Sangramento	Trato GI, cordão umbilical, circuncisão, nariz	Generalizado	Generalizado
Início	2-3 d a 2 semanas	Qualquer momento	Qualquer momento
Contagem de plaquetas	Normal	Diminuída	Normal ou diminuída
Tempo de protrombina	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Tempo de tromboplastina parcial	Normal ou prolongado	Prolongado	Prolongado
Fibrinogênio	Normal	Diminuído	Diminuído

GI, gastrintestinal.

Os neonatos com trombocitopenia têm petéquias generalizadas (não apenas relacionadas à apresentação no parto) e contagens de plaquetas menores que 150.000/mL (geralmente < 50.000/mL; pode ser < 10.000/mL). A trombocitopenia neonatal pode ser um achado isolado em um lactente aparentemente bem, ou pode ocorrer em associação a uma deficiência de outros fatores da coagulação, em um neonato doente. O diagnóstico diferencial da trombocitopenia é apresentado no Quadro 1-24. O tratamento da trombocitopenia neonatal é a transfusão de plaquetas (10 mL/kg de plaquetas aumentam a contagem de plaquetas em aproximadamente 70.000/mL). As indicações de transfusão em um recém-nascido a termo são sangramento clínico, ou uma contagem total de plaquetas menor que 10.000-20.000/mL. No neonato prematuro em risco de hemorragia intraventricular, a transfusão está indicada para contagens de menos de 40.000-50.000/mL.

A trombocitopenia isoimune (aloimune) é análoga à isoimunização Rh, com uma mãe negativa para antígeno plaquetário humano [HPA]-1a (em 80%) ou HPA-5b (em 15%), e um feto positivo para HPA-1a ou HPA5b. A passagem transplacentária de anticorpo IgG leva à destruição de plaquetas. Se a transfusão de plaquetas é necessária para sangramento agudo, plaquetas maternas lavadas podem representar a fonte de plaquetas negativas para antígeno mais prontamente disponível, porque 98% da população geral também serão positivos para HPA-1a ou HPA-5b. O tratamento com esteroides também tem sido desapontador. O tratamento com infusão de IVIG, 1 g/kg/dia por 2-3 dias, até que a contagem de plaquetas tenha dobrado ou esteja acima de 50.000/mL, é potencialmente benéfico. Vinte a 30% dos lactentes com trombocitopenia isoimune experimentarão hemorragia intracraniana, metade deles antes do nascimento. A terapia pré-natal materna com IVIG, com ou sem esteroides, pode reduzir este risco.

Os recém-nascidos de mães com púrpura trombocitopênica idiopática têm baixo risco de hemorragia grave, apesar da trombocitopenia, e, normalmente, o tratamento é desnecessário. Se ocorrer hemorragia, a IVIG pode ser usada.

Quadro 1-24 Diagnóstico diferencial da trombocitopenia neonatal

Distúrbio	Pistas clínicas
Imune	
Anticorpos adquiridos passivamente; púrpura trombocitopênica idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, induzida por fármacos	História compatível, trombocitopenia materna
Sensibilização isoimune a antígeno HPA-1a	Não ocorre elevação na contagem de plaquetas por transfusão de plaquetas de doador aleatório. Anticorpos antiplaquetas positivos no soro do bebê, elevação mantida das plaquetas pela transfusão de plaquetas da mãe
Infecções Infecções virais congênitas Infecções bacterianas	Lactentes enfermos com outros sinais compatíveis com infecção
Síndromes Anemia de Fanconi Agenesia de rádios	Anomalias congênitas, pancitopenia associada
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Lactentes doentes, anormalidades dos fatores da coagulação
Hemangioma gigante	
Trombose	Lactentes com hiperviscosidade, cateteres vasculares
Neonato de alto risco com síndrome da distrição respiratória, hipertensão pulmonar, etc.	A diminuição isolada de plaquetas não é incomum em lactentes doentes, mesmo na ausência de CIVD (alçapanomento localizado?)

HPA, antígeno plaquetário humano.

ANEMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hematócrito < 40% no nascimento a termo.
- Perda de sangue aguda — sinais de hipovolemia, contagem de reticulócitos normal.
- Perda de sangue crônica — palidez sem hipovolemia, contagem de reticulócitos elevada.
- Anemia hemolítica — acompanhada de hiperbilirrubinemia excessiva.

O recém-nascido com anemia por perda de sangue aguda apresenta-se com sinais de hipovolemia (taquicardia, má perfusão e hipotensão), com um hematócrito inicialmente normal, que cai depois da reposição de volume. A anemia por perda de sangue crônica é evidenciada por palidez sem sinais de hipovolemia, com um hematócrito inicialmente baixo e reticulocitose.

A anemia pode ser causada por hemorragia, hemólise, ou falta de produção de eritrócitos. Anemia ocorrendo nas primeiras 24-48 h de vida é resultado de hemorragia ou hemólise. A hemorragia pode ocorrer no útero (fetoplacentária, fetomaterna, gêmelo-gemelar), no período perinatal (ruptura do cordão, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, incisão através da placenta na operação cesariana), ou internamente (hemorragia intracraniana, cefalematoma, ruptura do fígado ou baço). A hemólise é causada por incompatibilidades de grupo sanguíneo, anormalidades enzimáticas ou de membrana, infecção e coagulação intravascular disseminada, sendo acompanhada de hiperbilirrubinemia significativa.

A avaliação inicial deve incluir uma revisão da história perinatal, uma análise do estado de volemia do lactente e um exame físico completo. Um teste de Kleihauer-Betke para células fetais na circulação materna deve ser feito. Hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos e testes de Coombs direto e indireto devem ser realizados. Esta avaliação simples deve sugerir um diagnóstico na maioria dos neonatos. A maioria dos lactentes tolera bem a anemia devido ao aumento da disponibilidade de oxigênio no ambiente extrauterino; contudo, o tratamento com transfusão ou eritropoietina pode ser necessário, se a criança não se desenvolve, ou apresenta sinais de comprometimento cardiorrespiratório. Além disso, se perda de sangue for a causa da anemia, suplementação precoce com ferro será necessária. É importante lembrar que a hemólise relacionada com incompatibilidade de grupo sanguíneo pode continuar por semanas depois do nascimento. Hematócritos seriados devem ser acompanhados, porque transfusão tardia pode ser necessária.

POLICITEMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hematócrito > 65% (venoso) ao termo.
- Pletora, taquipneia, retrações.
- Hipoglicemia, irritabilidade, letargia, má alimentação.

A policitemia no recém-nascido manifesta-se por pletora, cianose, dificuldade respiratória com taquipneia e necessidade de oxigênio, hipoglicemia, má alimentação, vômitos, irritabilidade e letargia. Hiperbilirrubinemia é esperada. A consequência da policitemia é hiperviscosidade com diminuição da perfusão dos leitos capilares. A sintomatologia clínica pode afetar vários sistemas orgânicos (Quadro 1-25). Trombose de veia renal, de outras veias profundas, ou trombose arterial é uma complicação grave. A triagem pode ser feita por dosagem de um hematócrito capilar (punção do calcanhar). Se o valor for maior que 68%, um hematócrito venoso periférico deve ser mensurado. Valores maiores que 65% devem ser considerados compatíveis com hiperviscosidade. O diagnóstico de policitemia não deve basear-se apenas em um hematócrito capilar.

Hematócritos elevados ocorrem em 2-5% dos nascidos vivos. Retardo no clampeamento do cordão é a causa mais comum de policitemia neonatal benigna. Embora 50% dos neonatos policitêmicos sejam AIG, a prevalência de policitemia é maior em populações PIG e GIG. Outras causas de aumento do hematócrito incluem (1) transfusão gêmelo-gemelar, (2) transfusão materno-fetal e (3) hipoxia intrauterina crônica (recém-nascidos PIG e neonatos GIG de mães diabéticas).

O tratamento é recomendado para lactentes sintomáticos. O tratamento de neonatos assintomáticos com base estritamente em hematócrito é controvertido. A terapia definitiva é a exsanguineotransfusão parcial isovolêmica com soro fisiológico, diminuindo efetivamente o hematócrito. O volume da exsanguineotransfusão (quantidade da troca em mililitros) é calculado usando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Número de mililitros a trocar} = (\text{HVP} - \text{HD})/\text{HVP} \times \text{VS(mL/kg)} \times \text{P(kg)}$$

onde HVP é o hematócrito venoso periférico, HD é o hematócrito desejado, VS é o volume de sangue em mL/kg e P é o peso em quilogramas.

Quadro 1-25 Sintomas de hiperviscosidade de acordo com os sistemas orgânicos afetados

Sistema nervoso central	Irritabilidade, agitação,convulsões, letargia
Cardiorrespiratórios	Dificuldade respiratória secundária à insuficiência cardíaca congestiva ou à hipertensão pulmonar persistente
Gastrintestinais	Vômitos, fezes positivas para heme, distensão, enterocolite necrosante
Renais	Débito urinário diminuído, trombose de veia renal
Metabólicos	Hipoglicemia
Hematológicos	Hiperbilirrubinemia, trombocitopenia

O sangue é retirado em uma velocidade constante por um cateter venoso umbilical, ao passo que a solução de reposição é infundida na mesma velocidade por um acesso IV periférico, durante 15-30 minutos. O valor de hematócrito desejado é 50-55%; a volemia presumida é de 80 mL/kg.

Anderson D et al.: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21:S9 [PMID: 17397769].

Hutton EK, Hassan ES: Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates. JAMA 2007;297:1241 [PMID: 17374818].

Kates EH, Kates JS: Anemia and polycythemia in the newborn. Pediatr Rev 2007;28:33 [PMID: 17197458].

Manco-Johnson MJ: Bleeding disorders in the neonate. NeoReviews 2008;9:e162.

Manco-Johnson MJ: Hemostasis in the neonate. NeoReviews 2008;9:e119.

Sarkar S, Rosenkrantz TS: Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Semin Fetal Neonatal Med 2008;13:248 [PMID: 18424246].

DISTÚRBIOS RENAIS NO RECÉM-NASCIDO

A função renal depende da idade pós-menstrual. A taxa de filtração glomerular é 20 mL/min/1,73 m^2 em neonatos a termo, e 10-13 mL/min/1,73 m^2 em recém-nascidos com 28-30 semanas de gestação. A velocidade de maturação depois do nascimento depende da idade pós-menstrual. A creatinina pode ser usada como um marcador clínico da taxa de filtração glomerular. Os valores no primeiro mês de vida são mostrados no Quadro 1-26. A creatinina ao nascer reflete o nível materno e deve diminuir lentamente ao longo das primeiras 3-4 semanas. Um nível crescente de creatinina nunca é normal.

A capacidade de concentrar urina e reter sódio também depende da idade gestacional. Os lactentes nascidos antes de 28-30 semanas de gestação estão comprometidos neste sentido, e podem se tornar, facilmente, desidratados e hiponatrêmicos. Os neonatos prematuros também têm uma excreção de bicarbonato aumentada e uma excreção máxima tubular para glicose baixa (aproximadamente 120 mg/dL).

Quadro 1-26 Valores normais de creatinina sérica (mg/dL)

Idade gestacional ao nascimento (semanas)	Idade pós-natal (d)	
	0-2	28
< 28	1,2	0,7
29-32	1,1	0,6
33-36	1,1	0,45
36-42	0,8	0,3

INSUFICIÊNCIA RENAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cenário clínico — depressão no parto, hipovolemia, hipotensão, choque.
- Débito urinário baixo ou retardado (< 1 mL/kg/h).
- Creatinina sérica crescente; hiperpotassemia; acidose metabólica; sobrecarga hídrica.

A insuficiência renal é vista mais comumente em um cenário de asfixia ao nascimento, hipovolemia, ou choque por qualquer causa. A velocidade normal de débito urinário é 1-3 mL/kg/h. Depois de uma lesão hipóxica ou isquêmica, necrose tubular aguda pode sobrevir. Tipicamente, 2-3 dias de anúria ou oligúria estão associados à hematúria, à proteinúria e a uma elevação da creatinina sérica. O período de anúria ou oligúria é seguido por uma fase de poliúria e, então, recuperação gradual. Durante a fase poliúrica, perdas urinárias excessivas de sódio e bicarbonato podem ser vistas.

O manejo inicial é o restabelecimento do estado de volemia do neonato. Daí em diante, a restrição de líquidos com reposição de perda de água insensível (40-60 mL/kg/dia) sem adição de eletrólitos, mais reposição da urina mililitro por mililitro, deve ser instituída. Eletrólitos séricos e urinários e peso corporal devem ser acompanhados frequentemente. Estas mensurações devem ser continuadas durante a fase poliúrica. Depois que o débito urinário tenha sido restabelecido, a reposição de urina deve ser diminuída para entre 0,5 e 0,75 mL por mililitro de débito urinário, para ver se o neonato recuperou a função normal. Se for o caso, o recém-nascido deve receber líquidos de manutenção.

Finalmente, muitos destes neonatos experimentam sobrecarga hídrica, devendo-se deixar que percam água pela micção o bastante para retornar ao peso ao nascer. A hiperpotassemia, que pode se tornar ameaçadora à vida, pode ocorrer nesta situação apesar da falta de adição de potássio IV. Se o potássio sérico atingir 7 mEq/L, deve ser iniciada terapia com glicose e infusão de insulina, dando-se uma unidade de insulina para cada três g de glicose administrada, além de resinas captadoras por via retal. O cloreto de cálcio (infusão em bolo de 20 mg/kg) e a correção da acidose metabólica com bicarbonato também são úteis para tratar arritmias resultantes de hiperpotassemia.

A diálise peritoneal ocasionalmente é necessária para o manejo da insuficiência renal aguda neonatal e para a remoção de produtos de excreção e excesso de líquido. A hemodiálise, embora possível, é difícil em razão do volume de sangue pequeno do neonato e pelos problemas de acesso vascular. Embora a maioria dos casos de insuficiência renal aguda do recém-nascido regrida, pode ocorrer lesão isquêmica grave o bastante para resultar em necrose cortical aguda e insuficiência renal crônica. Tais lactentes estão em risco de desenvolver hipertensão.

ANOMALIAS DO TRATO URINÁRIO

Tumorações abdominais no recém-nascido são causadas mais frequentemente por aumento renal. A mais comum é o rim

policístico ou displásico; a hidronefrose congênita é a segunda em frequência. As anormalidades cromossômicas e síndromes com múltiplas anomalias em geral incluem anomalias renais. Um exame de ultrassom é o primeiro passo do diagnóstico. Em gestações complicadas por oligo-hidrâmnio, agenesia renal, ou obstrução secundária a valvas de uretra posterior, devem ser consideradas.

Somente a doença bilateral, ou a doença em um rim solitário, está associada a oligo-hidrâmnio, morbidade significativa e morte. Tais neonatos, geralmente, também têm hipoplasia pulmonar e falecem de insuficiência respiratória em vez de renal.

A ultrassonografia identifica muitas crianças com anomalias renais (mais frequentemente hidronefrose) antes do nascimento. A avaliação pós-natal de lactentes com hidronefrose deve incluir ultrassonografia renal e uma uretrocistografia miccional com cerca de uma semana de idade, dependendo da gravidade dos achados pré-natais. Ultrassonografia pós-natal mais precoce pode subestimar a gravidade da hidronefrose por causa das taxas baixas de filtração glomerular nos primeiros dias de vida, embora os casos suspeitos de oligo-hidrâmnio ou anormalidade renal grave sejam diagnosticados acuradamente, mesmo nos primeiros dias de vida. Até que a presença e gravidade de refluxo vesicoureteral sejam avaliadas, estes neonatos devem receber profilaxia antibiótica com penicilina ou amoxicilina em dose baixa. A necessidade de profilaxia em geral é um tópico controverso.

TROMBOSE DE VEIA RENAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de FMD, depressão ao nascimento, desidratação.
- Hematúria, oligúria.
- Trombocitopenia, policitemia.
- Aumento dos rins ao exame.

A trombose de veia renal ocorre mais frequentemente em recém-nascidos policitêmicos desidratados. Em risco especial está o FMD com policitemia. Se o sofrimento fetal se superpõe à policitemia e desidratação, está indicada a redução pronta da viscosidade do sangue. A trombose é unilateral em 70% dos casos, geralmente começa nas vênulas intrarrenais e pode se estender para veias maiores. Hematúria, oligúria, trombocitopenia e, possivelmente, um rim aumentado levantam a suspeita para este diagnóstico. Com a trombose de veia renal bilateral, sobrevém anúria. O diagnóstico pode ser confirmado por um exame de ultrassonografia, que inclua estudos Doppler de fluxo dos rins. O tratamento envolve a correção da condição predisponente e a varfarinização sistêmica para a trombose. O uso de trombolíticos para este problema é controverso. O prognóstico para uma recuperação completa é incerto. Muitos lactentes desenvolverão atrofia significativa do rim afetado, e alguns evoluem para hipertensão sistêmica.

Askenazi DJ et al.: Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? Pediatr Nephrol 2009;24:265 [PMID: 19082634].

Estrada CR: Prenatal hydronephrosis: Early evaluation. Curr Opin Urol 2008;18:401 [PMID 18520762].

Lau KK et al.: Neonatal renal vein thrombosis: Review of the English-language literature between 1992 and 2006. Pediatrics 2007;120:e1278 [PMID: 17974721].

PROBLEMAS NEUROLÓGICOS NO RECÉM-NASCIDO

CONVULSÕES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início comum com 12-48 h.
- Os tipos de convulsão incluem as sutis (caracterizadas por achados variáveis), tônicas e clônicas multifocais.
- As causas mais comuns incluem encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragias intracranianas e infecção.

Os recém-nascidos raramente têm convulsões tônico-clônicas bem organizadas, em razão de sua organização cortical incompleta e de uma preponderância de sinapses inibidoras. O tipo mais comum de convulsão é caracterizado por uma constelação de achados, inclusive desvio horizontal dos olhos com ou sem espasmos; piscamento ou tremores das pálpebras; movimentos de sucção, estalos dos lábios, sialorreia e outros movimentos orais/bucais, movimentos de nadar, remar, ou patinar; e crises apneicas. Episódios estritamente tônicos, ou clônicos multifocais, também são vistos.

Achados clínicos

O diagnóstico diferencial das convulsões neonatais é apresentado no Quadro 1-27. A maioria das convulsões neonatais ocorre entre 12 e 48 h de vida. Convulsões de início mais tardio sugerem meningite, convulsões familiares benignas ou hipocalcemia. Informações relativas ao uso pré-natal de drogas, presença de asfixia perinatal ou tocotraumatismo e história familiar (referente a distúrbios hereditários) devem ser obtidas. O exame físico enfoca aspectos neurológicos, outros sinais de abstinência de drogas, sinais de infecção concomitante, feições dismórficas e crescimento intrauterino. A avaliação de triagem deve incluir glicemia, cálcio ionizado e eletrólitos, em todos os casos. Avaliação adicional depende dos diagnósticos sugeridos pela história e exame físico. Se houver suspeita de infecção, deve ser feita uma punção lombar. Hemorragias e doença estrutural do SNC podem ser abordadas com ultrassonografia, TC e RM. Avaliação metabólica deve ser prosseguida quando apropriado. Deve ser feito EEG; a presença de descargas em ponta deve ser notada, e o padrão de atividade cerebral de fundo, avaliado.

Quadro 1-27 Diagnóstico diferencial das convulsões neonatais

Diagnóstico	Comentário
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	Causa mais comum (60%), início nas primeiras 24 h
Hemorragia intracraniana	Até 15% dos casos, hemorragia periventricular/intraventricular, sangramento subdural ou subaracnoideo, acidente vascular cerebral
Infecção	12% dos casos
Hipoglicemia	PIG, FMD
Hipocalcemia, hipomagnesemia	Lactente de baixo peso ao nascer, FMD
Hiponatremia	Rara, vista com SIADH
Distúrbios do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos, hiperamonemia	Acidose associada, alteração do nível de consciência
Dependência de piridoxina	Convulsões refratárias à terapia de rotina; as convulsões cessam após administração de piridoxina
Defeitos do desenvolvimento	Outras anomalias, síndromes cromossômicas
Abstinência de drogas	
Nenhuma causa encontrada	10% dos casos
Convulsões neonatais familiares benignas	

FMD, filho de mãe diabética; SIADH, síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético.

Às vezes, a correlação entre alterações do EEG e atividade clínica de convulsões está ausente, fazendo de um EEG prolongado com monitoração por vídeo uma ferramenta útil.

Tratamento

Ventilação e perfusão adequadas devem ser garantidas. A hipoglicemia deve ser tratada imediatamente com uma infusão de 2 mL/kg de $SG_{10\%}$ seguida por 6 mg/kg/min de $SG_{10\%}$ (100 mL/kg/dia). Outros tratamentos, como infusão de cálcio ou magnésio e antibióticos, são indicados para tratar hipocalcemia, hipomagnesemia e suspeita de infecção. Anormalidades dos eletrólitos devem ser corrigidas. Fenobarbital (20 mg/kg IV) deve ser administrado para deter as convulsões. Doses suplementares de 5 mg/kg devem ser usadas se as convulsões persistirem, até um total de 40 mg/kg. Na maioria dos casos, o fenobarbital controla as convulsões.

Se as convulsões continuarem, pode estar indicada a terapia com fosfenitoína ou lorazepam. Para convulsões refratárias, está indicada uma tentativa com piridoxina.

Prognóstico

O resultado final está relacionado à causa subjacente da convulsão. Os desfechos para encefalopatia hipóxico-isquêmica e hemorragia intraventricular foram discutidos anteriormente neste capítulo. Nestes cenários, as convulsões, que são difíceis de controlar, acarretam um prognóstico ruim para o desenvolvimento normal. Convulsões resultantes de hipoglicemia, infecção do SNC, alguns erros inatos do metabolismo e defeitos do desenvolvimento também têm uma taxa alta de resultado final ruim. As convulsões causadas por hipocalcemia ou hemorragia subaracnoidea isolada geralmente resolvem sem sequelas.

HIPOTONIA

Deve-se estar alerta para o diagnóstico de hipotonia congênita, quando a mãe tem poli-hidrâmnio e uma história de movimentos fetais fracos. O recém-nascido pode se apresentar com esforço respiratório pobre e asfixia perinatal. Para uma discussão de causas e avaliação, ver Capítulo 23.

HEMORRAGIA INTRACRANIANA

1. Hemorragia subdural

A hemorragia subdural está relacionada com tocotraumatismo; o sangramento é causado por lacerações nas veias que atravessam o espaço subdural. Estudos prospectivos, relatando a incidência de complicações obstétricas específicas, não são disponíveis.

O sítio mais comum de hemorragia subdural está na ruptura de veias cerebrais superficiais, com sangue sobre as convexidades cerebrais. Estas hemorragias podem ser assintomáticas, ou podem causar convulsões, com início aos 2-3 dias de vida, vômitos, irritabilidade e letargia. Os achados associados incluem hemorragias da retina e uma fontanela abaulada. O diagnóstico é confirmado por TC.

O tratamento específico, envolvendo drenagem com agulha do espaço subdural, raramente é necessário. A maioria dos lactentes sobrevive; 75% são normais no acompanhamento. (A hemorragia intraventricular foi discutida anteriormente, na seção sobre "O Neonato Prematuro".)

2. Hemorragia subaracnóidea primária

A hemorragia subaracnóidea primária é o tipo mais comum de hemorragia intracraniana neonatal. No neonato a termo, ela pode estar relacionada com traumatismo do parto, ao passo que, no prematuro, ela é vista em associação à hemorragia da matriz germinal. Clinicamente, essas hemorragias podem ser assintomáticas, ou podem se apresentar com convulsões e irritabilidade no segundo dia, ou, raramente, uma hemorragia maciça com uma evolução descendente rápida. As convulsões associadas a uma hemorragia subaracnóidea são muito características — geralmente breves, com um exame interictal normal. O diagnóstico pode ser suspeitado na punção lombar e confirmado com TC. O acompanhamento de longo prazo é uniformemente bom.

3. Acidente vascular cerebral neonatal

Lesão isquêmica cerebral focal pode ocorrer no cenário de hemorragia intraventricular no neonato prematuro e na

encefalopatia hipóxico-isquêmica. O acidente vascular cerebral neonatal também tem sido descrito no contexto de distúrbios subjacentes de trombólise, uso materno de droga (cocaína), história de infertilidade, pré-eclâmpsia, ruptura prolongada das membranas e corioamnionite. Em alguns casos, a origem é obscura. Frequentemente, a lesão ocorre no período pré-natal. A apresentação clínica mais comum de um infarto cerebral isolado é com convulsões, e o diagnóstico pode ser confirmado na fase aguda por RM com imagem ponderada em difusão. A distribuição descrita mais frequentemente é a da artéria cerebral média.

O tratamento é direcionado ao controle das convulsões. O desfecho no longo prazo é variável, desde quase normal a hemiplegias e deficits cognitivos.

Barnette AR, Inder TE: Evaluation and management of stroke in the neonate. Clin Perinatol 2009;36:125 [PMID: 19161870].

Murray DM et al.: Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F187 [PMID: 17626147].

Tekgul H et al.: The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics 2006;117:1270 [PMID: 16585324].

DISTÚRBIOS METABÓLICOS NO RECÉM-NASCIDO

HIPERGLICEMIA

A hiperglicemia pode se desenvolver em neonatos prematuros, particularmente aqueles com peso extremamente baixo ao nascer que também são PIG. As concentrações de glicose podem exceder de 200-250 mg/dL, especialmente nos primeiros poucos dias de vida. Esta síndrome transitória semelhante ao diabetes geralmente dura cerca de uma semana.

O manejo pode incluir simplesmente a redução da ingestão de glicose, enquanto continuando a suprir aminoácidos IV para prevenir o catabolismo proteico, que resulta em gliconeogênese e piora da hiperglicemia. Infusões de insulina intravenosa podem ser necessárias em neonatos que permanecem hiperglicêmicos, apesar das velocidades de infusão de glicose de menos de 5-6 mg/kg/min, mas é preciso ter cuidado, pois a hipoglicemia (discutida na seção "Problemas comuns no recém-nascido a termo") é uma complicação frequente.

HIPOCALCEMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Irritabilidade, agitação, convulsões.
- Glicemia normal.
- Possíveis feições dismórficas, miocardiopatia congênita (síndrome de DiGeorge).

A concentração de cálcio no período neonatal imediato diminui em todos os recém-nascidos. A concentração no plasma fetal é mais alta que aquela do neonato ou do adulto. Hipocalcemia é definida habitualmente como uma concentração sérica total menor que 7 mg/dL (equivalente a uma atividade de cálcio de 3,5 mEq/L), embora a fração fisiologicamente ativa, o cálcio ionizado, deva ser dosada sempre que possível. O cálcio ionizado geralmente é normal, mesmo quando o cálcio total é tão baixo como 6-7 mg/dL. Um nível de cálcio ionizado acima de 0,9 mmol/L (1,8 mEq/L; 3,6 mg/dL) provavelmente não é prejudicial.

Achados clínicos

Os sinais clínicos de hipocalcemia e a tetania hipocalcêmica incluem choro de timbre agudo, agitação, tremores e convulsões.

A hipocalcemia tende a ocorrer em dois tempos diferentes no período neonatal. A hipocalcemia de início precoce ocorre nos primeiros dois dias de vida e tem sido associada à prematuridade, diabetes materno, asfixia e, raramente, hipoparatireoidismo materno. A hipocalcemia de início tardio ocorre em aproximadamente 7-10 dias e é observada em neonatos recebendo leite de vaca modificado em vez de fórmula infantil (alta ingestão de fósforo), naqueles com hipoparatireoidismo (síndrome de DiGeorge, deleção 22q11) ou em recém-nascidos de mães com deficiência grave de vitamina D. Hipomagnesemia deve ser pesquisada e tratada nos casos de hipocalcemia que são resistentes ao tratamento.

Tratamento

A. Terapia com cálcio oral

A administração oral de sais de cálcio, frequentemente associados à vitamina D, é o método de tratamento preferido para formas crônicas de hipocalcemia resultante de hipoparatireoidismo (ver Capítulo 32).

B. Terapia com cálcio intravenoso

A terapia com cálcio IV geralmente é necessária para lactentes com hipocalcemia sintomática, ou com um nível de cálcio ionizado inferior a 0,9 mmol/L. Numerosas precauções devem ser observadas quando o cálcio é dado por via intravenosa. A infusão deve ser administrada lentamente, de modo que não haja um aumento súbito na concentração de cálcio do sangue entrando no átrio direito, o que poderia causar bradicardia grave e até mesmo parada cardíaca. Além do mais, a infusão deve ser observada cuidadosamente, porque uma infiltração IV contendo cálcio pode causar uma necrose de espessura total da pele, requerendo enxertia. Por estas razões, a terapia com cálcio IV deve ser dada criteriosamente, e através de um acesso venoso central, se possível. A administração IV de gliconato de cálcio a 10% geralmente é aplicada como um *bolo* de 100-200 mg/kg (1-2 mL/kg) durante aproximadamente 10-20 minutos, seguida por uma infusão contínua (0,5-1g/kg/dia) durante 1-2 dias, se acesso venoso central estiver disponível. O cloreto de cálcio a 10% (20 mg/kg ou 0,2 mL/kg por dose) pode resultar em um incremento maior

no cálcio ionizado, melhorando a pressão sanguínea arterial média em neonatos hipocalcêmicos enfermos e tendo, assim, um papel no recém-nascido. *Nota:* sais de cálcio não podem ser adicionados a soluções IV que contenham bicarbonato de sódio, porque eles podem se precipitar como carbonato de cálcio.

Prognóstico

O prognóstico é bom para convulsões neonatais inteiramente causadas por hipocalcemia, que é prontamente tratada.

ERROS INATOS DO METABOLISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Nível de consciência alterado (dificuldades de alimentação, letargia, convulsões) em um lactente que previamente apresentava aparência hígida.
- Taquipneia sem hipoxemia ou angústia.
- Hipoglicemia, alcalose respiratória, acidose metabólica.
- "Sepse" recorrente sem infecção comprovada.

Cada erro inato individual do metabolismo é raro, mas coletivamente eles têm uma incidência de 1 em 1.000 nascimentos vivos. A triagem genética neonatal expandida indubitavelmente ajuda no diagnóstico destes distúrbios; entretanto, muitos neonatos se apresentarão antes que tais resultados estejam disponíveis. As doenças são consideradas em detalhe no Capítulo 34. Estes diagnósticos devem ser considerados quando lactentes que inicialmente aparentavam bom estado geral apresentam síndromes semelhantes à sepse, hipoglicemia recorrente, síndromes neurológicas (convulsões ou níveis de consciência alterados) ou acidose inexplicável (sugestiva de acidemias orgânicas).

No período neonatal imediato, os distúrbios do ciclo da ureia apresentam-se como um nível de consciência alterado, secundário à hiperamonemia. Uma pista clínica que apoia este diagnóstico é a hiperventilação com alcalose respiratória primária, juntamente com um nível de ureia mais baixo que o esperado. A outra categoria diagnóstica importante a considerar consiste em neonatos com acidose incessante, secundária a acidemias orgânicas.

Filiano JJ: Neurometabolic diseases in the newborn. Clin Perinatol 2006;33:411 [PMID: 16765732].

Kamboj M: Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr Clin N Am 2008;55:1113 [PMID: 18929055].

Marsden D, Larson C, Levy HL: Newborn screening for metabolic disorders. J Pediatr 2006;148:577 [PMID: 16737864].

2

Desenvolvimento e comportamento da criança

Edward Goldson, MD
Ann Reynolds, MD

O campo da pediatria do desenvolvimento e comportamento surgiu como uma subespecialidade, que trata não apenas do desenvolvimento típico, mas também do diagnóstico e da avaliação do comportamento e desenvolvimento atípicos. Este capítulo faz um apanhado geral do desenvolvimento típico, identifica variações no desenvolvimento e discute várias deficiências de desenvolvimento. Em primeiro lugar, discute o desenvolvimento normal, mas não trata do período neonatal nem da adolescência (ver Capítulos 1 e 3, respectivamente). Em segundo lugar, aborda as variações comportamentais, enfatizando que estas refletem o espectro de desenvolvimento normal, e não a patologia. Em terceiro lugar, trata dos distúrbios do desenvolvimento e comportamentais e seu tratamento. O princípio do desenvolvimento — isto é, o conceito de mudança e maturação constante — é inerente à prática diária da pediatria. Por exemplo, reconhecemos que um bebê de 3 meses é muito diferente de uma criança de 3 anos e de um adolescente de 13 anos não apenas em relação ao que a criança é capaz de fazer, mas também em termos do tipo de doenças que ela poderia ter. Da perspectiva do pediatra geral, todas estas áreas devem ser vistas no contexto de um "lar médico". O lar médico é definido como o ambiente que proporciona um cuidado coerente, contínuo, culturalmente competente, abrangente e sensível às crianças e suas famílias. Ele é um ambiente que advoga por todas as crianças, quer elas sejam típicas ou possuam desafios ou deficiências de desenvolvimento. Por incorporar os princípios do desenvolvimento infantil — o conceito de que as crianças estão sempre mudando —, o lar médico é o ambiente ideal para compreender e promover o desenvolvimento típico e lidar com as variações, os atrasos e os desvios que podem ocorrer na trajetória de vida da criança e da família.

DESENVOLVIMENTO NORMAL

Crianças típicas seguem uma trajetória de crescente tamanho físico (Figuras 2-1 a 2-10) e crescente complexidade de função (Figuras 2-7 e 2-8 e Quadros 2-1 e 2-2). O Quadro 2-3 apresenta as perspectivas teóricas do comportamento humano, levando em consideração a obra de Freud, Erikson e Piaget.

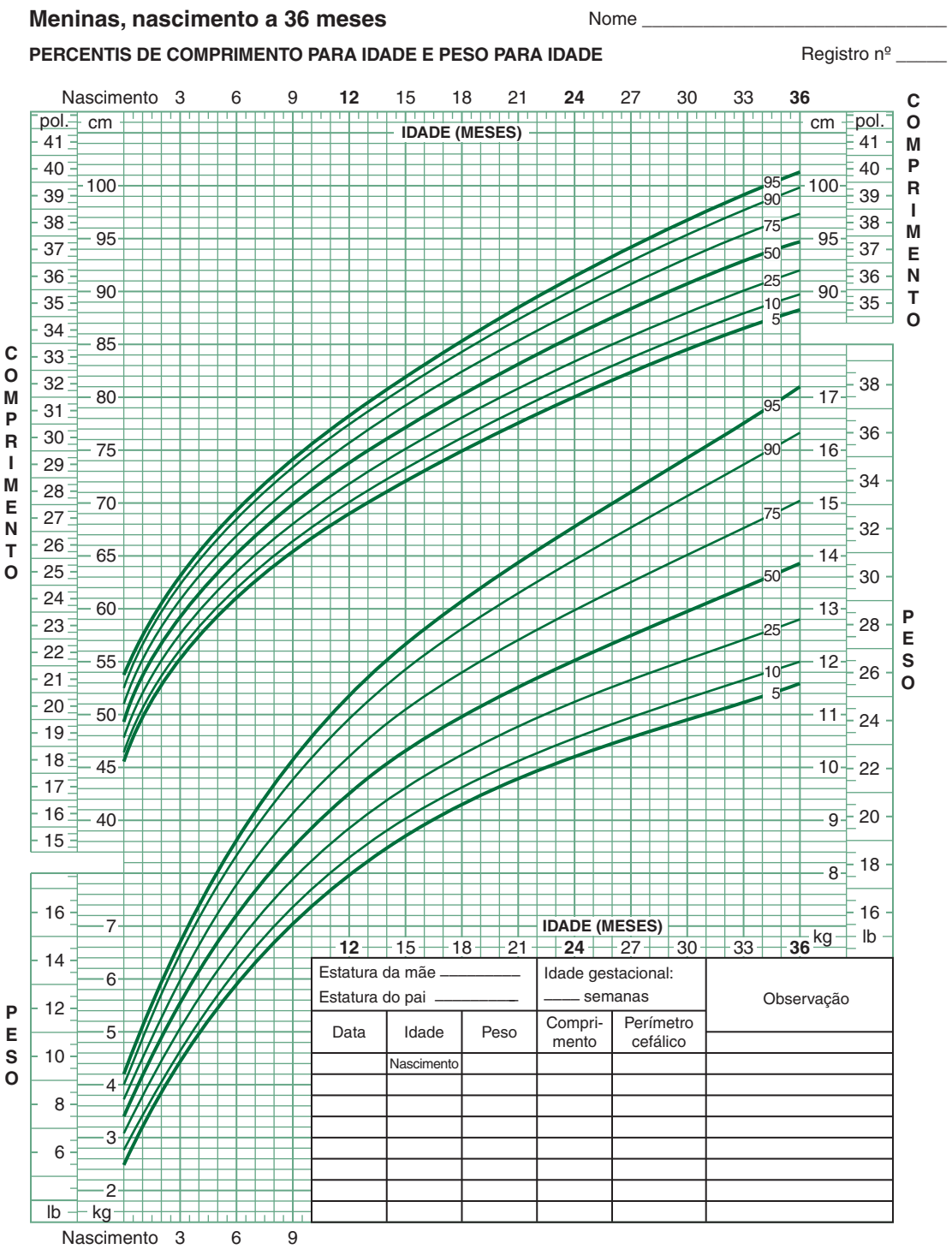
Os cinco primeiros anos de vida são um período de extraordinário crescimento físico e crescente complexidade de função. A criança triplica seu peso natal no primeiro ano e alcança dois terços de seu tamanho cerebral entre 2,5-3 anos de idade. De um bebê totalmente dependente ao nascer, a criança progride para um ser móvel e verbal que é capaz de expressar suas necessidades e desejos entre dois e três anos. Nos três anos seguintes, a criança desenvolve adicionalmente sua capacidade de interagir com pares e adultos, desenvolve considerável habilidade física e verbal e está pronta para ingressar no mundo acadêmico da aprendizagem e da socialização.

É imprescindível que o médico identifique perturbações no desenvolvimento durante estes anos iniciais, porque pode haver janelas de tempo ou períodos sensíveis nos quais intervenções apropriadas podem ser instituídas para resolver problemas de desenvolvimento.

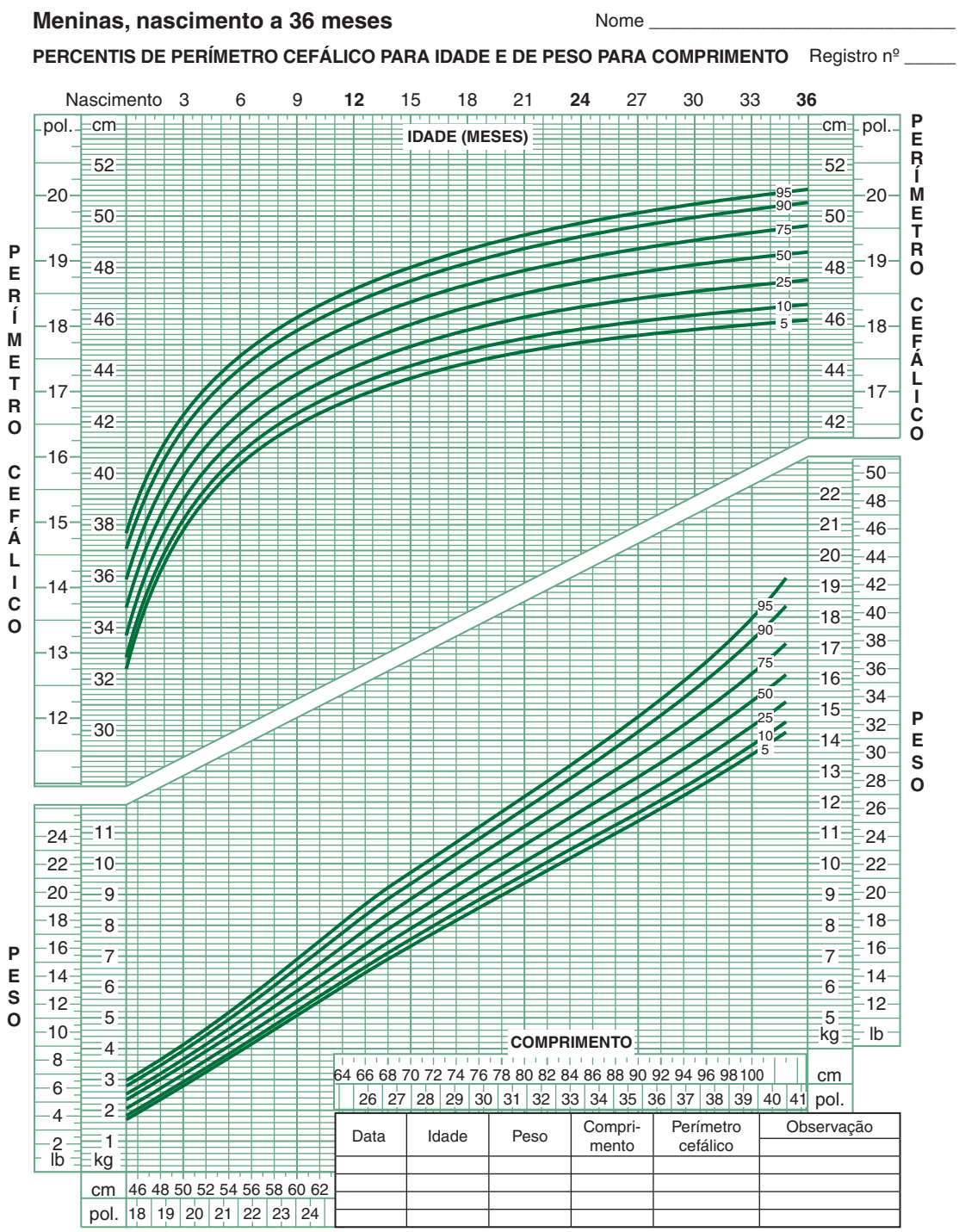
OS DOIS PRIMEIROS ANOS

De uma perspectiva motora, as crianças se desenvolvem em um sentido cefalocaudal. Elas são capazes de levantar a cabeça com bom controle aos 3 meses, sentar-se independentemente aos 6 meses, engatinhar aos 9 meses, caminhar aos 12 meses e correr aos 18 meses. Quando está aprendendo a caminhar, a criança inicialmente anda com as pernas mais abertas. Depois, ela anda com as pernas mais próximas, os braços se movem medialmente, desenvolve-se um andar sobre os calcanhares e dedos dos pés, e os braços se movem simetricamente entre 18-24 meses.

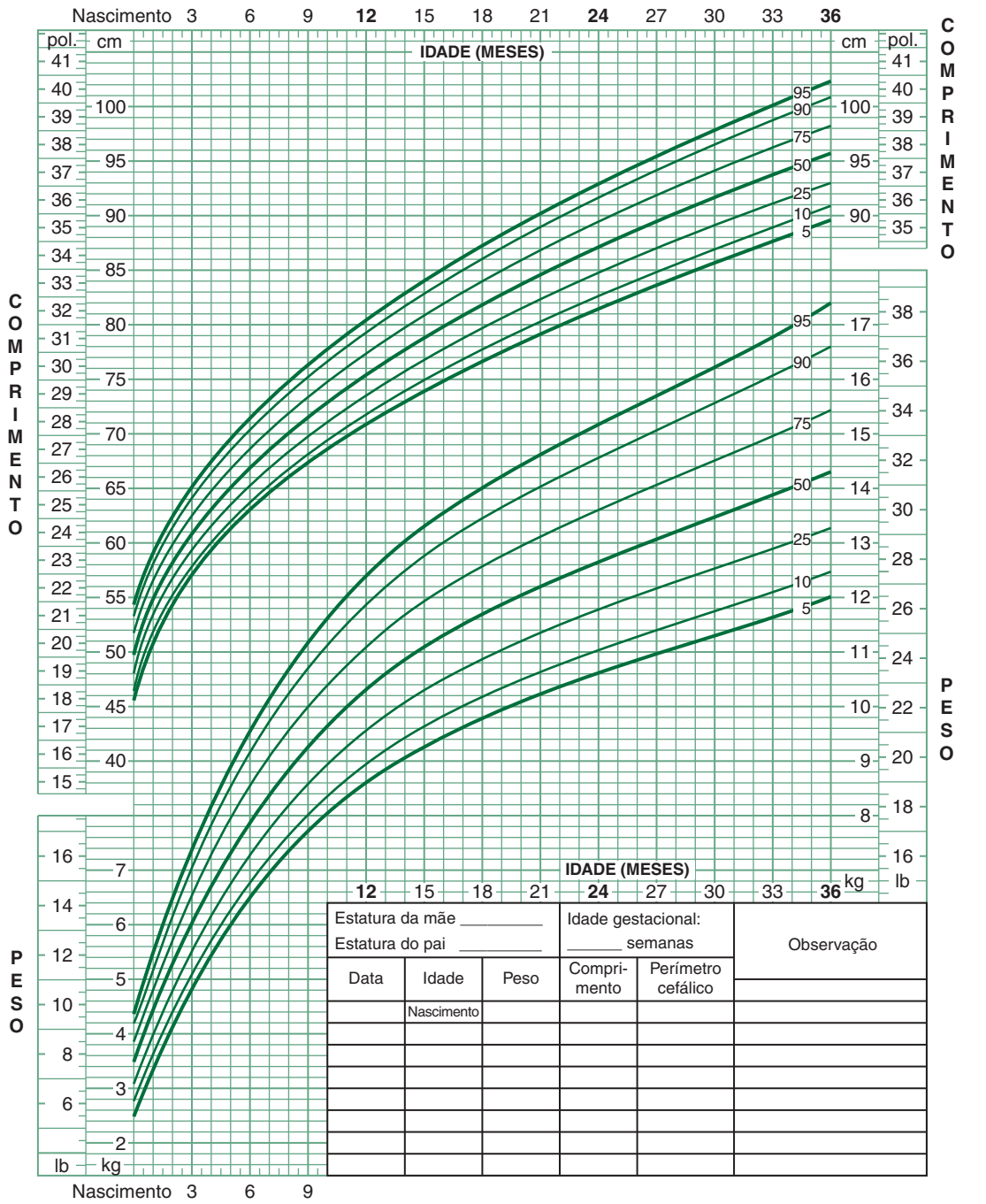
Os clínicos geralmente se concentram no desenvolvimento motor geral, mas uma avaliação do desenvolvimento da motricidade fina e da destreza, principalmente da preensão, pode ser instrutiva não apenas no monitoramento do desenvolvimento normal, mas também na identificação de desvios no desenvolvimento. A preensão se inicia como um movimento de varredura envolvendo o aspecto ulnário da mão entre 3 e 4 meses de idade. O polegar é adicionado a este movimento em torno dos 5 meses à medida que o movimento muda para o lado radial da mão. O polegar se opõe aos outros dedos para apanhar objetos pouco antes dos 7 meses, e a preensão precisa em pinça aparece em



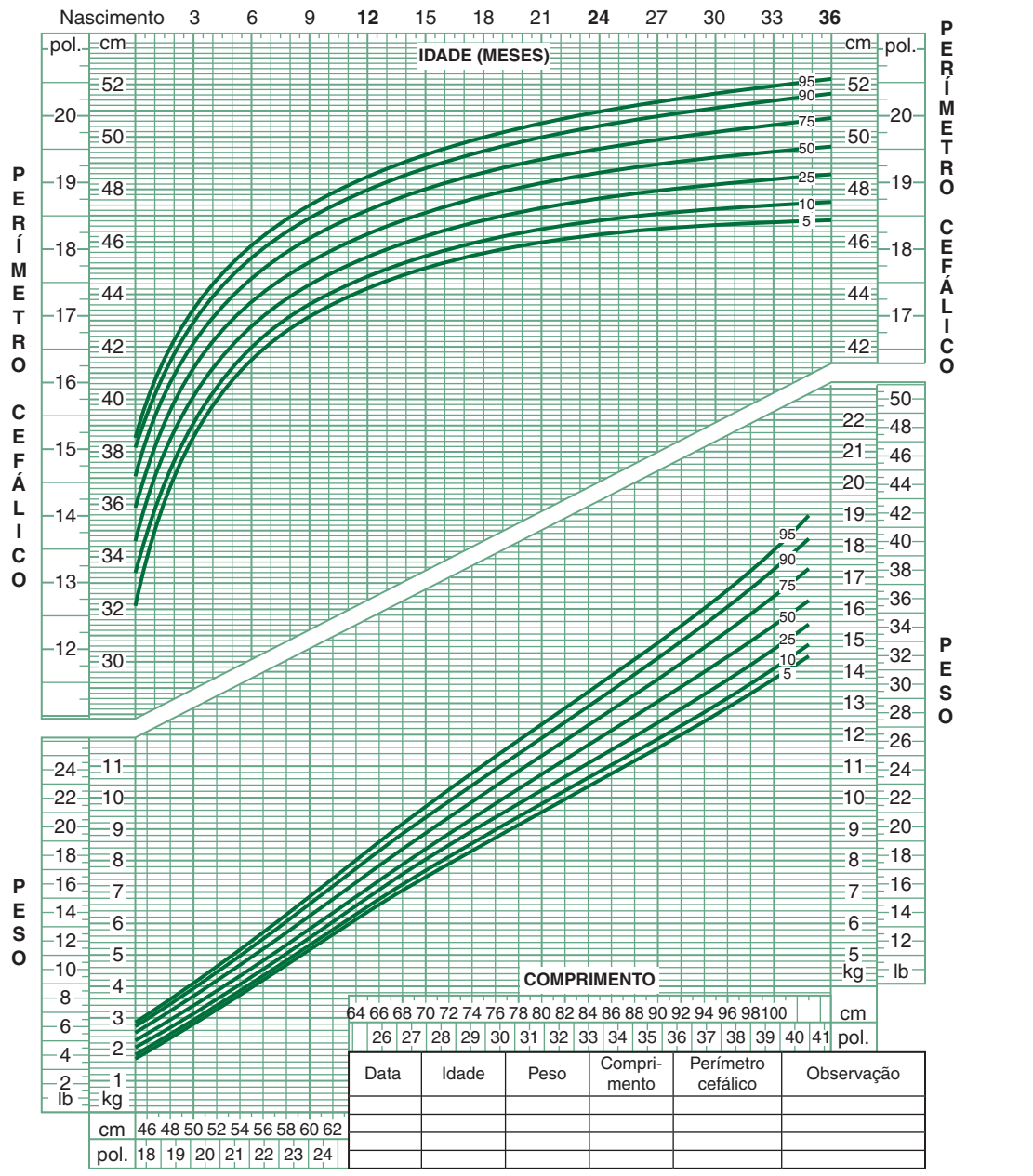
▲ **Figura 2-1** Padrões de percentis de comprimento para idade e de peso para idade em meninas, do nascimento aos 36 meses de idade (CDC).



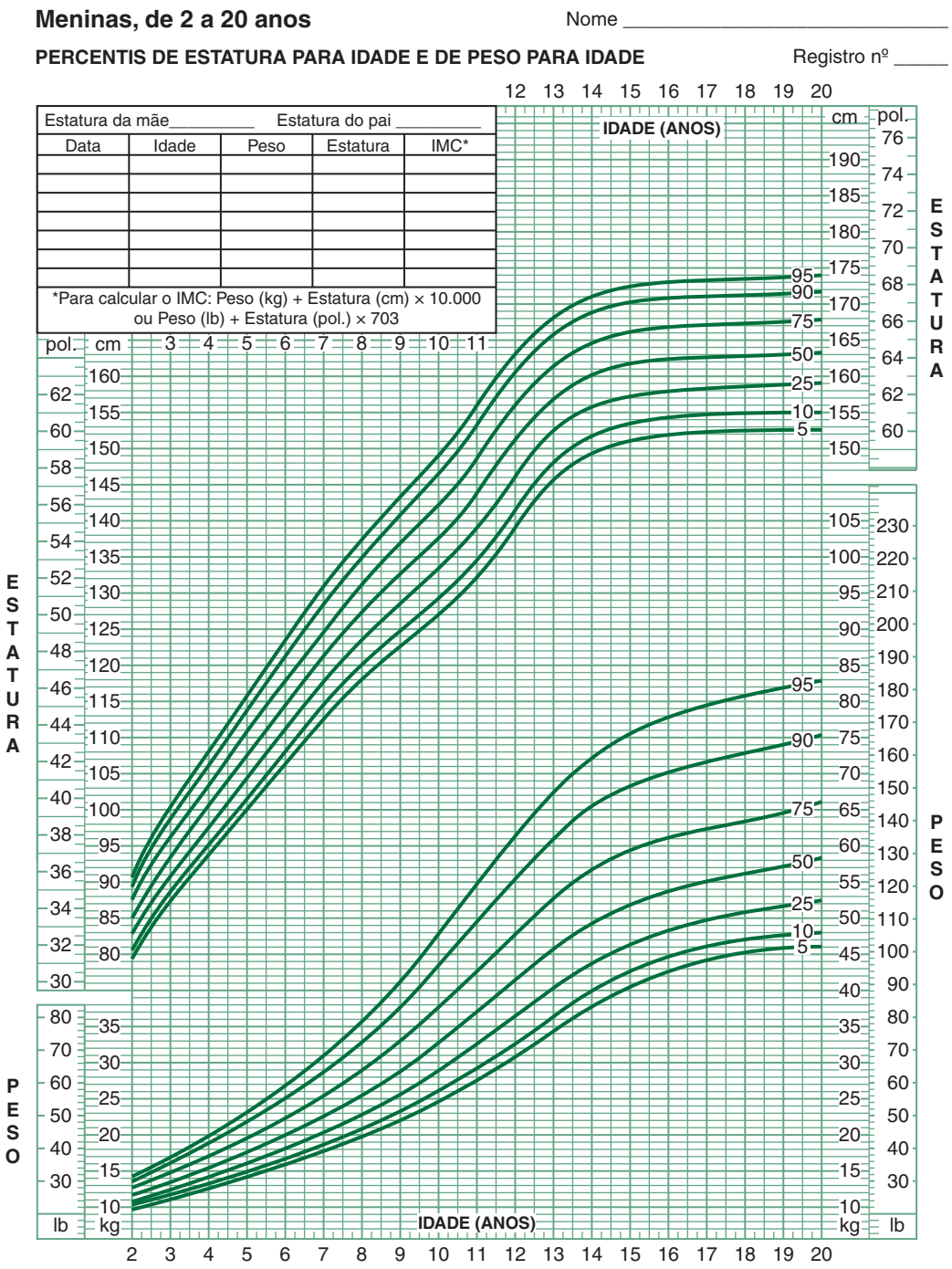
▲ **Figura 2-2** Padrões de percentis de perímetro cefálico para idade e de peso para comprimento em meninas, do nascimento aos 36 meses de idade (CDC).



▲ **Figura 2-3** Padrões percentis de comprimento para idade e de peso para idade em meninos, do nascimento aos 36 meses de idade (CDC).



▲ **Figura 2-4** Padrões de percentis de perímetro cefálico para idade e de peso para comprimento em meninos, do nascimento aos 36 meses de idade (CDC).



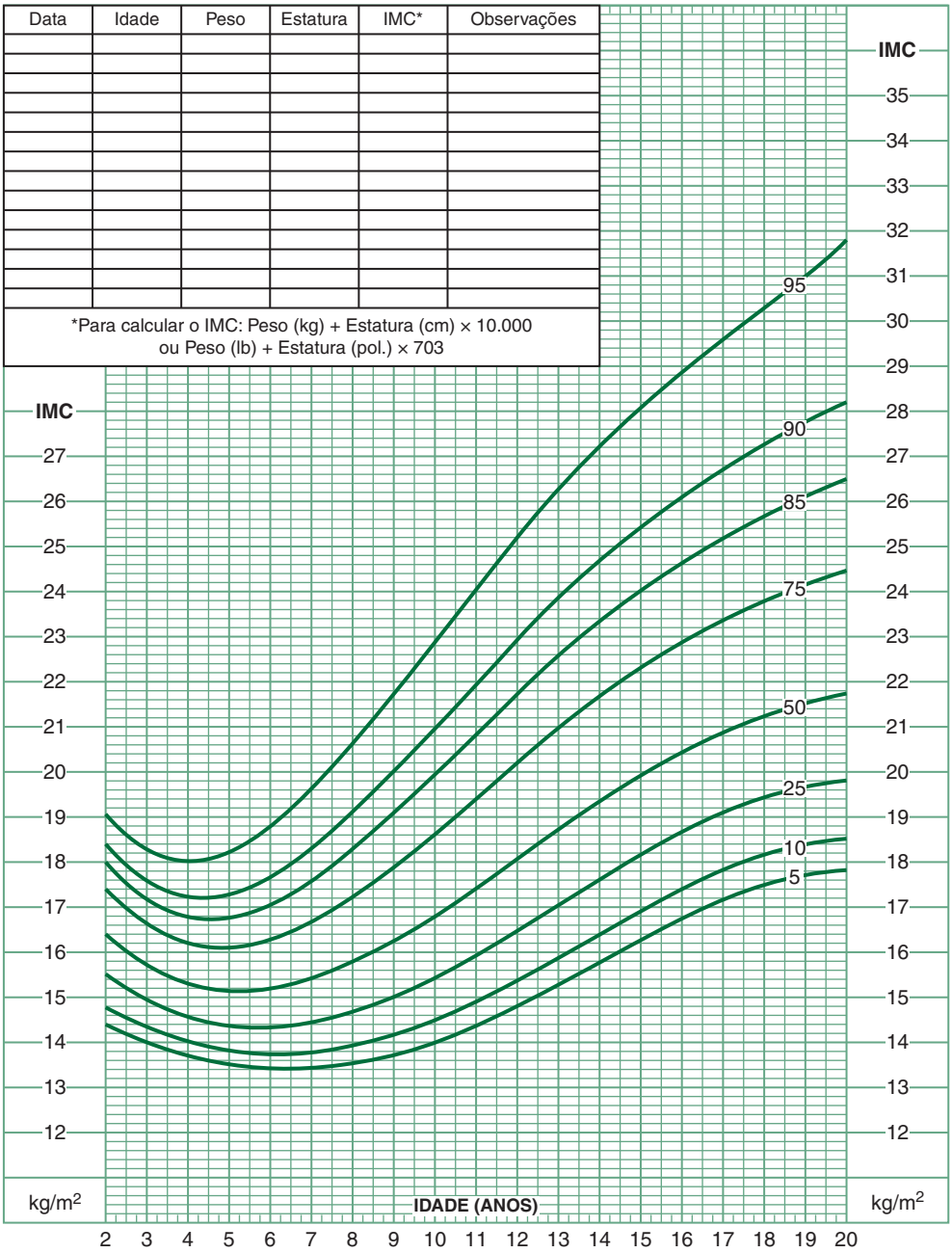
▲ **Figura 2-5** Padrões de percentis de estatura para idade e de peso para idade em meninas, de 2-20 anos (CDC).

Meninas, de 2 a 20 anos Nome _____

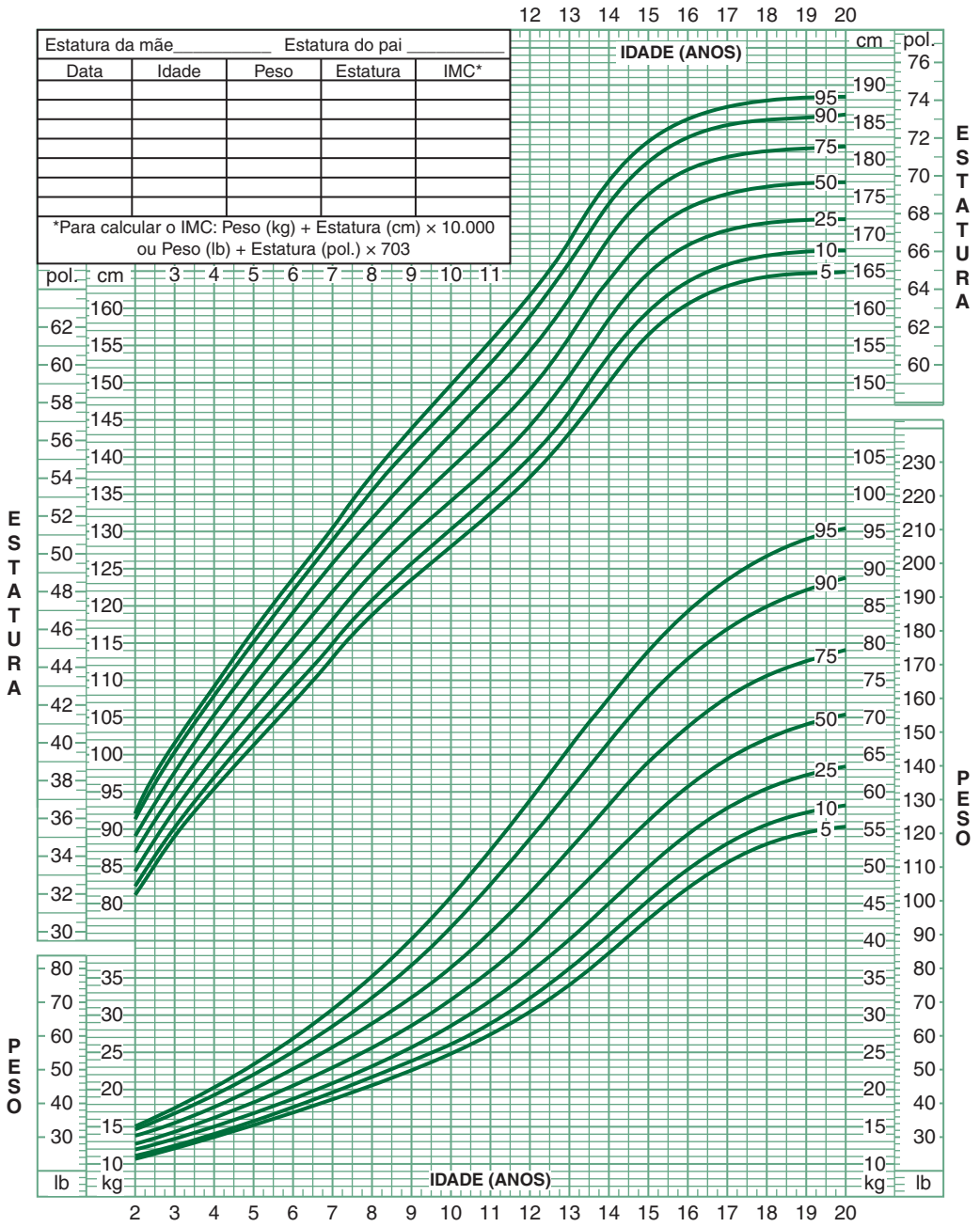
PERCENTIS DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA IDADE Registro nº _____

Data	Idade	Peso	Estatura	IMC*	Observações

*Para calcular o IMC: Peso (kg) + Estatura (cm) × 10.000
ou Peso (lb) + Estatura (pol.) × 703



▲ **Figura 2-6** Padrões de percentis de índice de massa corporal para idade em meninas, de 2-20 anos (CDC).



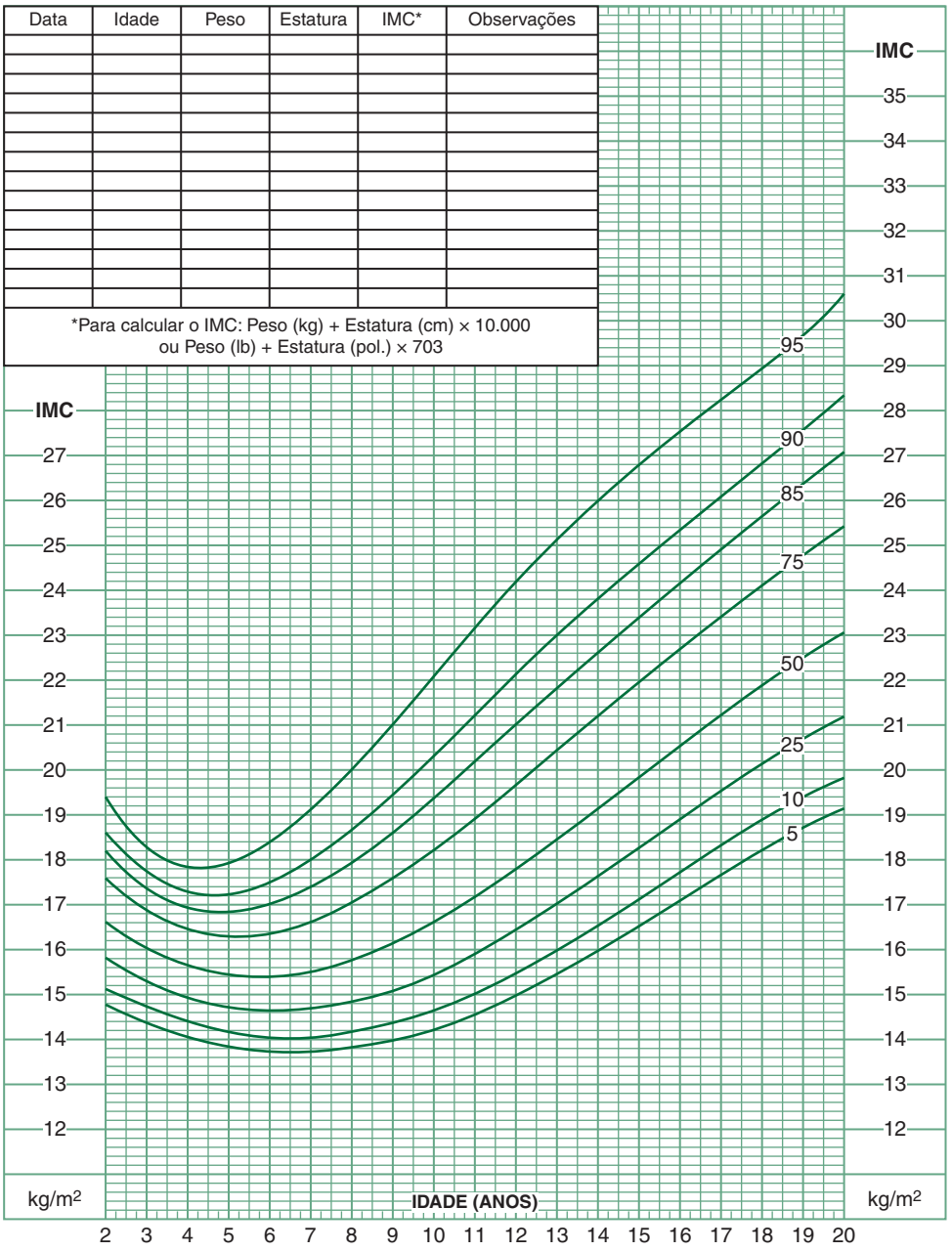
▲ **Figura 2-7** Padrões de percentis de estatura para idade e de peso para idade entre meninos, de 2-20 anos (CDC).

Meninos, de 2 a 20 anos Nome _____

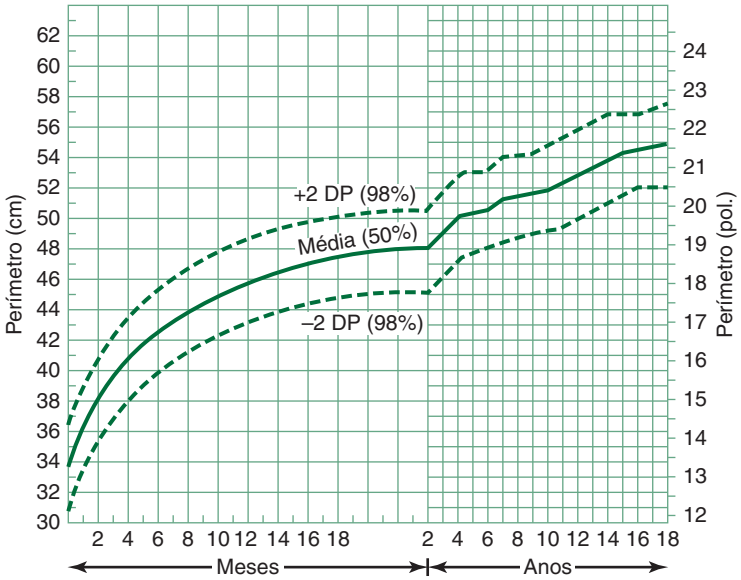
PERCENTIS DE ÍNDICE DE MASSA PARA IDADE Registro nº _____

Data	Idade	Peso	Estatura	IMC*	Observações

*Para calcular o IMC: Peso (kg) + Estatura (cm) × 10.000
ou Peso (lb) + Estatura (pol.) × 703



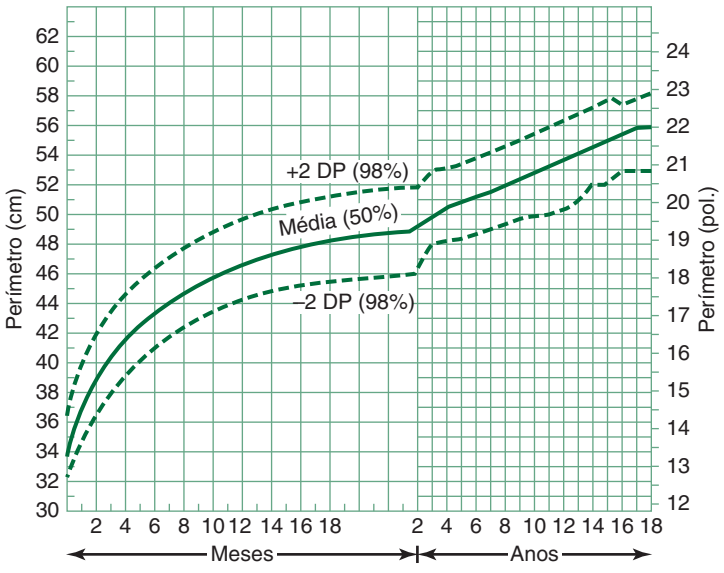
▲ **Figura 2-8** Padrões de percentis de índice de massa corporal para idade em meninos, de 2-20 anos (CDC).



▲ **Figura 2-9** Perímetro cefálico das meninas. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Nelhaus G: Head Circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968; 41:106.)

torno dos 9 meses. A maioria das crianças pequenas têm movimentos simétricos. As crianças não devem apresentar preferência significativa por uma das mãos antes de 1 ano de idade e tipicamente desenvolvem lateralidade entre 18-30 meses.

A linguagem também é uma área essencial a ser considerada. A comunicação é importante desde o nascimento (Quadro 2-2 e Figura 2-11), principalmente as interações não verbais recíprocas entre bebê e cuidador. Aos 2 meses, essas interações começam a incluir melódicos sons de vogais, chamados arrulhos, e brincadeiras vocais recíprocas entre o genitor e a criança. Os balbucios, que acrescentam consoantes às vogais, se iniciam entre 6 e 10 meses de idade, e a repetição de sons, como "da-da-da-da", é facilitada pelo crescente controle da musculatura oral. O balbuciar atinge o auge aos 12 meses. A criança então passa para o estágio em que tem suas necessidades atendidas empregando palavras avulsas para representar objetos ou ações. É comum, nesta idade, que as crianças expressem desejos e necessidades apontando para os objetos ou usando outros gestos. As crianças geralmente possuem de 5-10 palavras compreensíveis entre 12-18 meses; aos 2 anos, elas montam frases com duas ou três palavras, 50% das quais podem ser compreendidas por seus cuidadores (ver Quadros 2-1 e 2-2 e Figura 2-11). A aquisição de vocabulário expressivo varia muito entre 12-24 meses de idade. Como grupo, os meninos e crianças bilíngues tendem a desenvolver linguagem expressiva mais lentamente durante este período. Contudo, é importante observar que, para cada indivíduo, os marcos ainda



▲ **Figura 2-10** Perímetro cefálico dos meninos. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Nelhaus G: Head Circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968; 41:106.)

Quadro 2-1 Quadros do desenvolvimento

1-2 meses

Atividades a serem observadas:
- Mantém a cabeça ereta e levanta a cabeça
- Vira-se do lado para as costas
- Fita rostos e segue objetos através do campo visual
- Derruba brinquedos
- Torna-se alerta em resposta à voz

Atividades descritas por genitor:
- Reconhece os pais
- Produz vocalizações
- Sorri espontaneamente

3-5 meses

Atividades a serem observadas:
- Agarra cubo — primeiro ulnar e posteriormente com oposição do polegar
- Pega e leva objetos à boca
- Faz som estalando os lábios
- Senta com apoio

Atividades descritas por genitor:
- Ri
- Antecipa comida ao vê-la
- Vira-se das costas para o lado

6-8 meses

Atividades a serem observadas:
- Senta-se sozinho por curto período de tempo
- Alcança com uma mão
- Primeiro alça uma bolinha e depois a agarra usando oposição do polegar
- Imita o gesto de despedida
- Passa objetos de uma mão para outra na linha mediana
- Balbucia

Atividades descritas por genitor:
- Rola das costas para a barriga
- Inibe-se com a palavra *não*

9-11 meses

Atividades a serem observadas:
- Fica de pé sozinho
- Imita brincadeiras de palmas e de esconder o rosto
- Usa polegar e indicador para pegar bolinha

Atividades descritas por genitor:
- Caminha apoiando-se na mobília
- Segue comandos verbais de um passo, p. ex., "Venha aqui", "Dá para mim"

1 ano

Atividades a serem observadas:
- Caminha de maneira independente
- Diz "mamãe"e "papai" com significado
- É capaz de usar movimento de pinça para pegar uma bolinha
- Coloca dado dentro de xícara após demonstração
- Dá um brinquedo a pedido
- Tenta construir uma torre de dois cubos

Atividades descritas por genitor:
- Aponta para objetos desejados
- Diz uma ou duas palavras

18 meses

Atividades a serem observadas:
- Constrói torre de três ou quatro cubos
- Arremessa bola
- Senta-se em cadeira
- Derruba bolinha da garrafa

Atividades descritas por genitor:
- Sobe e desce escadas com ajuda
- Diz de 4-20 palavras
- Compreende comandos de dois passos
- Carrega e abraça boneca
- Alimenta-se sozinho

24 meses

Atividades a serem observadas:
- Fala pequenas frases, de duas palavras ou mais
- Chuta bola a pedido
- Constrói torre de 6-7 cubos
- Aponta para objetos ou figuras nomeadas
- Pula do chão com os dois pés
- Fica de pé sobre qualquer uma das pernas
- Usa pronomes

Atividades descritas por genitor:
- Verbaliza necessidades higiênicas
- Veste sozinho roupas simples
- Vira páginas de livro uma por uma
- Brinca de imitação doméstica

30 meses

Atividades a serem observadas:
- Anda de costas
- Começa a pular sobre um dos pés
- Usa preposições
- Copia um círculo grosseiro
- Aponta para objetos descritos pelo uso
- Refere-se a si mesma como eu
- Segura giz de cera com o punho

Atividades descritas por genitor:
- Ajuda a guardar as coisas
- Mantém uma conversa

3 anos

Atividades a serem observadas:
- Segura giz de cera com os dedos
- Constrói torre de 9-10 cubos

(continua)

Quadro 2-1 Quadros do desenvolvimento (*continuação*)

Imita ponte de três cubos
Copia círculo
Diz seu nome e sobrenome

Atividades descritas por genitor:
Anda em triciclo usando pedais
Veste-se com supervisão

3-4 anos

Atividades a serem observadas:
Sobe escadas com pés alternados
Começa a abotoar e desabotoar
"O que você gosta de fazer que é divertido"? (Responde usando plurais, pronomes pessoais e verbos)
Responde ao comando de colocar brinquedo dentro, sobre ou em-baixo da mesa
Desenha um círculo quando solicitado a desenhar uma pessoa
Sabe o próprio sexo ("Você é menino ou menina?")
Diz o nome completo
Copia um círculo já desenhado ("Você é capaz de fazer um igual?")

Atividades descritas por genitor:
Alimenta-se sozinho na hora das refeições
Descalça sapatos e tira jaqueta

4-5 anos

Atividades a serem observadas:
Corre e se vira sem perder o equilíbrio
É capaz de ficar sobre um dos pés por pelo menos 10 segundos
Abotoa roupas e coloca o cadarço nos sapatos (Não dá o laço)
Conta até quatro de cabeça
"Me dê dois" (Capaz de fazê-lo de um pilha de quatro abaixadores de língua)
Desenha uma pessoa (Cabeça, duas protuberâncias e possivelmente dois olhos. Ainda sem busto)
Sabe os dias da semana ("O que vem depois da terça-feira?")
Dá respostas apropriadas a: "O que a gente precisa fazer quando está com sono? Com fome? Com frio?")
Copia + em imitação

Atividades descritas por genitor:
Autocuidado no banheiro (Pode precisar de ajuda para limpar-se)
Brinca na rua por ao menos 30 minutos
Veste-se sozinho exceto dar o laço nos sapatos

5-6 anos

Atividades a serem observadas:
É capaz de pegar bola
Salta com agilidade
Copia uma cruz já desenhada
Diz a idade
Conceito de 10 (p. ex., conta 10 abaixadores de língua). Pode recitar até maior número "de cabeça"
Conhece mão direita e esquerda
Desenha pessoa reconhecível com, pelo menos, oito detalhes
Descreve o programa de televisão predileto com alguns detalhes

Atividades descritas por genitor:
Realiza tarefas domésticas simples (p. ex., tirar o lixo, secar talheres)
Vai para escola ou ao encontro do ônibus escolar sem supervisão
Boa habilidade motora, mas pouca consciência de perigos

6-7 anos

Atividades a serem observadas:
Copia um Δ
Define palavras pelo uso ("O que é uma laranja?" "Para comer")
Sabe se é manhã ou tarde
Desenha uma pessoa com 12 detalhes
Lê várias palavras de uma sílaba impressas (Meu, sol, ver)

7-8 anos

Atividades a serem observadas:
Conta de dois em dois e de cinco em cinco
Dá o laço nos sapatos
Copia um losango
Sabe que dia da semana é hoje (Não a data ou o ano)
Nenhum sinal de substituição de sons na fala
Desenha uma figura humana com 16 detalhes
Lê parágrafo #1 de Durrell:

Leitura:
Muff é uma gatinha amarela. Ela bebe leite. Ela dorme na cadeira. Ela não gosta de se molhar

Aritmética correspondente:

7	6	6	8
+4	+7	−4	−3

Adiciona e subtrai números de um dígito.

8-9 anos

Atividades a serem observadas:
Define palavras melhor do que pelo uso ("O que é uma laranja?""Uma fruta")
É capaz de dar uma resposta apropriada para o seguinte:
"O que você deve fazer se...
- você quebra alguma coisa que pertence a outra pessoa?"
- um amigo bate em você sem querer?"

Lê o parágrafo #2 de Durrell:

Leitura:
Um cachorrinho fugiu de casa. Ele brincou com dois cachorros grandes. Eles fugiram dele. Começou a chover. Ele foi para baixo de uma árvore. Ele queria ir para casa, mas não sabia o caminho. Ele viu um menino que ele conhecia. O menino o levou para casa

Aritmética correspondente:

	45		
67	16	14	84
+4	+27	−8	−36

Está aprendendo os processos operacionais da adição e da subtração

(continua)

Quadro 2-1 Quadros do desenvolvimento (*continuação*)

9-10 anos

Atividades a serem observadas:

Sabe o dia, o mês e o ano

Nomeia os meses em ordem (15 s, um erro)

Constrói uma frase com estas três palavras: (Uma ou duas. Pode usar palavras oralmente no contexto correto)

1. Trabalho... dinheiro... homens
2. Menino... rio... bola

Lê o parágrafo #3 de Durrell:

Leitura:

Seis meninos montaram uma barraca ao lado de um rio. Eles levaram coisas para comer. Quando o sol se pôs, eles entraram na barraca para dormir. De noite, uma vaca chegou e começou a comer grama em volta da barraca. Os meninos ficaram com medo. Eles acharam que era um urso

Deve compreender e responder à pergunta: "O que a vaca estava fazendo?"

Aritmética correspondente:

$$\begin{array}{lll} 5.204 & 23 & 837 \\ \underline{-530} & \underline{\times 3} & \underline{\times 7} \end{array}$$

Aprende multiplicação simples.

10-12 anos

Atividades a serem observadas:

Deve ler e compreender o parágrafo #5 de Durrell:

Leitura:

Em 1807, Robert Fulton fez a primeira longa viagem em um barco a vapor. Ele navegou por 150 milhas pelo Rio Hudson. O barco andava a cinco milhas por hora. Isso era o mais rápido que um barco a vapor já tinha andado. Multidões se reuniam em ambas as margens do rio para ver este novo tipo de barco. Eles temeram que seu barulho e movimento nas águas afugentasse todos os peixes

Resposta: "Em que rio a viagem foi feita?"

Peça que escreva a frase: "Os pescadores não gostaram do barco"

Aritmética correspondente:

$$\begin{array}{lll} 420 & 9\overline{)72} & 31\overline{)62} \\ \underline{\times 29} & & \end{array}$$

Deve fazer multiplicação e divisão simples

12-15 anos

Atividades a serem observadas:

Ler parágrafo #7 de Durrell:

Leitura:

O golfe originou-se na Holanda como um jogo praticado sobre o gelo. Em sua forma atual, o esporte apareceu primeiramente na Escócia. Ele se tornou extraordinariamente popular, e os reis o consideravam tão prazeroso que ele ficou conhecido como "o esporte da realeza". Contudo, James IV achava que as pessoas negligenciavam o trabalho para praticar este esporte fascinante, de modo que ele foi proibido em 1457. James cedeu quando descobriu o quanto o esporte era atraente, e o esporte imediatamente recuperou sua antiga popularidade. O golfe espalhou-se gradualmente para outros países, chegando aos EUA em 1890. Sua aceitação cresceu tanto que quase não existe uma cidade que não se orgulhe de seu campo público ou particular de golfe.

Peça para escrever uma frase: "O golfe originou-se na Holanda como um jogo praticado sobre o gelo"

Responde a perguntas:

"Por que o golfe foi proibido por James IV?"

"Por que ele mudou de ideia?"

Aritmética correspondente:

$$\begin{array}{lll} 536\overline{)4.762} & \frac{1}{3} & 7\frac{1}{6} \\ & \underline{+\frac{1}{3}} & \underline{-\frac{3}{4}} \end{array}$$

Reduz frações para a sua forma mais baixa

Faz divisões longas, adiciona e subtrai frações

Modificada de Leavitt SR, Goodman H, Harvin D: Use of developmental charts in teaching well child care. *Pediatrics* 1963;31:499.

devem se situar na faixa esperada. Gênero e exposição a duas línguas jamais devem ser usados como desculpa para não encaminhar uma criança que apresenta atraso significativo na aquisição da fala e da linguagem para avaliação adicional. Também é importante assinalar que, em sua maioria, as crianças não são realmente bilíngues. A maioria delas tem um idioma primário, e os outros são secundários.

A linguagem receptiva em geral se desenvolve mais rapidamente do que a linguagem expressiva. A compreensão das palavras aumenta aos 9 meses de idade; e aos 13 meses, o vocabulário receptivo da criança pode ter de 20-100 palavras. Depois dos 18 meses, os vocabulários expressivo e receptivo aumentam drasticamente, e no fim do segundo ano ocorre tipicamente um salto quântico no desenvolvimento da linguagem. A criança começa a ligar palavras e locuções e a usar a linguagem para representar um novo-mundo — o mundo simbólico. Elas começam a usar verbos em sua fala e dedicam grande parte de sua linguagem à descrição de suas novas habilidades, por exemplo, "Eu saio". Elas começam a incorporar pronomes, como "eu" e "tu", à fala e a fazer perguntas usando "por que" e "o que" com mais frequência. Elas também começam a apreciar fatores temporais e a compreender e usar este conceito em sua fala (ver Quadro 2-1).

A Escala de Marcos da Linguagem Inicial-2 (ver Figura 2-11) é um instrumento simples para avaliar o desenvolvimento inicial da linguagem no consultório pediátrico. Ela é pontuada da mesma forma que a Denver II (Figura 2-12), porém testa as áreas de linguagem receptiva e expressiva com maior profundidade.

É possível memorizar facilmente os marcos do desenvolvimento que caracterizam a trajetória da criança típica; contudo, esses marcos tornam-se mais significativos e úteis se estiverem em contextos empíricos e teóricos. O trabalho de Piaget e de outros é muito instrutivo e oferece uma melhor compreensão do desenvolvimento comportamental e afetivo (ver Quadro 2-3). Piaget descreveu os dois primeiros anos de vida como o período sensorimotor, durante o qual os bebês aprendem, com crescente sofisticação, a ligar as informações sensórias do ambiente a uma resposta motora. Os bebês se baseiam em padrões de comportamento reflexos primitivos (denominados esquemas; sugar é

Quadro 2-2 Desenvolvimento da fala normal e da linguagem

Idade	Fala	Linguagem	Articulação
1 mês	Sons roucos		Vogais: \a\, \u\, \e\
2 meses	Sons de vogal ("e"), arrulhos		
2,5 meses	Guinchos		
3 meses	Balbucios, vogais iniciais		
4 meses	Sons guturais		Consoantes: m, p, b
5 meses			Vogais: \o\, \u\
7 meses	Imita sons da fala		
8 meses			Sílabas: da, ba, ca
10 meses		"Papa" ou "mama" não especificamente	Nomes aproximados: coio/cachorro
12 meses	Início do jargão (linguagem própria)	Uma outra palavra além de "mama" ou "papa"	2-3 palavras compreensíveis
13 meses		Três palavras	
16 meses		Seis palavras	Consoantes: t, d, w, n, h
18-24 meses		Sequências de duas palavras	Sequências de duas palavras compreensíveis
24-30 meses		Sequências de três palavras	Sequências de três palavras compreensíveis
2 anos	Vogais pronunciadas corretamente	Aproximadamente 270 palavras; usa pronomes	Aproximadamente 270 palavras; usa sequências
3 anos	Algum grau de hesitação e incerteza comum	Aproximadamente 900 palavras; sequências inteligíveis de quatro palavras	Aproximadamente 900 palavras; sequências inteligíveis de quatro palavras
4 anos		Aproximadamente 1.540 palavras; sequências ou frases inteligíveis de cinco palavras	Aproximadamente 1.540 palavras; sequências ou frases inteligíveis de cinco palavras
6 anos		Aproximadamente 2.560 palavras; frases inteligíveis de seis ou sete palavras	Aproximadamente 2.560 palavras; frases inteligíveis de seis ou sete palavras
7-8 anos	Proficiência adulta		

Dados sobre articulação de Berry MF: *Language Disorders of Children*. Appleton-Century-Crofts, 1969; e de Bzock K. League R: *Receptive-Expressive Emergent Language Scale*. University Park Press, 1970.

um exemplo) e constantemente incorporam ou assimilam novas experiências. Os esquemas evoluem no decorrer do tempo à medida que os bebês acomodam novas experiências e que novos níveis de capacidade cognitiva se desdobram em uma sequência organizada. Ocorre um aprimoramento das redes neurais por meio de ramificação e poda (apoptose) de dendritos.

No primeiro ano de vida, a percepção da realidade no bebê gira em torno de si mesmo e do que ele pode ver ou pegar. O bebê segue a trajetória de um objeto através do campo de visão, mas antes dos 6 meses de idade, o objeto deixa de existir depois que sai do campo de visão do bebê. Entre 9-12 meses, o bebê, pouco a pouco, desenvolve o conceito de permanência do objeto, ou a compreensão de que os objetos existem mesmo quando não são vistos. O desenvolvimento de permanência do objeto correlaciona-se com uma aumentada atividade frontal no eletroencefalograma (EEG). O conceito adere primeiramente à imagem da mãe ou cuidador principal devido à sua importância emocional, sendo uma parte crítica do comportamento de apego (discutido posteriormente). No segundo ano, as crianças estendem sua capacidade de manipular objetos pelo uso de instrumentos, primeiro por imitação e posteriormente por tentativa e erro.

Freud descreveu o primeiro ano de vida como o estágio oral, porque muitas das necessidades do bebê são satisfeitas por meios orais. A nutrição é obtida sugando o seio ou a mamadeira, e o bebê se acalma sugando os dedos ou uma chupeta. Durante este estágio de simbiose com a mãe, os limites entre mãe e bebê se confundem. As necessidades do bebê são totalmente atendidas pela mãe, a qual foi descrita como manifestando "possessividade narcisista" sobre o bebê. Esta é uma interação muito positiva no processo de apego bidirecional (denominado *bonding*, em inglês). Os pais aprendem a ficar atentos e a interpretar os sinais do bebê, os quais refletem suas necessidades. Desenvolve-se um processo de interação emocional mais sensível que pode ser visto no espelhamento das expressões faciais entre cuidador e bebê e em seu mútuo envolvimento em ciclos de atenção e desatenção, que gradualmente se desenvolvem no jogo social. Um genitor deprimido ou incapaz de responder às expressões e sinais do bebê pode ter um efeito profundamente negativo no futuro desenvolvimento da criança. Os termos de Erikson de confiança *versus*

Quadro 2-3 Perspectivas do comportamento humano

Idade	Teorias do desenvolvimento			Áreas de habilidade		Psicopatologia
	Freud	Erikson	Piaget	Linguagem	Motor	
Nascimento a 18 meses	Oral	Confiança *versus* desconfiança básica	Sensorimotor	Ações corporais; choro; nomeação; apontar	Sentar; pegar; agarrar; andar reflexos	Autismo; depressão anaclítica; transtornos do apego; alimentação; problemas de sono
18 meses-3 anos	Anal	Autonomia *versus* vergonha, dúvida	Simbólico (pré-operacional)	Frases; jargão telegráfico	Escalar, correr	Questões de separação; negativismo; temor; obstipação intestinal; timidez; retraimento
3-6 anos	Edipiano	Iniciativa *versus* culpa	Intuição (pré-operacional)	Conetivos; pode ser facilmente compreendida	Maior coordenação; triciclo; pular	Enurese; encoprese; ansiedade; atuação (*acting out*) agressiva; fobias; pesadelos
6-11 anos	Latência	Produtividade *versus* inferioridade	Operacional concreto	Orações subordinadas; leitura e escrita; raciocínio linguístico	Maior habilidade; esportes, jogos recreativos cooperativos	Fobias escolares; reações obsessivas; reações de conversão; equivalentes depressivos
12-17 anos	Adolescência (genital)	Identidade *versus* confusão de identidade	Operacional formal	Razão abstrata; uso da linguagem; manipulação abstrata	Refinamento de habilidades	Delinquência; promiscuidade; esquizofrenia; anorexia nervosa; suicídio

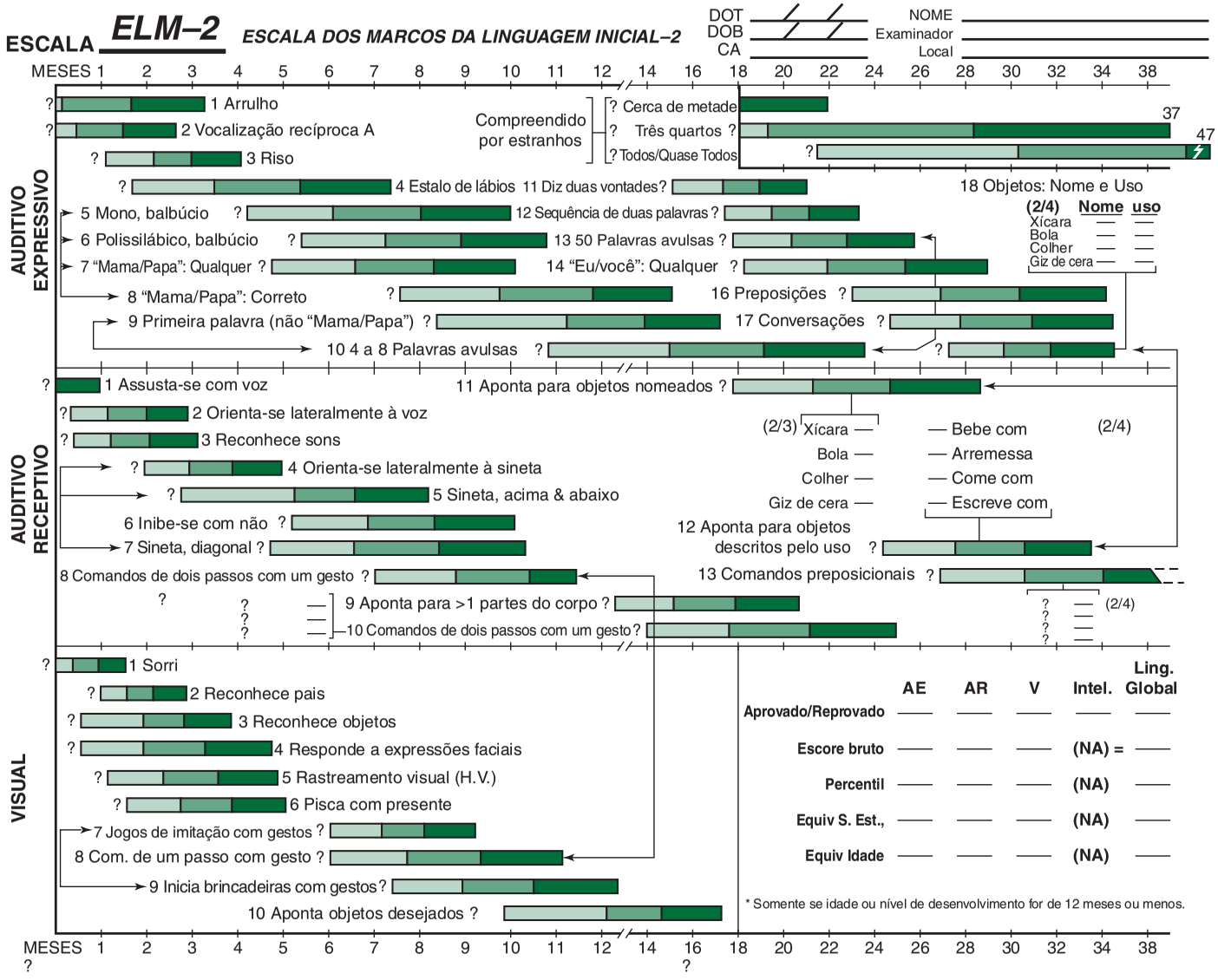
Adaptado e reproduzido, com permissão, de Dixon S: Setting the stage: Theories and concepts of child development: In Dixon S, Stein M (editors): *Encounters with Children*, 2nd ed. Year Book, 1992.

desconfiança básica são outra forma de descrever a interação recíproca que caracteriza este estágio. As brincadeiras em que cada um tem a sua vez, que ocorrem entre três e seis meses de idade, são um prazer tanto para os pais quanto para o bebê e são uma extensão do comportamento de espelhamento. Elas também representam uma forma precoce de comportamento imitativo, que é importante no desenvolvimento social e cognitivo posterior. Brincadeiras mais sofisticadas, como *peekaboo*,* ocorrem aproximadamente aos 9 meses de idade. A emoção da criança com o reaparecimento do rosto que desapareceu momentaneamente demonstra a emergente compreensão da permanência do objeto. A idade de 8-9 meses também é uma época crítica no processo de apego porque é neste período que a ansiedade de separação e a ansiedade ante estranhos se tornam evidentes. Neste estágio, o bebê é capaz de apreciar eventos discrepantes que não correspondem a esquemas conhecidos. Esses novos eventos causam incerteza e, subsequentemente, medo e ansiedade. O bebê deve ser capaz de recuperar esquemas anteriores e incorporar novas informações por um tempo prolongado. Estas capacidades são desenvolvidas aos 8 meses e dão origem a medos que podem se desenvolver posteriormente: ansiedade ante estranhos e ansiedade de separação. Na ansiedade ante estranhos, o bebê analisa o rosto de um estranho, detecta a falta de correspondência com esquemas anteriores ou com o que é familiar e responde com medo ou ansiedade, o que o leva a chorar. Na ansiedade de separação, a criança percebe a diferença entre a presença do cuidador e sua ausência, lembrando-se do esquema da presença do cuidador. Percebendo a incoerência, a criança primeiramente fica em dúvida e, depois, ansiosa e temerosa. Isso inicia aos 8 meses, atinge o auge aos 15 meses e desaparece ao fim de 2 anos em uma progressão relativamente organizada à medida que a maturação do SNC facilita o desenvolvimento de novas habilidades. É possível tirar bom proveito da compreensão da permanência do objeto pela criança colocando-se uma fotografia da mãe (ou do pai) perto da criança, ou deixando um objeto (p. ex., o suéter da mãe) onde a criança possa vê-lo durante sua ausência. Um substituto visual da presença da mãe pode confortar a criança.

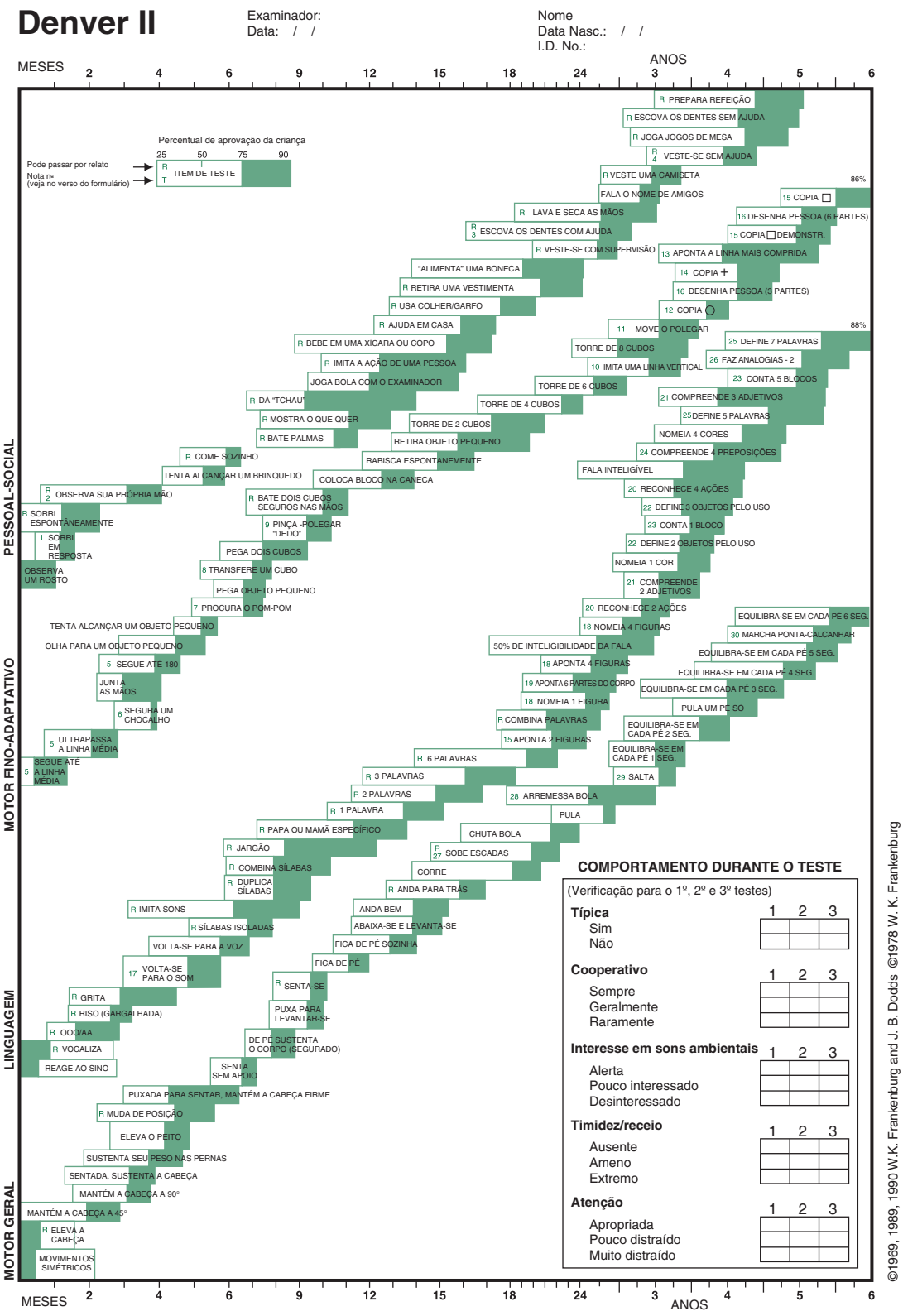
Depois que aprende a caminhar de maneira independente, a criança pode se afastar do genitor e explorar o ambiente. Ainda que a criança use um dos pais, geralmente a mãe, como "base segura", retornando a ela com frequência para renovar sua confiança, ela agora deu um passo importante em direção à independência. Este é o início do domínio sobre o ambiente e da emergência de um senso de identidade. Os "terríveis dois anos" e o uso autoafirmativo frequente da palavra "não" são a tentativa da criança de desenvolver uma ideia melhor do que está ou poderia estar sob seu controle. A criança está afirmando sua autonomia. O desenvolvimento do ego durante este período deve ser promovido, mas com limites apropriados. À medida que desenvolvem um senso de identidade, as crianças começam a compreender os sentimentos dos outros e a desenvolver empatia. Elas abraçam outra criança que está em apuros ou ficam preocupadas quando alguém se machuca. Elas começam a compreender como outra criança se sente quando está machucada, e esta compreensão as ajuda a inibir seu próprio comportamento agressivo.

As crianças também começam a compreender certo e errado e as expectativas dos pais. Elas reconhecem que fizeram uma

* N. de T. *Peekaboo* é uma brincadeira na qual o adulto esconde seu rosto do bebê e de repente o mostra exclamando *peekaboo*, ou simplesmente *boo*.



▲ **Figura 2-11** Escala dos marcos da linguagem inicial (Reproduzida, com permissão, de Coplan J: Early Language Milestone Scale. Pro Ed, 1993.)



▲ **Figura 2-12** Denver II. (Copyright © 1969, 1989, 1990 WK Frankenburg e JB Dodds. © 1978 WK Frankenberg.)

coisa "errada" e podem manifestar essa consciência com "um-hum", ou outras exclamações de desaprovação. Elas também se regozijam com suas atitudes e se tornam mais conscientes de seus corpos.

Uma área do comportamento infantil que frequentemente tem sido ignorada é o brincar. Brincar é o trabalho da criança, bem como um modo importante de aprender. Brincar é um processo muito complexo cujo propósito pode incluir a prática e o ensaio de papéis, habilidades e relações; um modo de revisitar o passado; um modo de dominar ativamente um conjunto de experiências e um modo de integrar as experiências de vida da criança. Ele envolve desenvolvimento emocional (regulação do afeto e identificação e papéis de gênero), desenvolvimento cognitivo (função verbal e não verbal) e funcionamento executivo e criatividade; e desenvolvimento social/motor (coordenação motora, tolerância à frustração e interações sociais, como esperar a sua vez). É interessante o fato de que o brincar tem uma progressão do desenvolvimento. Entre 6 e 12 meses de idade, uma criança típica diverte-se brincando de *peekaboo*, que é uma forma de interação social. Durante o ano seguinte ou algo assim, ainda que as crianças se envolvam em interações sociais cada vez mais complexas e imitação, seu brincar é basicamente solitário. Entretanto, elas começam a brincar de maneira simbólica, como ao beber de uma xícara de brinquedo e depois dar de beber a uma boneca usando a mesma xícara. Entre 2-3 anos, as crianças começam a brincar paralelamente (comportando-se de modo imitativo). Esta forma de brincar pouco a pouco evolui para formas mais interativas ou cooperativas entre 3-4 anos, além de adquirirem um caráter mais temático. Existem, evidentemente, amplas variações no desenvolvimento do brincar, refletindo variáveis culturais, educacionais e socioeconômicas. Não obstante, o desenvolvimento do brincar segue uma sequência que pode ser avaliada e ser muito informativa na avaliação de uma criança.

A maturação cerebral prepara o caminho para o treinamento higiênico. Depois dos 18 meses, as crianças têm capacidade sensória para perceber que o reto ou a bexiga estão cheios e são fisicamente capazes de controlar os esfíncteres anal e uretral. Elas também sentem grande prazer com suas realizações, em especial com a evacuação adequada, caso ela seja reforçada positivamente. As crianças devem receber algum controle sobre quando a evacuação ocorre. Se os pais impuserem restrições severas, a superação deste marco do desenvolvimento pode tornar-se uma batalha entre o genitor e a criança. Freud chamou este período de fase anal, porque a questão do desenvolvimento do controle intestinal é a principal tarefa que precisa ser aprendida. Ela envolve um tema mais generalizado de comportamento socializado e asseio corporal geral, o qual geralmente é ensinado ou imposto à criança nesta idade.

2-4 ANOS

Piaget caracterizou o estágio dos 2-6 anos como pré-operacional. Este estágio se inicia quando a linguagem facilita a criação de imagens mentais no sentido simbólico. A criança começa a manipular o mundo simbólico; diferencia a realidade da fantasia de modo imperfeito e pode sentir-se aterrorizada por sonhos, desejos e ameaças bobas. A maior parte da percepção que a criança tem do mundo é egocêntrica ou interpretada em referência a suas necessidades ou influências. As relações de causa e efeito são confundidas como relações temporais ou interpretadas de maneira egocêntrica. Por exemplo, as crianças podem focar sua compreensão do divórcio em si mesmas ("Meu pai foi embora porque eu fui má" ou "Minha mãe foi embora porque ela não me amava"). Doenças e a necessidade de atenção médica também são comumente interpretadas erroneamente nesta idade. A criança pode fazer uma ligação mental entre a doença de um irmão e uma discussão recente, um comentário negativo ou um desejo de que o irmão adoeça. A criança pode experimentar considerável culpa, a menos que os pais estejam cientes destas interpretações errôneas e dediquem tempo para tratar delas.

Nesta idade, as crianças também dotam objetos inanimados de sentimentos humanos. Elas também presumem que pessoas causam ou criam todos os eventos naturais. Por exemplo, quando indagadas sobre por que o sol se põe, elas podem dizer: "O sol vai para sua casa" ou "Alguém o puxa para baixo". O pensamento mágico floresce entre 3-5 anos à medida que o pensamento simbólico incorpora fantasias mais complexas. A fantasia facilita o desenvolvimento do desempenho de papéis, a identidade sexual e o crescimento emocional. As crianças testam novas experiências na fantasia, tanto em sua imaginação quanto no brincar. Em seu brincar, as crianças com frequência criam histórias mágicas e novas situações que refletem as questões com as quais estão lidando, como agressão, relacionamentos, medos e controle. As crianças inventam amigos imaginários nesta época, e pesadelos ou medo de monstros são comuns. Nesta fase, outras crianças tornam-se importantes para facilitar o brincar, como, por exemplo, em um grupo pré-escolar. O brincar torna-se gradualmente cooperativo; a fantasia compartilhada leva aos jogos. Freud descreve a fase edipiana entre os 3-6 anos, quando existe um forte apego ao genitor do sexo oposto. As fantasias da criança podem se concentrar em brincar de desempenhar o papel adulto com aquele genitor, embora aos 6 anos as questões edipianas já estejam resolvidas e o apego seja redirecionado ao genitor de mesmo sexo.

ANOS ESCOLARES INICIAIS: 5-7 ANOS

Frequentar o jardim-de-infância aos 5 anos de idade marca uma aceleração no tema de separação-individuação iniciado nos anos pré-escolares. A criança está pronta para se relacionar com os colegas de um modo mais interativo. O cérebro atingiu 90% de seu peso adulto. As habilidades de coordenação sensorimotora estão amadurecendo e facilitando tarefas em lápis e papel e esportes, ambos parte da experiência escolar. As habilidades cognitivas ainda estão no estágio pré-operacional, e as crianças se concentram em uma variável do problema de cada vez. Contudo, a maioria das crianças já domina a conservação de comprimento aos 5 anos e meio, a conservação de massa e de peso aos 6 anos e meio e a conservação de volume aos 8 anos.

Na primeira série, existe mais pressão para que a criança domine tarefas acadêmicas — reconhecer números, letras e palavras e aprender a escrever. Segundo Piaget, o estágio das operações concretas se inicia aos seis anos, quando a criança

é capaz de realizar operações mentais referentes a objetos concretos que envolvem manipulação de mais de uma variável. A criança é capaz de ordenar, numerar e classificar, porque tais atividades estão relacionadas a objetos concretos no ambiente e porque essas atividades são enfatizadas no ensino inicial. O pensamento mágico diminui muito nesta época, e a realidade das relações de causa e efeito é melhor compreendida. Fantasia e imaginação ainda são fortes e se refletem nos temas do brincar.

TERCEIRA INFÂNCIA: DE 7-11 ANOS

Freud caracterizou as idades de 7-11 anos como os anos de latência, durante os quais as crianças não são perturbadas por pulsões agressivas ou sexuais significativas, mas dedicam a maior parte de suas energias à escola e às interações no grupo de amigos. Na realidade, durante todo este período, ocorre um aumento gradual na pulsão sexual, que se manifesta em brincadeiras e interações com o sexo oposto cada vez mais agressivas. A fantasia ainda tem um papel ativo no manejo da sexualidade antes da adolescência, e as fantasias, com frequência, se concentram em estrelas de cinema e da música. Esportes organizados, clubes e outras atividades são outras modalidades que permitem que os pré-adolescentes exibam formas socialmente aceitáveis de agressão e interesse sexual.

Para a criança de 7 anos, as principais tarefas desenvolvimentistas são o desempenho escolar e a aceitação pelos colegas. As expectativas acadêmicas se intensificam e exigem que a criança se concentre, atente e processe informações visuais e auditivas cada vez mais complexas. Crianças com deficiências de aprendizagem significativas ou problemas com atenção, organização e impulsividade podem ter dificuldades com tarefas acadêmicas e posteriormente receber reforço negativo dos professores, dos colegas e até dos pais. Estas crianças podem desenvolver uma má autoimagem que se manifesta na forma de dificuldades de comportamento. O pediatra precisa avaliar as potenciais deficiências de aprendizagem em qualquer criança que não esteja se desenvolvendo adequadamente nesta fase ou que apresente problemas emocionais ou comportamentais. A condição de desenvolvimento de crianças em idade escolar não é documentada com tanta facilidade quanto a de crianças mais jovens devido à complexidade dos marcos. Na criança em idade escolar, a qualidade da resposta, as habilidades de atenção e a abordagem emocional da criança frente à tarefa podem fazer uma imensa diferença em seu êxito na escola. O médico deve considerar todos estes aspectos no diagnóstico diferencial das deficiências de aprendizagem e dos transtornos comportamentais.

Bjorklund FP: *Children's Thinking*. Brooks/Cole, 1995.

Dixon SD, Stein MT: *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*, 4th ed.Mosby-Year Book, 2006.

Feldman HM: Evaluation and management of language and speech disorders in preschool children. Pediatr Rev 2005;26:131 [PMID: 15805236].

Frankenberg WK et al: The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics 1992;89:91 [PMID: 1370185].

Glascoe FP, Dworkin PH: The role of parents in the detection of developmental and behavioral problems. Pediatrics 1995; 95:829 [PMID: 7539122].

Green M, Palfrey JS (editors): *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, 2nd ed revised.

National Center for Education in Maternal and Child Health Georgetown University, 2002.

VARIAÇÕES COMPORTAMENTAIS E DO DESENVOLVIMENTO

As variações e transtornos comportamentais e do desenvolvimento compreendem um amplo leque de questões de importância para os pediatras. Os praticantes terão familiaridade com a maioria dos problemas discutidos neste capítulo; entretanto, com o crescente conhecimento dos fatores que controlam o desenvolvimento neurológico e comportamental normal na infância, novas perspectivas sobre esses transtornos e novas abordagens em seu diagnóstico e manejo estão surgindo.

Variações no comportamento das crianças refletem uma mescla de características biológicas intrínsecas e os ambientes com os quais as crianças interagem. A seção a seguir se concentra em algumas das queixas mais comuns sobre o comportamento encontradas por aqueles que cuidam de crianças. Estas queixas de comportamento são, de modo geral, variações normais, um reflexo dos traços biológicos e do temperamento individual de cada criança e das respostas dos pais. Não existem curas para estes comportamentos, mas existem estratégias de manejo que podem melhorar a compreensão que os pais têm da criança e a relação da criança com o ambiente. Essas estratégias também facilitam o cuidado do bebê e da criança pelos pais.

A última seção deste capítulo discute os transtornos de desenvolvimento da competência cognitiva e social. O diagnóstico e manejo destas condições requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar. O provedor de assistência à saúde pode desempenhar um papel importante no diagnóstico, na coordenação da avaliação da criança, na interpretação de resultados para a família e no provimento de tranquilização e apoio.

Capute AJ, Accardo PJ (editors): *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood*, 2nd ed. Vol. 1, *Neurodevelopmental Diagnosis and Treatment*. Vol. 2, *The Spectrum of Developmental Disabilities*. Brookes/Cole, 1996.

Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee, American Academy of Pediatrics: The medical home. Pediatrics 2002;110:184 [PMID: 12093969].

Wolraich ML et al (editors): *Developmental-Behavioral Pediatrics: Evidence and Practice*. Mosby/Elsevier, 2008.

Wolraich ML et al: *The Classification of Child and Adolescent Mental Diagnoses in Primary Care: Diagnostic and Statistical Manual for Primary Care (DSM-PC) Child and Adolescent Version*. American Academy of Pediatrics, 1996.

NORMALIDADE E TEMPERAMENTO

O médico confrontado por uma perturbação na função fisiológica raramente tem dúvidas sobre o que é anormal. Variações

no temperamento e no comportamento não são tão diretas. A rotulação dessas variações como transtornos implica que existe uma entidade patológica.

Os comportamentos descritos nesta seção são vistos como parte de um *continuum* de respostas pela criança a uma variedade de experiências internas e externas. Variações no temperamento têm atraído o interesse de filósofos e escritores desde os tempos antigos. Os gregos acreditavam que existem quatro tipos de temperamento: colérico, sanguíneo, melancólico e fleumático. Em tempos mais recentes, a sabedoria popular definiu o temperamento como uma disposição comportamental geneticamente influenciada que é estável ao longo do tempo. Embora diversos modelos de temperamento tenham sido propostos, aquele que costuma ser usado pelos pediatras na prática clínica é o de Thomas e Chess, que descrevem o temperamento como sendo o "como" do comportamento, sendo distinto do "porquê" (motivação) e de "o que" (habilidade). O temperamento é um atributo psicológico independente que é expresso como uma resposta a um estímulo externo. A influência do temperamento é bidirecional: o efeito de uma determinada experiência será influenciado pelo temperamento da criança, e o temperamento da criança irá influenciar as respostas dos outros em seu ambiente. O temperamento é o estilo com o qual a criança interage com o ambiente.

As percepções e expectativas dos pais devem ser levadas em conta quando o comportamento de uma criança é avaliado. Uma criança que poderia ser descrita por um dos genitores como hiperativa pode não ser caracterizada como tal pelo outro. Este truísmo pode ser expandido para incluir todas as dimensões do temperamento. Assim, o conceito de "qualidade de ajuste" entra em jogo. Por exemplo, se os pais querem e esperam que seu filho seja previsível, mas este não é o estilo de comportamento da criança, eles podem perceber a criança como má ou portadora de um transtorno comportamental em vez de portadora de uma variação do desenvolvimento. Uma apreciação deste fenômeno é importante porque o médico pode ser capaz de melhorar a compreensão que os pais têm da criança e influenciar suas respostas ao seu comportamento. Quando existe boa qualidade de ajuste, haverá mais harmonia e um maior potencial para um desenvolvimento saudável, não apenas da criança, mas também da família. Quando uma boa qualidade de ajuste não está presente, a tensão e o estresse podem resultar em raiva, decepção, frustração e conflito dos pais com a criança.

Outros modelos de temperamento incluem os de Rothbart, Buss e Plomin e Goldsmith e Campos (Quadro 2-4). Todos os modelos buscam identificar características comportamentais intrínsecas que levam a criança a responder ao mundo de determinadas formas. Uma criança pode ser altamente emotiva, e outra, menos (ou seja, mais calma) em resposta a diversas experiências, estressantes ou agradáveis. O clínico precisa reconhecer que cada criança leva alguns traços intrínsecos de base biológica para seu ambiente e que estas características não são boas nem más, certas ou erradas, normais ou anormais; elas simplesmente fazem parte da criança. Portanto, ao observarmos as variações no desenvolvimento, devemos abandonar o modelo de doença e considerar este construto como um auxílio para compreender a natureza do comportamento da criança e sua influência na relação genitor-criança.

Quadro 2-4 Teorias do temperamento

Thomas e Chess	O temperamento é um atributo psicológico independente, determinado biologicamente, que se expressa como uma resposta a um estímulo externo. É o estilo de comportamento: um modelo interativo
Rothbart	O temperamento é uma função de diferenças individuais de base biológica na reatividade e autorregulação. Ele está subordinado ao conceito de "personalidade" e vai além do simples "estilo de comportamento"
Buss e Plomin	O temperamento é um conjunto de traços de personalidade geneticamente determinados que aparecem em idade precoce e são diferentes de outros traços da personalidade herdados e adquiridos
Goldsmith e Campos	O temperamento é a probabilidade de experienciar emoções e excitação

Barr RG: Normality: A clinically useless concept: The case of infant crying and colic. J Dev Behav Pediatr 1993;14:264 [PMID: 8408670].

Goldsmith HH et al: Roundtable: What is temperament? Four approaches. Child Dev 1987;58:505 [PMID: 3829791].

Nigg JT: Temperament and developmental psychopathology. J Child Psychol Psychiatr 2006;47:395–422.

Prior M: Childhood temperament. J Child Psychol Psychiatr 1992;33:249 [PMID: 1737829].

Thomas A, Chess S: *Temperament and Development*. Brunner/Mazel, 1977.

ENURESE E ENCOPRESE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Uma criança que não desenvolve continência urinária e intestinal até os 5 ou 6 anos de idade e, de modo geral, não possui nenhuma patologia subjacente à qual a incontinência possa ser atribuída.
  - A criança não responde a uma bexiga ou reto cheios.
  - A criança está constipada e/ou está retendo as fezes.

A enurese e a encoprese são problemas comuns na infância, encontrados nos consultórios pediátricos e de clínica geral. A enurese é especialmente comum, com cerca de 20% das crianças na primeira série urinando na cama de vez em quando e 4% urinando na cama duas ou mais vezes por semana. A enurese é mais comum nos meninos do que nas meninas. Em um recente amplo estudo nos EUA, a prevalência de enurese em meninos de 7 e 9 anos foi de 9 e 7%, respectivamente, e em meninas naquelas idades, de 6 e 3%, respectivamente. Os dados sobre obstipação intestinal e encoprese parecem menos claros, sendo que cerca de 1-3% das crianças sofrem deste problema, mas algo entre 0,3-29% das crianças no mundo inteiro experienciam "prisão

de ventre". De modo geral, a encoprese/obstipação intestinal são responsáveis por 3% das consultas em consultórios pediátricos. O que é notável, contudo, é que obstipação intestinal e enurese muitas vezes ocorrem simultaneamente; nestes casos, deve-se tratar primeiro a obstipação intestinal para que depois a enurese possa ser resolvida.

ENURESE

A enurese é definida como a repetida micção nas roupas durante o dia ou na cama durante a noite por uma criança com mais de 5 anos de idade cronológica e do desenvolvimento; este padrão de micção deve ocorrer ao menos duas vezes por semana durante três meses. A Sociedade Internacional de Continência Infantil categoriza a enurese como monossintomática ou não monossintomática. A enurese monossintomática é a enurese noturna não complicada (EN; a criança deve nunca ter estado seca à noite por mais de seis meses sem acidentes diurnos); ela é reflexo de um distúrbio da maturação e não existe um problema orgânico subjacente. A enurese complicada ou não monossintomática costuma envolver EN e incontinência diurna e, com frequência, reflete um distúrbio subjacente. A avaliação de ambas as formas precisa levar em consideração tanto as implicações médicas quanto psicológicas destas condições.

A enurese monossintomática reflete um atraso no desenvolvimento da continência e um atraso na maturação dos sistemas urológico e neurológico. Tanto a micturição quanto a evacuação anorretal dependem de conexões e comunicações neurais entre os lobos frontais, lócus cerúleo, ponte, centro de evacuação sacral e bexiga e reto. Em relação à enurese, a maioria das crianças são continentes à noite dois anos depois de terem desenvolvido controle diurno. Contudo, 15,5% das crianças de 7,5 anos molham a cama, mas apenas cerca de 2,5% satisfazem os critérios para enurese. Com cada ano de idade, a frequência da enurese diminui: aos 15 anos, somente cerca de 1-2% das crianças continuam molhando a cama. Isso ocorre mais comumente em meninos do que em meninas.

As causas da EN são variadas e provavelmente interagem umas com as outras. Fatores genéticos estão fortemente envolvidos, pois a enurese tende a ocorrer nas famílias. Muitas crianças com EN têm um limiar mais alto para despertar e geralmente não são acordadas pela sensação da bexiga cheia. A EN também pode ser resultado de superprodução de urina devido à diminuição da produção de desmopressina ou de uma resistência ao hormônio antidiurético. Nestes casos, a bexiga tem capacidade funcional diminuída e se esvazia antes de estar cheia.

A avaliação de uma criança com EN envolve anamnese e exame físico completo para descartar anormalidades anatômicas, alguma patologia subjacente ou a presença de obstipação intestinal. Além disso, toda criança com EN deve ser submetida a um exame de urina, inclusive densidade urinária. Uma urocultura deve ser obtida, especialmente nas meninas.

O tratamento envolve educação, evitando-se críticas e envergonhamento da criança. A maioria das crianças sente-se envergonhada, e o objetivo do tratamento é ajudar a criança a desenvolver continência e a manter sua autoestima. Diversas estratégias têm sido empregadas, como limitar a ingestão de líquidos antes de dormir e acordar a criança à noite para que ela possa ir ao banheiro. Para esta estratégia simples, é fundamental que os pais sejam persistentes e que a criança esteja plenamente desperta. Se esta abordagem simples não tiver êxito, sugere-se o uso de despertadores. Toda vez que o despertador toca, a criança deve ir ao banheiro e urinar. O tratamento precisa ser realizado por no mínimo três meses e usado todas as noites. Para que o tratamento tenha êxito, é essencial que os pais sejam participantes ativos e se levantem com a criança, pois muitas crianças simplesmente desligam o despertador e voltam ao sono. Constatou-se que o sistema de despertador, que é uma forma de terapia cognitivo-comportamental, cura dois terços das crianças afetadas e deve ser recomendado para crianças acometidas e seus pais como um tratamento seguro e eficaz para EN. A causa mais comum de falha desta intervenção é que a criança não acorda, ou os pais não acordam a criança.

As estratégias comportamentais devem ser a primeira linha de tratamento, mas quando elas falham, talvez seja preciso recorrer a medicamentos. O acetato de desmopressina (DDAVP) — um análogo do hormônio antidiurético — tem sido usado com sucesso. O DDAVP diminui a produção de urina. A imipramina — um antidepressivo tricíclico — também tem sido usada com sucesso para controlar a EN, embora o mecanismo de ação não seja compreendido. Contudo, possíveis efeitos colaterais adversos, incluindo o risco de morte por *overdose*, sugerem que a imipramina seja usada somente como último recurso. Infelizmente, quando estas medicações são interrompidas, há uma taxa muito grande de recaída.

A incontinência diurna, ou enurese não monossintomática, é mais complicada do que a EN. A continência diurna é desenvolvida em 70% das crianças até os 3 anos de idade e em 90% das crianças até os 6 anos. Quando esse não é o caso, é preciso cogitar uma patologia subjacente, incluindo cistite; diabetes insípido; diabetes melito; distúrbios convulsivos; bexiga neurogênica; anormalidades anatômicas do sistema do trato urinário, como obstrução uretral; obstipação intestinal; e estresse psicológico e maus-tratos da criança. Anamnese e exame físico completo devem ser obtidos, além de um diário que inclua os registros de evacuação de urina e fezes. O tratamento deve ser dirigido à patologia subjacente e muitas vezes requer a participação de subespecialistas pediátricos. Após o diagnóstico, é essencial apoiar e educar a família.

ENCOPRESE

A obstipação intestinal (ver Capítulo 20) é definida por dois ou mais dos seguintes eventos por dois meses: (1) menos de três movimentos intestinais por semana; (2) mais de um episódio de encoprese por semana; (3) bloqueio do reto com fezes; (4) quantidade de fezes tão grande que obstrui o vaso sanitário; (5) postura retentiva e retenção de fezes; e (6) dor ao defecar.

A encoprese é definida no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, Quarta Edição, Texto Revisado (DSM-IV-TR), como a repetida excreção de fezes em lugares inadequados (na roupa de baixo, por exemplo) por uma criança com idade cronológica ou do desenvolvimento superior a 4 anos. Os cientistas do comportamento costumam dividir a encoprese em

(1) encoprese retentiva, (2) encoprese contínua e (3) encoprese descontínua. Em alguns casos raros, as crianças têm fobia grave de vaso sanitário e não defecam no vaso. É imprescindível assinalar que mais de 90% dos casos de encoprese resultam de obstipação intestinal. Assim, na avaliação da criança com encoprese, deve-se descartar alguma patologia subjacente associada à obstipação (ver Capítulo 20) e, ao mesmo tempo, abordar questões funcionais e comportamentais. Condições associadas à obstipação incluem distúrbios metabólicos, como hipotireoidismo, distúrbios neurológicos, como paralisia cerebral ou medula ancorada, e anormalidades anatômicas do ânus. Além disso, crianças antes continentes podem também desenvolver encoprese como uma resposta a estresse ou maus-tratos.

É difícil dizer ao certo qual a prevalência de encoprese, porque este é um assunto que costuma ser mantido em segredo pela família e pela criança. Entretanto, alguns autores relatam que de 1-3% das crianças na faixa etária de 4-11 anos sofrem de encoprese. A prevalência mais alta situa-se entre 5-6 anos de idade.

Anamnese e exame físico meticuloso devem ser realizados, incluindo exame do reto, atentando especialmente para anormalidades ao redor do ânus e da coluna. Uma radiografia abdominal pode ajudar a determinar o grau de obstipação, a aparência do intestino e se há obstrução. Presumindo-se que não há anormalidade gastrintestinal, a intervenção inicial começa pelo tratamento da obstipação. Posteriormente, educação, apoio e orientação sobre evacuação são essenciais, incluindo estratégias comportamentais, como fazer a criança se sentar no vaso após as refeições para estimular o reflexo gastrocólico. É muito importante não punir a criança nem fazê-la sentir-se culpada e envergonhada. Ajudar a criança a se limpar sem criticá-la ou puni-la são abordagens muito mais produtivas do que críticas e reprovação. Ao mesmo tempo, caso haja algum transtorno psiquiátrico subjacente, como depressão, a criança deve ser tratada para o problema de saúde mental juntamente com o tratamento da obstipação.

Quando o manejo clínico da obstipação é indicado, deve-se usar medicação oral ou enema para "limpeza intestinal" seguido de medicações orais. Este tratamento pode ser monitorado por radiografias abdominais para garantir que o cólon esteja limpo. Um regime para o intestino precisa ser adotado com o objetivo de que a criança desenvolva continência e defeque no vaso sanitário regularmente. A criança deve ser incentivada a ter um movimento intestinal diário, e o uso de fibras, de alguns laxantes e de óleo mineral pode ajudar. Uma consulta com um gastrenterologista deve ser considerada em casos mais refratários.

Culbert TP, Banez GA: Integrative approaches to childhood constipation and encopresis. Pediatr Clin North Am 2007;54(6).

Nijman, RJM: Diagnosis and management of urinary incontinence and functional fetal incontinence (encopresis) in children. Clin Gastroenterol 2008;37(3).

Reiner W: Pharmacotherapy in the management of voiding and storage disorders, including enuresis and encopresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:491–498.

Robson WLM: Evaluation and management of enuresis. NEJM 2009;360:1429–1436.

Schonwald A, Rappaport LA: Elimination conditions. In Wolraich ML et al (editors): *Developmental-Behavioral Pediatrics: Evidence and Practice*. Mosby Elsevier, 2008: 791–804.

PREOCUPAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO COMUNS

CÓLICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

▶ Uma criança de 2-3 meses de idade, hígida, em outros aspectos, parece estar com dor, chora por mais de três horas por dia, por mais de três dias por semana, por mais de três semanas ("regra dos três").

A cólica infantil é caracterizada por choro intenso e paroxísmico que ocorre principalmente no final da tarde. Os joelhos do bebê ficam puxados para cima e os punhos cerrados, flatos são expelidos, a fisionomia tem uma aparência de dor e a resposta à tentativa de acalmá-lo é mínima. Estudos nos EUA demonstram que entre os bebês de classe média, o choro ocupa cerca de duas horas por dia às duas semanas de idade, cerca de 3 h por dia às 6 semanas, gradualmente diminuindo para cerca de uma hora por dia aos 3 meses. A palavra "cólica" vem do grego *kolikos* ("pertencente ao cólon"). Embora a cólica tenha tradicionalmente sido atribuída a distúrbios gastrintestinais, isso nunca foi provado. Outros sugeriram que a cólica reflete um distúrbio no ciclo de sono e vigília do bebê ou um distúrbio na regulação dos estados do bebê. De qualquer forma, a cólica é um sinal ou sintoma comportamental que se inicia nas primeiras semanas de vida e atinge o auge dos 2 aos 3 meses de idade. Em cerca de 30-40% dos casos, a cólica continua durante o quarto e quinto meses.

Um bebê com cólica, conforme a definição de Wessel, é aquele que é saudável e bem alimentado, mas chora por mais de três horas por dia, por mais de três dias por semana, por mais de três semanas — o que é comumente chamado de "regra dos três". A palavra importante nesta definição é "saudável". Assim, antes que o diagnóstico de cólica possa ser feito, o pediatra precisa descartar doenças que possam provocar choro. Exceto pelos poucos bebês que respondem à eliminação de leite de vaca de sua dieta ou da dieta da mãe, existem poucas provas seguras de uma associação entre cólica e doenças alérgicas. Com frequência, suspeita-se de refluxo gastresofágico como causa do choro por cólica em bebês pequenos. Abrasão corneana não detectada, infecção do trato urinário e danos traumáticos não reconhecidos, inclusive abuso infantil, devem estar entre as causas físicas do choro a serem consideradas na avaliação desses bebês. Algumas tentativas foram feitas para eliminar os gases com simeticona e reduzir a motilidade intestinal com diciclomina. Não foi demonstrado que a simeticona melhore a cólica. A diciclomina foi associada à apneia em bebês, sendo contraindicada.

Isso então deixa as características intrínsecas à criança (i.e., temperamento) e os padrões de conduta dos pais como contribuintes para a cólica. Os estados comportamentais possuem três características: (1) eles se auto-organizam — ou seja, eles são mantidos até que seja necessário mudar para outro; (2) eles

são estáveis durante vários minutos; e (3) o mesmo estímulo provoca uma resposta específica a um estado que é diferente dos outros estados. Os estados comportamentais são (entre outros) um estado de choro, um estado de alerta sereno, um estado de alerta ativo, um estado transicional e um de sono profundo. Os estados importantes em relação à cólica são o estado de choro e o estado transicional. Durante a transição de um estado para outro, o comportamento do bebê pode ser influenciado mais facilmente. Depois que um bebê já está em um estado estável (p. ex., choro), torna-se mais difícil provocar uma mudança (p. ex., acalmar). O temperamento e a maturidade neurológica do bebê provavelmente influenciam o modo como essas transições ocorrem. Alguns bebês passam de um estado para o outro com facilidade e podem ser distraídos; outros bebês mantêm um determinado estado e são resistentes à mudança.

O outro fator a ser considerado ao avaliar um bebê com cólica é a conduta do cuidador no manejo e na alimentação. A cólica é um fenômeno comportamental que envolve a interação entre o bebê e o cuidador. Cada cuidador percebe e responde ao comportamento de choro de maneira diferente. Se o cuidador percebe o bebê que chora como sendo mimado e exigente e não é sensível ou desconhece os sinais e ritmos do bebê — ou se apressa e é "duro" com o bebê —, a capacidade do bebê de se organizar e se acalmar ou responder às tentativas do cuidador de acalmá-lo pode ficar comprometida. Alternativamente, se o temperamento de um bebê com cólica é compreendido e os ritmos e sinais decifrados, o choro pode ser previsto, e o cuidador pode intervir antes que o comportamento se "organize" no estado de choro e se torne mais difícil de extinguir.

Manejo

Várias abordagens podem ser adotadas para o manejo da cólica.

1. Os pais podem precisar ser educados sobre as características de desenvolvimento do comportamento de choro e conscientizados de que o choro normalmente aumenta até o segundo mês e diminui no terceiro ou quarto mês.
2. Os pais podem precisar ser tranquilizados, com base em anamnese e exame físico completos, de que o bebê não está doente. Embora estes comportamentos sejam estressantes, eles são variantes normais e geralmente são autolimitados. Este entendimento pode ser facilitado pedindo aos pais que mantenham um registro diário do choro e ganho de peso. Se houver um padrão diurno e um ganho de peso adequado, é menos provável que um processo patológico subjacente esteja presente. A ansiedade dos pais deve ser aliviada, pois ela pode estar contribuindo para o problema.
3. Para acalmarem e confortarem o bebê, os pais precisam compreender os sinais dele. O pediatra (ou a enfermeira) pode ajudar observando o comportamento do bebê e criando intervenções que objetivem acalmar tanto o bebê quanto os pais. Deve-se estimular um ambiente tranquilo sem manuseio excessivo. Estimulações rítmicas, como embalar ou balançar a criança suavemente, música suave e passeios de carro ou no carrinho podem ajudar, especialmente se os pais forem capazes de prever o início do choro. Outra abordagem é mudar os hábitos alimentares de modo que o bebê não seja apressado, tenha ampla oportunidade de arrotar e, se necessário, possa ser alimentado com mais frequência para diminuir a distensão gástrica, se isso parecer estar contribuindo para o problema.
4. Medicamentos como elixir de fenobarbital e diciclomina parecem ter certa utilidade, mas seu uso não deve ser incentivado devido ao risco de reações adversas e superdosagem. Um teste com cloridrato de ranitidina ou outro inibidor da bomba de prótons pode ser útil se o refluxo gastresofágico estiver contribuindo para o desconforto da criança.
5. Para cólica refratária ao manejo comportamental, uma tentativa de mudança de hábitos e a eliminação de leite de vaca da alimentação do bebê, ou da mãe, se ela estiver amamentando, podem ser indicadas. O uso fórmulas com soro hidrolisado para bebês alimentados com fórmula foi sugerido.

Barr RG: Colic and crying syndromes in infants. Pediatrics 1998;102:1282 [PMID: 9794970].

Barr RG et al (editors): *Crying as a Sign, a Symptom, and a Signal: Clinical, Emotional, and Developmental Aspects of Infant and Toddler Crying*. MacKeith Press, 2000.

Cohen-Silver J, Ratnapalan S: Management of infantile colic: A review. Clin Pediatr (Phil) 2009;48:14–17.

Dihigo SK: New strategies for the treatment of colic:Modifying the parent-infant interaction. J Pediatr Health Care 1998;12: 256 [PMID: 9987256].

Garrison MM, Christakis DA. A systematic review if treatments for infant colic. Pediatrics 2000;106:1563–1569.

Keefe MR et al. Effectives of an intervention for colic. Clin Pediatr (Phila) 2996:45:123–133.

Turner JL, Palamountain S: Clinical features and etiology of colic. In: Rose BD (editor): *UpToDate*. UpToDate, 2005.

Turner JL, Palamountain S: Evaluation and management of colic. In: Rose BD (editor): *UpToDate*. UpToDate, 2005.

DISTÚRBIOS DA ALIMENTAÇÃO EM BEBÊS E CRIANÇAS PEQUENAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Ingestão inadequada ou desorganizada dos alimentos devido a uma das seguintes condições:
  - Má coordenação motora.
  - Fadiga resultante de uma doença crônica.
  - Falta de apetite.
  - Questões comportamentais relacionadas à interação genitor-criança.
  - Dor associada à alimentação.

As crianças têm problemas de alimentação por diversas razões, as quais incluem disfunção oral-motora, distúrbios

cardiopulmonares causadores de fadiga, distúrbios gastrintestinais que causam dor, questões sociais ou emocionais e problemas com regulação. Contudo, o denominador comum geralmente é a rejeição aos alimentos. Os bebês e crianças pequenas podem rejeitar a comida caso sintam medo ou dor ao comer. Elas podem ter tido experiências (emocionais ou fisiológicas) desagradáveis associadas à alimentação, podem estar deprimidas, ou podem estar envolvidas em um conflito de desenvolvimento com o cuidador que está sendo encenado na área da alimentação. O bebê pode se recusar a comer se o ritmo da experiência de alimentação com o cuidador não é harmonioso. Uma criança que teve um reparo de uma atresia esofagiana e tem um adelgamento pode sentir desconforto ao comer. Um bebê muito jovem com candidíase oral grave pode se recusar a comer em razão da dor. Uma criança que teve uma experiência de asfixia associada à alimentação pode ter pavor de comer (disfunção oral-motora ou aspiração). Uma criança que é forçada a comer por um genitor abusivo ou por um cuidador exagerado pode se recusar a comer. As crianças que precisaram de alimentação nasogástrica ou de períodos de jejum e nutrição intravenosa no primeiro ou no segundo mês de vida são mais propensas a apresentar um comportamento de rejeição aos alimentos na introdução da alimentação oral.

A depressão infantil pode se manifestar pela rejeição aos alimentos. Esta pode se desenvolver quando os sinais do bebê em torno da alimentação não são interpretados corretamente pelo genitor. Um bebê que precisa arrotar com mais frequência ou que precisa de mais tempo entre cada porção, mas, em vez disso, é apressado para comer, irá com frequência recusar-se passivamente a comer. Alguns rejeitarão a comida de maneira mais ativa, virando a cabeça para evitar o alimentador, cuspindo fora a comida ou empurrando-a para longe.

Chatoor e cols. propuseram um construto desenvolvimentista e interativo da experiência de alimentação. As fases pelas quais a criança normalmente progride são estabelecimento de homeostase (0-2 meses), apego (2-6 meses) e separação e individuação (6 meses-3 anos). Durante a primeira fase, a alimentação pode ser realizada com mais facilidade quando o genitor permite que o bebê determine o momento, a quantidade, o ritmo e a preferência para o consumo de alimentos. Durante a fase de apego, deixar que a criança controle a alimentação permite que o genitor envolva o bebê de uma maneira positiva. Isso prepara o caminho para a fase de separação e individuação. Quando ocorre um problema na relação genitor-criança em qualquer destes níveis de desenvolvimento, podem surgir dificuldades na alimentação, sendo que tanto o genitor quanto a criança contribuem para a interação disfuncional. Uma das manifestações mais marcantes da recusa de alimentos ocorre durante a fase de separação e individuação. Pode surgir um conflito se o genitor tenta dominar a criança por um comportamento de alimentação intrusivo e controlador ao mesmo tempo em que a criança está lutando por autonomia. O cenário que se observa é o do genitor forçando a criança a comer enquanto a criança se recusa a comer. Isso muitas vezes leva à extrema frustração e raiva no genitor, e a criança pode ficar insuficientemente nutrida e ter seu pleno desenvolvimento físico e emocional impedido.

Quando o pediatra está tentando compreender os fatores que estão contribuindo para a rejeição aos alimentos, é essencial obter primeiramente uma história completa, inclusive a história social. Este deve incluir informações relativas à percepção dos pais do comportamento da criança e suas expectativas em relação a ela. Em segundo lugar, um exame físico completo deve ser realizado, com ênfase no comportamento oral-motor e outros indicadores que sugiram anormalidades neurológicas, anatômicas ou fisiológicas que poderiam dificultar a alimentação. O estado emocional e do desenvolvimento deve ser determinado. Isso é particularmente importante se houver preocupação com depressão ou história de atrasos de desenvolvimento. Uma suspeita de dificuldade oral-motora justifica uma avaliação por um terapeuta ocupacional. Em terceiro lugar, a interação no momento da alimentação deve ser observada diretamente, se possível. Por fim, o médico precisa ajudar os pais a compreender que bebês e crianças podem ter estilos diferentes de alimentação e diferentes preferências por alimentos e podem recusar alimentos que não gostam. Isso não é necessariamente anormal, mas reflete diferenças e variações de temperamento no modo como a criança processa estímulos olfatórios, gustatórios e táteis.

Manejo

O objetivo da intervenção é identificar fatores que contribuem para o distúrbio e trabalhar para superá-los. Os pais podem ser encorajados a ver a criança de outra forma e tentar não impor suas expectativas e desejos. Alternativamente, o comportamento da criança pode precisar ser modificado para que os pais possam prover uma nutrição adequada.

Quando a principal queixa é ausência de ganho de peso, uma abordagem diferente é necessária. O diagnóstico diferencial deve incluir não apenas a rejeição à comida, mas também distúrbios clínicos e maus-tratos. A razão mais comum de falha no ganho de peso é a ingestão calórica insuficiente. Uma perda excessiva de peso pode dever-se a vômitos ou diarreia, má absorção, ou uma combinação desses fatores. Nesta situação, uma avaliação diagnóstica mais extensa pode ser necessária. Exames laboratoriais podem incluir hemograma completo; hemossedimentação; sumária de urina e urocultura; ureia sérica; eletrólitos e creatinina sérica; e exame de fezes para gordura, sangue oculto e parasitológico. Alguns profissionais incluem também exames hepáticos e da tireoide. Às vezes, uma avaliação da função de deglutição ou avaliação para a presença de refluxo gastresofágico pode ser indicada. Devido à complexidade do problema, uma abordagem de equipe para o diagnóstico e tratamento do mau desenvolvimento, ou insuficiente ganho de peso, pode ser mais adequada. A equipe deve incluir um médico, um enfermeiro, um assistente social e um nutricionista. Terapeutas ocupacionais e fisioterapeutas, especialistas em desenvolvimento e psicólogos podem ser necessários.

As metas do tratamento de uma criança com ganho de peso insuficiente são estabelecer um padrão normal de ganho de peso e um funcionamento familiar melhor. As diretrizes para atingir essas metas incluem as seguintes: (1) estabelecer um diagnóstico abrangente que considere todos os fatores que contribuem para o ganho de peso insuficiente; (2) monitorar a interação durante a alimentação e garantir um ganho de peso adequado; (3) monitorar o progresso do desenvolvimento da criança e as mudanças

na dinâmica familiar que facilitam o ganho de peso e o desenvolvimento psicossocial ideais; e (4) oferecer apoio à família em seu esforço para ajudar a criança.

Benoit D: Phenomenology and treatment of failure to thrive. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1993;2:61.

Chatoor I et al: Failure to thrive and cognitive development in toddlers with infantile anorexia. Pediatrics 2004;113:e440 [PMID: 15121987].

Krugman SD, Dubowitz H: Failure to thrive. Am Fam Physician 2003;68:879 [PMID: 13678136].

Macht J: *Poor Eaters*. Plenum, 1990. Reilly SM et al: Oral-motor dysfunction in children who fail to thrive: Organic or non-organic? Dev Med Child Neurol 1999;41:115 [PMID: 10075097].

Skuse D: Epidemiologic and definitional issues in failure to thrive. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1993;2:37.

DISTÚRBIOS DO SONO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Crianças menores de 12 anos:
  - Dificuldade para iniciar ou manter o sono que é identificada como um problema pela criança ou pelo cuidador.
  - Pode ser caracterizada por sua gravidade, cronicidade, frequência *e* associado deficit na função diurna na criança *ou* na família.
  - Pode dever-se a um distúrbio primário do sono ou ocorrer em associação a outros distúrbios do sono, clínicos, ou psiquiátricos.
- Adolescentes — dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou despertar de madrugada, ou sono não restaurador, ou uma combinação desses problemas.

O sono é um processo complexo influenciado pelas propriedades biológicas intrínsecas, temperamento, normas e expectativas culturais e condições ambientais. Entre 20-30% das crianças experimentam distúrbios do sono em algum ponto nos quatro primeiros anos de vida. A porcentagem diminui para 10-12% em crianças em idade escolar. Os distúrbios do sono se dividem em duas categorias. As **dissonias** referem-se a problemas com a iniciação e manutenção do sono ou à excessiva sonolência. As **parassonias** referem-se a anormalidades do despertar, despertar parcial e das transições entre os estágios do sono.

O sono é controlado por dois relógios biológicos distintos. O primeiro é um ciclo de sono e vigília diário do ritmo circadiano. O segundo é um ritmo ultradiano que ocorre várias vezes por noite — os estágios do sono. Os estágios do sono mudam a cada 50-60 minutos em bebês, e a cada 90 minutos, em adolescentes. O relógio circadiano tem mais de 24 h. Indicadores ambientais sincronizam o ciclo de sono e vigília com o ciclo de 24 h. Os indicadores são claro-escuro, temperatura ambiente, temperatura corporal central, ruído, interação social, fome, dor e produção hormonal. Sem a capacidade de perceber estes indicadores (i.e., cegueira ou autismo), uma criança poderia ter dificuldade para se sincronizar com um ciclo de sono e vigília de 24 h.

Dois principais estados do sono foram identificados clinicamente e com o uso de polissonografia (eletroencefalografia, eletro-oculografia e eletromielografia): sono com rápido movimento ocular (REM) e sono sem rápido movimento ocular (NREM). No sono REM, o tônus muscular está relaxado, a pessoa pode fremir ou fazer caretas e os olhos se movem erraticamente por baixo das pálpebras fechadas. Em adultos e crianças, o sono REM ocorre durante toda a noite, mas aumenta durante a segunda metade da noite. O sono NREM se divide em quatro estágios. No processo de adormecer, o indivíduo entra no primeiro estágio, de sono leve, caracterizado por movimentos corporais reduzidos, lento movimento ocular e às vezes abertura e fechamento das pálpebras. O sono do segundo estágio é caracterizado pelo alentecimento dos movimentos oculares, redução da frequência respiratória e da frequência cardíaca e relaxamento dos músculos, mas com reposicionamento do corpo. A maioria dos indivíduos maduros despende cerca da metade de seu sono neste estágio. O terceiro e quarto estágio (também denominados sono delta ou de ondas lentas) são os estágios mais profundos do sono NREM, durante os quais o corpo está relaxado, a respiração é lenta e superficial e a frequência cardíaca é lenta. O sono NREM mais profundo ocorre uma a três horas depois do sono iniciar. A maioria das parassonias ocorre no início da noite durante o sono NREM profundo. Os sonhos e pesadelos que ocorrem mais tarde na noite são durante o sono REM.

O sono é nitidamente um fenômeno do desenvolvimento. Os bebês não nascem com um ciclo de sono-vigília. O sono REM é mais comum do que o sono NREM em neonatos e diminui entre 3-6 meses de idade. As espículas e vértices das ondas de sono geralmente não são vistas antes de 9 semanas de vida. De 3-6 meses, os quatro estágios sucessivos do sono NREM podem ser vistos. De 6-12 meses, o EEG de um bebê pode ser lido usando critérios adultos. Os bebês também não fabricam melatonina antes de 9-12 semanas de vida. A melatonina é um hormônio que diminui a temperatura corporal central, o que parece desempenhar um papel na iniciação e na manutenção do sono. Este hormônio é sensível à luz. Ele atravessa a placenta e está presente no leite materno.

Assim como o EEG do sono, os padrões de sono amadurecem lentamente durante toda a infância e adolescência até se tornarem semelhantes aos de adultos. Os neonatos dormem de 16-20 h por dia em blocos de 2-5 h. Durante o primeiro ano de vida, o bebê lentamente consolida o sono à noite em um bloco de 9-12 h e as sonecas gradualmente diminuem para uma por dia em torno dos 12 meses. A maioria das crianças para de tirar sonecas entre 3-5 anos de idade. Crianças em idade escolar tipicamente dormem de 10-11 h por noite sem uma soneca. Os adolescentes precisam nove ou nove horas e meia por noite, mas com frequência dormem apenas sete ou sete horas e quinze minutos por noite. Isso é complicado por uma fase de sono retardado de aproximadamente duas horas na adolescência, que ocorre devido a mudanças fisiológicas na regulação hormonal do sistema circadiano. Muitas vezes, os adolescentes

não estão cansados até duas horas depois de seu horário típico de dormir, mas mesmo assim precisam despertar na mesma hora pela manhã. Em razão deste fenômeno, em alguns distritos escolares dos EUA, as aulas da manhã começam mais tarde para alunos do ensino médio.

1. Parassonias

As parassonias, que consistem em despertar do sono NREM profundo, são provavelmente as que mais assustam os pais. Elas incluem terrores noturnos, sonilóquio e sonambulismo.

A. Terrores noturnos e sonambulismo

Os terrores noturnos geralmente ocorrem dentro de duas horas após o adormecer, durante o estágio mais profundo do sono NREM, e, com frequência, estão associados ao sonambulismo. Eles ocorrem em cerca de 3% das crianças. Durante um terror noturno, a criança pode se sentar na cama gritando, agitar-se e apresentar respiração acelerada, taquicardia e sudorese. A criança muitas vezes é incoerente e não responde à tentativa de acalmá-la. O episódio pode durar até meia hora, depois do que a criança volta a dormir e no dia seguinte não se lembra do que aconteceu. Deve-se tranquilizar os pais de que a criança não está com dor e que eles devem deixar o episódio seguir seu curso.

O manejo dos terrores noturnos consiste em tranquilizar os pais, além de medidas para evitar estresse, horários irregulares de sono ou privação de sono, a qual prolonga o sono profundo quando os terrores noturnos acontecem. A programação do despertar (despertar a criança de 30-45 minutos antes da hora em que os terrores noturnos costumam acontecer) tem sido usada em criança com terrores noturnos todas as noites ou frequentes, mas existem poucas evidências de que isso funciona.

O sonambulismo também ocorre durante o sono de ondas lentas e é comum entre 4 e 8 anos de idade. Ele é tipicamente benigno, exceto pelo fato de que a criança pode se ferir enquanto se movimenta. Deve-se garantir que o ambiente esteja livre de obstáculos e que as portas que dão para a rua estejam trancadas. Os pais também podem colocar uma campainha na porta do quarto da criança que os avise de que ela saiu da cama. Assim como com os terrores noturnos, medidas devem ser tomadas para evitar estresse e privação de sono. Horários programados para despertar também podem ser usados se a criança tem episódios frequentes e em horário previsível.

B. Pesadelos

Pesadelos são sonhos assustadores que ocorrem durante o sono REM, tipicamente seguidos de despertar, o que costuma acontecer na parte mais tardia da noite. A maior ocorrência é entre 3 e 5 anos de idade, com uma incidência de 25-50%. Uma criança que desperta durante estes episódios geralmente está alerta. Ela, muitas vezes, descreve as imagens assustadoras, recorda-se do sono e fala sobre ele durante o dia. A criança busca e responde positivamente à tranquilização dos pais. Ela, com frequência terá dificuldade para voltar a dormir e pedirá para dormir com os pais. Os pesadelos geralmente são autolimitados e precisam de pouco tratamento. Eles podem estar associados a estresse, traumas, ansiedade, privação de sono, que pode causar um rebote no sono REM, e medicações que aumentam o sono REM.

2. Dissonias

As dissonias compreendem problemas com a iniciação e a manutenção do sono, além de despertar no meio da noite. Embora as parassonias sejam assustadoras, as dissonias são frustrantes. Elas podem resultar em fadiga dos pais e da criança durante o dia, discórdia dos pais quanto a seu manejo e rupturas na família.

Vários fatores contribuem para esses problemas. A quantidade e os horários de alimentação nos primeiros anos de vida vão influenciar o despertar no meio da noite. A maioria dos bebês além dos 6 meses de idade pode passar a noite sem ser alimentados. Assim, em circunstâncias normais, despertar à noite para alimentação é provavelmente um componente adquirido e depende da excitação da criança e da resposta dos pais a essa excitação.

Os hábitos de sono podem influenciar a acomodação para a noite, bem como o despertar durante a noite. Se a criança aprende que ir dormir está associado a um comportamento agradável dos pais, como embalar, cantar, ler ou abraçar, voltar a dormir depois de despertar durante a noite sem estas atenções agradáveis dos pais pode ser difícil. Isso é chamado de distúrbio da associação do início do sono e geralmente é a razão de despertar no meio da noite. Toda vez que a criança chega à fase de sono leve do ciclo de sono e vigília, ela pode despertar. Isso geralmente demora pouco e não é recordado na manhã seguinte, mas para a criança que não tem estratégias para adormecer, voltar a dormir pode exigir as mesmas intervenções necessárias para adormecer inicialmente, como ninar, dar tapinhas e beber ou mamar. A maioria destas intervenções exige um dos pais. O despertar noturno ocorre em 40-60% dos bebês e crianças pequenas. Os pais precisam fixar limites para a criança e, ao mesmo tempo, reconhecer os ritmos biológicos individuais dela. Eles devem resistir às tentativas da criança de adiar a hora de dormir ou de envolvê-los quando desperta durante a noite. O objetivo é estabelecer rituais da hora de dormir claros, pôr a criança para dormir enquanto ela ainda está acordada e proporcionar um ambiente tranquilo e seguro para a hora de dormir.

O temperamento da criança é outro fator que contribui para o sono. Foi relatado que as crianças com baixo limiar sensório e menor ritmicidade (distúrbio da regulação) são mais propensas ao despertar noturno. O despertar noturno muitas vezes se inicia em torno dos 9 meses quando a ansiedade de separação está se iniciando. Os pais devem receber orientação antecipatória antes desta época para que saibam tranquilizar seu filho sem tornar a interação prolongada ou prazerosa.

Por fim, estressores psicossociais e mudanças de rotina podem desempenhar um papel no despertar noturno.

3. Apneia obstrutiva do sono

O distúrbio da respiração durante o sono, ou apneia obstrutiva do sono, é caracterizada pela respiração obstruída durante o sono acompanhada por ronco alto, retrações do tórax, dores de cabeça e boca seca pela manhã e sonolência durante o dia.

A apneia obstrutiva do sono ocorre em 1-3% dos pré-escolares. Ela atinge seu ponto máximo na infância entre os 2 e 6 anos, o que corresponde ao pico da hipertrofia adenotonsilar. Ela tem sido associada aos transtornos comportamentais diurnos, incluindo o transtorno do deficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Um exame físico minucioso é importante em busca de hipertrofia adenotonsilar, hipotonia e anomalias faciais que possam predispor a criança à obstrução durante o sono. Radiografias em perfil do pescoço podem ser úteis. O padrão-ouro para o diagnóstico é a polissonografia (ver também Capítulo 17).

4. Síndrome das pernas inquietas e distúrbios dos movimentos periódicos dos membros

A síndrome das pernas inquietas e o distúrbio dos movimentos periódicos dos membros são alterações comuns em adultos e, muitas vezes, ocorrem juntos. A frequência desses distúrbios nas crianças é desconhecida. A síndrome das pernas inquietas está associada a uma sensação de desconforto nas extremidades inferiores que ocorre à noite enquanto se tenta adormecer, é aliviada pelo movimento e às vezes é descrita pelas crianças como "formigamento" ou "coceira nos ossos". O distúrbio dos movimentos periódicos dos membros consiste em movimentos repetitivos estereotipados dos membros frequentemente associados ao despertar parcial ou pleno. A etiologia desses problemas é desconhecida, mas existe certa associação à deficiência de ferro. O diagnóstico da síndrome das pernas inquietas geralmente é feito por anamnese, e o diagnóstico do distúrbio dos movimentos periódicos dos membros pode ser feito com um estudo do sono.

Manejo dos distúrbios do sono

Deve-se obter uma história clínica e psicossocial completa e realizar um exame físico. Uma história do sono, detalhado e diário, deve ser elaborado e ambos os pais devem contribuir. Avaliação para alergias, radiografias em perfil do pescoço e polissonografia podem ser indicados para completar a avaliação, especialmente se houver suspeita de apneia do sono. É importante cogitar distúrbios como refluxo gastresofágico, que podem causar desconforto ou dor quando deitado. Dores nos dentes ou eczema podem causar despertares noturnos. Também é importante assegurar que as eventuais medicações que a criança esteja tomando não interfiram no sono.

O segredo do tratamento de crianças que têm dificuldade para dormir ou que despertam durante a noite e perturbam os outros é reconhecer que tanto a criança quanto os pais desempenham papéis importantes na iniciação e na continuação do que pode ser um comportamento indesejável. Assim, é importante que o médico e os pais compreendam os padrões normais de sono, as respostas dos pais, que inadvertidamente reforçam um comportamento de sono indesejável, e os traços de temperamento de cada criança. Uma boa higiene do sono inclui descontinuação de atividades estimulantes uma hora antes de se deitar. Também é importante diminuir a intensidade das luzes durante o período de "desligar". Televisão e videogames são especialmente estimulantes.

Existem poucas bases para o manejo farmacológico dos distúrbios do sono em crianças. Embora o papel da melatonina em crianças com desenvolvimento típico não esteja claro, crescem as evidências de que ela pode ser efetiva em crianças com enfraquecimentos visuais, deficiências de desenvolvimento e transtornos do espectro autista. Medicamentos como a clonitidina são, com frequência, utilizados para distúrbios do sono, especialmente em crianças com o TDAH e transtornos do espectro autista (TEA), mas ainda existem poucos estudos para corroborar seu uso.

Andersen IM et al: Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. J Child Neurol 2008;23(5):482–485.

Buscemi N,Witmans M:What is the role of melatonin in the management of sleep disorders in children? Paediatr Child Health 2006;11:517–519.

Chervin RD et al: Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. Pediatrics 2002;109:449 [PMID: 11875140].

Ferber R: *Solve Your Child's Sleep Problems.* Simon & Schuster Adult Publishing Group, 2006.

Grigg-Damberger M: Neurologic disorders masquerading as pediatric sleep problems. Pediatr Clin North Am 2004;51:89 [ISBN: 15008584].

Mindel JA, Owens JA: *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems.* Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Owens JA et al: The use of pharmacotherapy in the treatment of pediatric insomnia in primary care: Rational approaches. A consensus meeting summary. J Clin Sleep Med 2005;1:49 [PMID: 17561616].

Sheldon S, Ferber R: *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine.* Elsevier Saunders, 2005.

Rhode Island Hospital–sponsored web site on sleep and sleep disorders in children: http://www.kidzzzsleep.org

ATAQUES DE BIRRA E CRISES DE PERDA DO FÔLEGO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Respostas comportamentais ao estresse, frustração e perda de controle.
- Ataques de birra — a criança pode se jogar no chão, chutar, gritar ou agredir os outros.
- Perda do fôlego — a criança entrega-se a uma prolongada expiração de natureza reflexa e pode ficar pálida ou cianótica.
- Descartar doença orgânica subjacente em crianças com perda do fôlego (p. ex., anormalidades do SNC, síndrome de Rett, convulsões).

1. Ataques de birra

Ataques de birra são comuns entre as idades de 12 meses e 4 anos, ocorrendo aproximadamente uma vez por semana em 50-80% das crianças nesta faixa etária. A criança pode se jogar no chão,

chutar e gritar, bater nas pessoas ou em objetos no ambiente e prender a respiração. Estes comportamentos podem ser considerados normais, pois a criança busca obter autonomia e domínio sobre o ambiente. Eles são reflexo de imaturidade, pois a criança se esforça para realizar tarefas do desenvolvimento apropriadas para a idade e encontra dificuldades devido a habilidades motoras e linguísticas inadequadas, impulsividade ou restrições parentais. No lar, estes comportamentos podem ser incômodos; em público, eles são constrangedores.

Algumas crianças toleram bem a frustração, são capazes de perseverar nas tarefas e lidam facilmente com as dificuldades; outras têm mais dificuldade para lidar com experiências que estão além de seu nível de desenvolvimento. Os pais podem minimizar os ataques de birra se compreenderem o temperamento da criança e o que ela está tentando comunicar. Os pais também devem se comprometer a apoiar o impulso da criança de dominar seus sentimentos.

Manejo

Uma intervenção apropriada pode oferecer uma oportunidade de promover o crescimento da criança. Um ataque de birra é uma perda de controle por parte da criança, que pode ser um evento assustador e um golpe em sua autoimagem. Os pais e o médico precisam encarar esses comportamentos dentro do contexto de desenvolvimento da criança, e não de uma perspectiva negativa, antagônica, raivosa.

Várias sugestões podem ser oferecidas aos pais e médicos para ajudar a lidar com os ataques de birra:

1. Minimize a necessidade de dizer "não", preparando o ambiente de tal forma que menos restrições precisem ser impostas.
2. Use a distração quando a frustração aumenta; dirija a criança para outras atividades menos frustrantes; e gratifique uma resposta positiva.
3. Apresente opções que estejam dentro das capacidades da criança para que ela possa alcançar domínio e autonomia.
4. Trave somente batalhas que precisem ser vencidas, evitando aquelas que geram conflitos desnecessários.
5. Não abandone uma criança pré-escolar durante um ataque de birra. Mantenha-se próximo durante um episódio sem intervir. Uma criança pequena pode precisar ser contida. Pode-se pedir a uma criança maior que vá até o quarto dela. Ameaças não têm propósito e não devem ser usadas.
6. Não use palavras negativas quando uma crise estiver acontecendo. Em vez disso, assinale que a criança está descontrolada e elogie quando ela retomar o controle.
7. Nunca permita que uma criança se machuque ou machuque outras.
8. Não "guarde mágoa" depois que a crise tiver passado, mas não atenda às demandas da criança que levaram ao ataque de birra.
9. Procure manter um ambiente que ofereça um retorno positivo para o comportamento desejado. Não reaja com exagero a um comportamento indesejável, mas estabeleça limites sensatos e ofereça uma orientação responsável à criança.
10. Em torno de 5-20% das crianças pequenas sofrem crises de birra graves que são frequentes e destrutivas. Essas crises podem resultar de problema na interação genitor-criança, pouca habilidade dos pais, falta de fixação de limites e permissividade. Elas podem fazer parte de um transtorno comportamental ou do desenvolvimento mais amplo, ou podem surgir sob condições socioeconômicas adversas, em situações de depressão materna ou disfunção familiar, ou quando a criança está com problemas de saúde. O encaminhamento a um psicólogo ou psiquiatra é apropriado enquanto o pediatra continua apoiando e trabalhando com a família.

2. Crises de perda do fôlego

Se os ataques de birra podem ser frustrantes para os pais, as crises de perda do fôlego podem ser aterrorizantes. O nome para este comportamento pode ser inadequado, pois dá uma conotação de inspiração prolongada. A interrupção da respiração ocorre durante a expiração e é de natureza reflexa, e não volitiva. Trata-se de um evento paroxísmico que ocorre em 0,1% das crianças saudáveis, dos 6 meses aos 6 anos de idade. As crises geralmente iniciam durante o primeiro ano de vida, com frequência em resposta à raiva ou pequeno ferimento. A criança é provocada ou surpreendida, começa a chorar — brevemente ou por tempo considerável — e depois cai em silêncio na fase expiratória da respiração. Isso é seguido por uma mudança na cor da pele. As crises costumam ser descritas como pálidas (acianóticas) ou cianóticas, esta última geralmente associada à raiva, e a primeira, a um ferimento, tal como o provocado por uma queda. A crise pode se resolver espontaneamente, ou a criança pode perder a consciência. Em casos graves, a criança pode ficar manca e evoluir para opistótono, espasmos corporais e incontinência urinária. Em raros casos, uma crise evolui para uma parada cardíaca ou convulsão.

Manejo

Para a criança com crises frequentes, distúrbios subjacentes, como convulsões, hipotensão ortostática, apneia obstrutiva do sono, anormalidades do SNC, tumores, disautonomia familiar e síndrome de Rett, precisam ser considerados. Existe uma associação entre crises de perda do fôlego, pica e anemia ferropriva. Estas condições podem ser descartadas com base na anamnese, no exame físico e em estudos laboratoriais. Uma vez determinado que a criança é saudável, o foco do tratamento é comportamental. Os pais devem ser ensinados a lidar com as crises de uma maneira prática e monitorar a criança para identificar eventos inconvenientes. A realidade é que os pais não podem proteger completamente a criança de experiências perturbadoras e frustrantes e provavelmente nem devam fazê-lo. Assim como nas crises de birra, os pais precisam ajudar a criança a controlar suas próprias respostas à frustração. Eles precisam ter o cuidado de não serem muito permissivos e se submeterem a todos os caprichos da criança por medo de que ela tenha uma crise.

Caso ocorra perda de consciência, a criança deve ser colocada de lado para protegê-la de traumatismos à cabeça e aspiração. A manutenção de uma via respiratória desobstruída é essencial, mas a ressuscitação cardiopulmonar deve ser evitada.

Não existem medicamentos profiláticos. Atropina, 0,01 mg/kg, por via subcutânea, tem sido usada com algum benefício em crises acompanhadas de bradicardia ou parada cardíaca.

Breningstall GN: Breath holding spells. Pediatr Neurol 1996; 14:91 [PMID: 8703234].

DiMario FJ Jr: Breath-holding spells in childhood. Am J Dis Child 1992;146:125 [PMID: 1736640].

Greene RW: *The Explosive Child*. Quill, 2001.

Needleman R et al: Psychosocial correlates of severe temper tantrums. J Dev Behav Pediatr 1991;12:77.

Needleman R et al: Temper tantrums: When to worry. Contemp Pediatr 1989;6:12.

VIGILÂNCIA E TRIAGEM EM PUERICULTURA

A AAP recentemente publicou diretrizes para a vigilância e a triagem em consultas de puericultura. A vigilância é um procedimento para reconhecer crianças com risco de um distúrbio de desenvolvimento e envolve perguntar aos pais se eles têm preocupações quanto ao desenvolvimento de seu filho. A PEDS (Pediatric Evaluation of Developmental Status — Avaliação Pediátrica da Condição de Desenvolvimento) pode ser usada para este propósito. A triagem envolve o uso de um instrumento padronizado para esclarecer algum risco identificado. Uma avaliação seria feita por um especialista e envolveria uma avaliação mais definitiva do desenvolvimento de uma criança.

A vigilância deve ocorrer nas consultas de puericultura. A triagem do desenvolvimento deve ser realizada aos 9, 18 e 30 meses. Uma vez que uma consulta aos 30 meses não faz parte da programação normal de consultas de puericultura e pode não ter cobertura, a triagem pode ser realizada aos 24 meses. Recomenda-se que uma triagem específica para autismo seja feito aos 18 meses. Embora, nas diretrizes da APA, o exame específico para autismo seja recomendado somente para a consulta aos 18 meses, o Autism Workgroup da APA recomendou separadamente um segundo exame para autismo entre 24 e 30 meses para incluir crianças que não passaram pela triagem dos 18 meses. Como a idade média de regressão é 20 meses, algumas crianças podem não ser diagnosticadas em uma triagem única aos 18 meses. Os clínicos devem lembrar-se de que, se estiverem realizando uma triagem porque estão preocupados e a criança passar nela, devem, mesmo assim, marcar uma outra consulta de acompanhamento para breve, para garantir que um desenvolvimento apropriado ocorreu e que não existem mais preocupações.

Para implementar a triagem, é preciso planejar os tempos de aplicação dos exames durante as consultas, definir o processo de encaminhamento e criar folhetos antes de iniciá-lo. A triagem tem por objetivo otimizar o desenvolvimento da criança. Contudo, ela também demonstra para os pais o interesse dos seus cuidadores não apenas pelo bem-estar físico da criança, mas também por seu bom desenvolvimento e bem-estar psicossocial. Os pais de crianças que recebem uma avaliação do desenvolvimento expressam maior satisfação com seu médico.

O Sistema Interativo de Saúde e Desenvolvimento Infantil (CHADIS) é um sistema eletrônico que permite que pais e professores completem questionários antes das consultas. Ele permite o faturamento de 96.110 avaliações de triagens e consultas complexas, além de fornecer documentação de garantia de qualidade.

American Academy of Pediatrics: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. Pediatrics 2006;118:405 [PMID: 1681859].

Dietz C et al: Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14–15 months. II. Population screening with the Early Screening of Autism Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings. J Autism Dev Disord 2006;36:713 [PMID: 16644887].

Earls MF, Hay SS. Setting the stage for success: implementation of developmental and behavioral screening and surveillance in primary care practice—the North Carolina Assuring Better Child Health and Development (ABCD) Project. Pediatrics 2006;118(1):e183–e188.

Gupta VB et al: Identifying children with autism early? Pediatrics 2007;119:152 [PMID: 17200280].

Halfon N et al: Satisfaction with health care for young children. Pediatrics 2004;113:1926 [PMID: 15173468].

Luyster R et al: Early regression in social communication in autism spectrum disorders: A CPEA study. Dev Neuropsychol 2005;27:311 [PMID: 15843100].

Pinto-Martin JA et al: Developmental stages of developmental screening: Steps to implementation of a successful program.Am J Pub Health 2005;95:1928 [PMID: 16195523].

Reznick JS et al: A parent-report instrument for identifying oneyear-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: The first year inventory. J Autism Dev Disord 2007;37:1691 [PMID: 17180716].

Wiggins LD et al: The utility of the social communication questionnaire in screening for autism in children referred for early intervention. Focus on Autism and Developmental Disorders 2007;22(1): 33–38.

American Academy of Pediatrics: www.medicalhomeinfo.org/tools/Coding/Developmental%20Screening-Testing%20Coding%20Fact%20Sheet.doc

Child Health and Development Interactive System: www.CHADIS.COM

DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO

Os distúrbios do desenvolvimento incluem anormalidades em um ou vários aspectos do desenvolvimento, como habilidades verbais, motoras, visuoespaciais, de atenção e sociais. Estes problemas são diagnosticados comparando-se o nível de desempenho da criança com normas obtidas a partir da observação e testes de crianças da mesma idade. Os problemas com o desenvolvimento muitas vezes são notados pelos pais quando uma criança não alcança os marcos motores e linguísticos típicos. Os distúrbios do desenvolvimento também podem incluir dificuldades com o comportamento ou com a atenção. O TDAH é o distúrbio mais comum do desenvolvimento neurológico. Ele ocorre em 2-10% das crianças em idade escolar, podendo coexistir com outros problemas de aprendizagem e desenvolvimento. Distúrbios do desenvolvimento leves muitas vezes não são notados antes que a criança chegue à idade escolar.

Muitos fatores biológicos e psicossociais podem influenciar o desempenho de uma criança em testes de desenvolvimento.

Na avaliação de uma criança, é importante documentar fatores psicossociais adversos, como negligência ou pobreza, que podem influenciar negativamente o desenvolvimento. Muitos dos fatores biológicos que influenciam o desenvolvimento são genéticos e serão discutidos ao longo desta seção.

Avaliação

A avaliação do desenvolvimento neurológico deve ser enfocada em (1) definir o nível de desenvolvimento de uma criança em uma série de domínios, incluindo habilidades linguísticas, motoras, visuoespaciais, de atenção e sociais; (2) tentar determinar a etiologia dos atrasos de desenvolvimento; e (3) planejar um programa de tratamento. Estes objetivos são melhor alcançados por uma equipe multiprofissional que inclua o médico, um psicólogo, um fonoaudiólogo, um terapeuta ocupacional e um pedagogo. O psicólogo geralmente irá aplicar os testes de habilidade intelectual adequados para a idade da criança. Os especialistas motores e da linguagem também realizarão os testes clínicos para documentar deficits em suas áreas e organizar um programa de tratamento. O pedagogo geralmente aplica testes acadêmicos para crianças em idade escolar e planeja um programa de educação especial de apoio por meio da escola. O médico geralmente é o integrador das informações do grupo e deve obter uma história clínica e do desenvolvimento detalhado e conduzir os exames físicos e neurológicos.

Exame clínico e do neurodesenvolvimento

A anamnese deve se iniciar com a gravidez, o trabalho de parto e o nascimento, para identificar condições que poderiam comprometer a função do SNC da criança. O médico deve perguntar aos pais da criança sobre a exposição pré-natal a toxinas, medicamentos, álcool, drogas, fumo e infecções; doença materna crônica; complicações da gravidez ou do parto; e curso neonatal. Problemas como falha do crescimento, doenças crônicas, hospitalizações e abuso podem interferir significativamente no desenvolvimento normal. Doenças ou hospitalizações importantes devem ser abordadas. Problemas do SNC, como traumatismo, infecção ou encefalite, devem ser documentados. A presença de doenças metabólicas, como diabete ou fenilcetonúria, e exposição a toxinas ambientais, como chumbo, deve ser averiguada. Doenças crônicas como otite média crônica, hiper ou hipotireoidismo e insuficiência renal crônica podem interferir no desenvolvimento normal. A presença de tiques motores ou vocais, convulsões ou distúrbios do sono deve ser documentada. Além disso, os pais devem ser questionados sobre alguma regressão motora, cognitiva ou comportamental.

O médico deve avaliar e documentar o temperamento da criança, suas dificuldades de alimentação e os marcos do desenvolvimento subsequentes. As dificuldades da criança com ataques de birra, falta de atenção, impulsividade, hiperatividade ou agressividade devem ser registradas.

Uma história detalhada dos eventos relacionados à escola deve ser obtido, incluindo apoio prévio de educação especial, avaliação por meio da escola, história de repetição de série, dificuldades em áreas acadêmicas específicas, problemas com os colegas e as impressões do professor sobre as dificuldades da criança, principalmente as relacionadas a problemas de atenção, impulsividade ou hiperatividade. As informações fornecidas pelos professores podem ser valiosas e devem ser obtidas antes da avaliação.

O aspecto mais importante da história clínica talvez seja uma história familiar detalhada das virtudes e fraquezas de aprendizagem, problemas emocionais ou comportamentais, deficiências de aprendizagem, retardo mental ou transtornos psiquiátricos. As virtudes e fraquezas de aprendizagem, as dificuldades de temperamento ou os problemas de atenção dos pais podem ser transmitidos para a criança. Por exemplo, a dislexia (deficiências na capacidade de decodificação que resultam em dificuldades de leitura) muitas vezes é herdada.

O exame do neurodesenvolvimento deve incluir uma avaliação minuciosa de características de deformidade, como prega epicântica, tamanho da fissura das pálpebras, formato da depressão infranasal, orelhas baixas ou curvadas posteriormente, pinas auriculares proeminentes, dermatoglifos anormais (p. ex., prega palmar única), hiperextensibilidade das articulações, sindactilia, clinodactilia e outras características incomuns. Um exame físico e neurológico detalhado precisa ser realizado com ênfase tanto em achados neurológicos moles quanto duros. Sinais moles podem incluir descoordenação motora, que pode estar relacionada a problemas de caligrafia e atrasos acadêmicos na linguagem escrita ou em desenho. A capacidade de coordenação visual-motora pode ser avaliada pedindo-se à criança que escreva, copie desenhos ou desenhe uma pessoa.

Os parâmetros de crescimento da criança, incluindo altura, peso e perímetro cefálico, precisam ser avaliados, juntamente com a audição e a acuidade visual. Anormalidades dos nervos cranianos e problemas de coordenação oral-motora devem ser observadas. O examinador deve atentar para tiques motores ou vocais. Tanto habilidades motoras finas quanto gerais devem ser avaliadas. Dispraxia (dificuldades no planejamento motor ou na imitação de movimentos motores complexos) e distúrbios da coordenação motora fina são bastante comuns. Caminhar em *tandem* (i.e., com os dedos de um pé tocando o calcanhar do outro a cada passo), equilibrar-se em um dos pés e coordenar um salto muitas vezes pode revelar anormalidades surpreendentes. Tremores podem ser detectados observando-se uma criança empilhar blocos ou desenhar.

Os aspectos de desenvolvimento do exame podem incluir uma avaliação do processamento auditivo e da capacidade perceptual com tarefas simples, como instruções de duas a cinco partes, avaliar a direcionalidade direita e esquerda, memória para uma sequência de palavras ou de dígitos falados e compreensão de um parágrafo de nível apropriado. Ao avaliar as habilidades de linguagem expressiva, o examinador deve procurar dificuldades na recuperação, na formulação e na articulação de palavras e adequação de vocabulário. As habilidades de percepção visual podem ser avaliadas por tarefas de memória visual simples, quebra-cabeças ou montagem de objetos, avaliando-se a capacidade da criança em decodificar palavras ou organizar problemas de matemática. A integração e a coordenação visual-motora podem também ser avaliadas com caligrafia, cópia de desenhos e desenho de uma pessoa. Durante toda a avaliação, o médico deve atentar especialmente para a capacidade da criança de focar a atenção e se concentrar e para outros aspectos do comportamento, como a evidência de depressão ou ansiedade.

Questionários e listas de conferência adicionais — como o Child Behavior Checklist de Achenbach; escalas do TDAH, como a Parent/Teacher Rating Scale de Conners; e o Questionário de Swanson, Nolan e Pelham-IV, o qual inclui os critérios do DSM-IV-TR para TDAH — podem ser usados como auxílio nesta avaliação.

O encaminhamento da família a recursos comunitários é imprescindível, assim como um lar médico (descrito neste capítulo).

American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities: Care coordination in the medical home: Integrating health and related systems of care for children with special health care needs. Pediatrics 2005;116:1238 [PMID: 16264016].

Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee, American Academy of Pediatrics: The medical home. Pediatrics 2002;110:184 [PMID: 12093969].

Reynolds CR, Mayfield JW: Neuropsychological assessment in genetically linked neurodevelopmental disorders. In Goldstein S, Reynolds CR (editors): *Handbook of Developmental and Genetic Disorders in Children*. Guilford, 1999.

TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

O TDAH é um transtorno comum do neurodesenvolvimento, que pode acometer de 2-10% das crianças em idade escolar e pode persistir na adolescência e na idade adulta. Ele está associado a um trio de sintomas: impulsividade, desatenção e hiperatividade. O DSM-IV-TR descreve três subtipos de TDAH: hiperativo-impulsivo, desatento e misto; os subtipos mistos não costumam aparecer antes dos 7 anos de idade. Para ser classificado de acordo com um subtipo, a criança precisa apresentar seis ou mais dos sintomas listados no Quadro 2-5.

A maioria das crianças com TDAH possuem um tipo misto com sintomas de desatenção, bem como de hiperatividade e impulsividade. As meninas apresentam uma maior prevalência do subtipo desatento; os meninos, uma maior prevalência do subtipo hiperativo. Ainda que os sintomas se iniciem na segunda infância, eles podem diminuir entre as idades de 10 e 25 anos. A hiperatividade diminui mais rapidamente, e a impulsividade e desatenção muitas vezes persistem na adolescência e na idade adulta. O TDAH pode estar combinado com outras condições psiquiátricas, como um transtorno do humor em aproximadamente 20% dos pacientes, transtornos da conduta, em 20%, e transtorno desafiador de oposição, em até 40%. Até 25% das crianças com TDAH atendidas em uma clínica de encaminhamento possuem tiques ou síndrome de Tourette. Inversamente, bem acima de 50% dos portadores de síndrome de Tourette também possuem TDAH.

O TDAH possui um componente genético significativo. Vários genes candidatos foram identificados, embora existam fortes indícios de que o TDAH seja um transtorno que envolve múltiplos genes. O TDAH também está associado a diversos distúrbios genéticos ligados a distúrbios do desenvolvimento, incluindo síndrome do X frágil, síndrome de Williams, síndrome de Angelman, síndrome XXY (síndrome de Klinefelter) e síndrome de Turner. A síndrome alcoólica fetal (SAF) também está fortemente associada ao TDAH. Traumatismo do SNC, infecções do SNC, prematuridade e evolução neonatal difícil com dano cerebral também podem estar associadas a posterior TDAH. Problemas metabólicos, como hipertireoidismo, às vezes, podem causar TDAH. Essas causas orgânicas do TDAH deve ser consideradas na avaliação de toda criança que apresente problemas de atenção, hiperatividade ou impulsividade. Contudo, na maioria das crianças com TDAH, a causa permanece desconhecida.

Quadro 2-5 Subtipos do transtorno do deficit de atenção/hiperatividade

Subtipo	Sintomas[a]
Hiperativo-impulsivo	Irrequietação Dificuldade para permanecer sentado em aula Correr ou escalar excessivamente Dificuldade para praticar atividades tranquilas Conversar excessivamente e responder sem pensar antes que as perguntas tenham sido concluídas Dificuldade para esperar a vez Interromper e intrometer-se nos assuntos de outros
Desatento	Falha em atentar para detalhes Dificuldade para manter a intenção na tarefa Falha em ouvir quando abordado diretamente Falha em seguir instruções Dificuldade para organizar tarefas e atividades Relutância em envolver-se em tarefas Perder os utensílios necessários para tarefas ou atividades Distrair-se facilmente Esquecimento em atividades diárias

[a]A criança deve apresentar seis ou mais destes sintomas.
Adaptado, com permissão, da American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, 1994.

Manejo

O tratamento do TDAH varia conforme a complexidade do caso individual, incluindo comorbidez, com outros transtornos, como ansiedade e deficiências de aprendizagem. É importante orientar a família sobre os sintomas do TDAH e esclarecer que se trata de um distúrbio neurológico que a criança às vezes tem dificuldade para controlar. Técnicas de modificação do comportamento geralmente ajudam essas crianças e devem incluir estrutura com consistência nas rotinas diárias, reforço positivo sempre que possível e pausas durante comportamentos negativos. É importante tentar aumentar a autoestima da criança, porque complicações psicológicas são comuns no TDAH. Diversas intervenções educacionais podem ser úteis, incluindo assentos preferenciais em sala de aula, sistema de reforço positivo e estrutura compatíveis, repetição da informação quando necessário e uso de instrução que incorpore tanto modalidades visuais quanto auditivas. Como muitas crianças com TDAH têm dificuldades sociais significativas, o treinamento de habilidades sociais pode ajudar. Aconselhamento psicológico individual é benéfico

para atenuar a baixa autoestima, o comportamento de oposição e os problemas de conduta.

Um estudo do Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder — MTA avaliou 579 crianças com TDAH que foram aleatoriamente distribuídas entre quatro grupos de tratamento: manejo farmacológico de última geração, intervenção comportamental intensiva, combinação de manejo medicamentoso e comportamental e um grupo controle de tratamento comunitário. Este estudo constatou que as crianças tratadas com manejo farmacológico de última geração, o qual incluiu ajuste posológico cego e controlado por placebo, consultas mensais e questionários respondidos por pais e professores, obtiveram melhores resultados do que as crianças dos outros grupos. Todos os grupos melhoraram no decorrer do estudo, sendo que as que receberam manejo medicamentoso intensivo e terapia combinada se saíram melhor do que as que receberam somente intervenção comportamental ou manejo comunitário. O tratamento misto não se mostrou significativamente mais benéfico do que o manejo medicamentoso intensivo exclusivo para os sintomas centrais do TDAH. Entretanto, apenas o grupo de tratamento misto demonstrou uma melhora significativa em relação aos controles de outros sintomas como interação genitor-criança, agressividade e habilidades sociais.

Medicamentos estimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina) estão disponíveis em fórmulas de ação curta e prolongada. Uma fórmula de metilfenidato recentemente introduzida é liberada por via transdérmica. Um outro medicamento, a atomoxetina, mostrou-se eficaz em algumas crianças com TDAH como tratamento de segunda linha. Medicações alternativas para o tratamento do TDAH incluem clonidina ou guanfacina, que são agonistas α_2-adrenérgicos pré-sinápticos que diminuem os níveis de norepinefrina. Elas são particularmente úteis para indivíduos que são hiper-reativos a estímulos e podem diminuir tiques motores em portadores de síndrome de Tourette.

Qualquer que seja a medicação utilizada, é muito importante que o diagnóstico esteja correto e que a dosagem correta seja prescrita. Um estudo recente demonstrou que um dos principais fatores que contribuem para a falha do tratamento é a dosagem inadequada ou o não reconhecimento da presença de condições comórbidas, como deficiência de aprendizagem, transtornos de ansiedade e depressão.

De 70-90% das crianças com capacidade intelectual normal respondem bem a medicações estimulantes. Os estimulantes aumentam a neurotransmissão da dopamina e da norepinefrina, o que parece melhorar o controle de impulsos, a atenção e a hiperatividade. Os principais efeitos do metilfenidato e da dextroanfetamina incluem supressão do apetite e consequente perda de peso, além de distúrbios do sono. A atomoxetina é um inibidor seletivo do transportador pré-sináptico da norepinefrina, o que aumenta a norepinefrina e a dopamina, tendo um perfil de efeitos colaterais semelhante aos dos estimulantes, bem como aos efeitos colaterais associados aos antidepressivos. Os efeitos cardiovasculares de medicações estimulantes têm sido significativamente investigados durante os últimos dois anos. Não está claro se os estimulantes aumentam o risco de morte súbita em comparação com o risco na população em geral, especialmente em crianças sem nenhum risco subjacente. Antes de iniciar uma medicação estimulante, recomenda-se que os médicos obtenham uma história de síncope, palpitações, dor no peito e história familiar de morte súbita antes dos 30 anos que possa predispor uma criança à morte súbita. Alguns indivíduos experimentam aumento da ansiedade, especialmente com doses mais elevadas das medicações estimulantes. Os estimulantes podem exacerbar sintomas psicóticos. Eles também podem exacerbar tiques motores em 30% dos pacientes, mas em 10% os tiques podem melhorar.

Medicações estimulantes em apresentações de ação curta ou prolongada estão disponíveis. A dose inicial de metilfenidato pode ser de 5, 10, 15 ou 20 mg diários divididos em duas ou três vezes ao dia. O Adderall, um estimulante que combina quatro sais de dextro- e levoanfetamina, é uma medicação de ação mais prolongada, e geralmente uma única dose diária é suficiente. As doses iniciais podem ser de 5, 7,5, 10, 12,5 ou 15 mg, embora doses mais altas também possam ser utilizadas.

Fármacos alternativos para o tratamento de TDAH incluem clonidina ou guanfacina, que são agonistas α_2-adrenérgicos pré-sinápticos que diminuem os níveis de norepinefrina. Elas são particularmente úteis para indivíduos que são hiper-reativos a estímulos e podem diminuir tiques motores em portadores de síndrome de Tourette. Os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, também podem ser um tratamento efetivo para TDAH, mas os efeitos colaterais cardiovasculares em doses elevadas podem incluir arritmias graves. O antidepressivo bupropiona também pode ser usado para tratar os sintomas do TDAH, mas seu uso é contraindicado em pacientes com história de convulsões, pois ele diminui o limiar para convulsões. Verificou-se que a bupropiona também causa convulsões em indivíduos com anorexia ou bulimia. Ela é mais usada em adolescentes e adultos com TDAH do que em crianças com o transtorno.

American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001;108:1033 [PMID: 11581465].

Brown RT et al: American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Overview of the evidence. Pediatrics 2005;115:e749 [PMID: 15930203].

Elia J et al: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. N Engl J Med 1999;340:780 [PMID: 1007214].

Goldman LS et al: Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults. JAMA 1998;79:1100 [PMID: 9546570].

Jensen PS et al: Findings from the NIMS Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. J Develop Behav Pediatr 2001;22:60 [PMID: 11265923].

Krull KA: Evaluation and diagnosis of attention deficit hyperactivity disorders in children. In Rose BD (editor): *UpToDate*. UpToDate, 2005.

Krull KA: Treatment and prognosis of attention deficit hyperactivity disorders in children. In Rose BD (editor): *UpToDate*. UpToDate, 2005.

Reiff MI: *ADHD: A Compete Authoritative Guide*. American Academy of Pediatrics, 2004.

Attention Deficit Disorder Association: http://www.add.org

Children and Adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: http://www.chadd.org

Questions and Answers: Safety of Pills For Treating ADHD: http://www.aap.org/healthtopics/adhd.cfm

TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Três deficits centrais:
  - Deficiências qualitativas na comunicação.
  - Deficiências qualitativas na interação social recíproca.
  - Presença de padrões de comportamento, interesses e atividades estereotípicos, restritivos e repetitivos.

O autismo é um transtorno neurológico caracterizado por (1) deficits qualitativos na interação social recíproca; (2) deficits qualitativos na comunicação; e (3) padrões restritos de comportamento, interesses e atividades repetitivos e estereotipados. O autismo é atualmente incluído nos transtornos globais do desenvolvimento no DSM-IV junto com o transtorno de Asperger, distúrbio global do desenvolvimento sem outra especificação, transtorno desintegrativo da infância e síndrome de Rett. O transtorno de Asperger é caracterizado por deficiência na interação social e comportamentos de interesse restrito/repetitivos. Os portadores do transtorno de Asperger não apresentam atrasos significativos nas habilidades cognitivas, linguísticas ou de autoajuda. O distúrbio global do desenvolvimento sem outra especificação é caracterizado por dificuldade na interação social recíproca, juntamente com deficiência na capacidade de comunicação, ou comportamentos de interesse restrito ou repetitivos. As crianças com distúrbio global do desenvolvimento sem outra especificação não satisfazem plenamente os critérios para autismo. O transtorno desintegrativo da infância é caracterizado por desenvolvimento típico por ao menos dois anos seguido por uma regressão em ao menos duas das seguintes três áreas: interação social, comunicação e comportamento (caracterizado por comportamentos de interesse restrito ou repetitivos.) A síndrome de Rett é uma síndrome genética causada por uma mutação no cromossomo X que é caracterizada pela regressão nas habilidades no primeiro ano de vida. O Quadro 2-6 lista os critérios do DSM-IV-TR para diagnóstico de um transtorno do espectro autista.

Os transtornos do espectro autista são relativamente comuns, ocorrendo em aproximadamente uma em cada 150 crianças. Os homens têm maior representatividade, de 3-4:1, havendo relatos de até 9,5:1 (especialmente quando indivíduos de funcionamento superior são incluídos). Nenhuma etiologia conhecida pode ser identificada em 80-90% dos casos. Uma síndrome genética como a síndrome do X frágil ou duplicação do cromossomo 15q está presente em 10-20% dos casos. Existe um forte componente familiar. Os pais de uma criança com autismo de etiologia desconhecida têm uma chance de 2-9% de terem um segundo filho com autismo. A taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é alta e existe uma maior incidência de transtornos da fala, da linguagem, da leitura, da atenção e afetivos nos familiares de crianças com autismo.

Quadro 2-6 Critérios para diagnóstico de um transtorno do espectro autista

Deficit qualitativo na interação social (ao menos 2)
Deficit em comportamentos não verbais, como contato visual
Falha em desenvolver relações com pares
Ausência de desejo de compartilhar prazeres ou interesses
Ausência de reciprocidade social ou emocional
Deficit qualitativo na comunicação (ao menos 1)
Atraso ou ausência de linguagem falada
Se a fala estiver presente, falta de habilidade de iniciar ou manter conversação
Linguagem estereotipada e repetitiva/idiossincrática
Ausência de brincadeiras de faz-de-conta/sociais imitativas
Comportamento de interesses restritos/repetitivos (ao menos 1)
Preocupação com interesse restrito
Adesão inflexível a rotinas ou rituais não funcionais
Maneirismos motores estereotipados e repetitivos (abanar as mãos)
Preocupação persistente com partes de objetos

Reproduzido, com permissão, da American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, texto revisado. American Psychiatric Association, 2000.

Avaliação e manejo

O autismo não costuma ser diagnosticado antes dos 3-4 anos, quando os transtornos na interação social recíproca e na comunicação das crianças se tornam mais evidentes. Entretanto, dificuldades na comunicação e no comportamento podem muitas vezes ser reconhecidos nos primeiros 12-18 meses de vida. As características mais comuns durante o primeiro ano são a incapacidade de atender pelo próprio nome, de olhar as pessoas diretamente, de usar gestos e de desenvolver a fala. Mesmo que uma destas habilidades esteja presente, ela costuma ter menor frequência, ou ser irregular ou fugaz. Toda interação deveria ser uma oportunidade de envolver-se socialmente. Dividir o afeto ou o prazer é um precursor importante para a interação social. Aos 16 ou 18 meses, uma criança deve ter "atenção conjunta", a qual ocorre quando duas pessoas consideram a mesma coisa ao mesmo tempo. Isso geralmente ocorre mudando a direção do olhar, apontando, ou dizendo "veja". Com um ano de idade, as crianças devem ser capazes de apontar para terem suas necessidades atendidas ("Eu quero isso") e para mostrar ("Olhe isso") e devem fazê-lo regularmente. Aos 18 meses, uma criança deve ser capaz de seguir um ponto, imitar os outros e brincar de maneira funcional (usando os brinquedos do modo como foram feitos para serem usados, como fazer um carrinho andar, arremessar uma bola ou alimentar uma boneca). Interesses restritos e comportamentos repetitivos às vezes não aparecem antes dos 2 anos, mas geralmente estão presentes antes dos 2 anos.

Crescem as evidências de que um diagnóstico de transtorno do espectro autista pode ser feito confiavelmente aos 2 anos de idade e é estável ao longo do tempo. Como existem indícios de que uma intervenção precoce é especialmente importante para crianças com autismo, surgiu um grande interesse no desenvolvimento de um instrumento de triagem que pudesse ser usado em crianças bem pequenas. A Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) foi feita para avaliar crianças de 16-30 meses de idade (Figura 2-13). Trata-se de uma medida de relato dos pais com 23 perguntas de sim/não. Este teste ainda está sob estudo para determinar sua sensibilidade e especificidade, mas resultados preliminares indicam boa sensibilidade e

Instruções para uso

O M-CHAT é validado para triagem de crianças entre 16 e 30 meses de idade, para avaliar o risco de transtornos do espectro autista (TEA). O M-CHAT pode ser administrado e pontuado como parte de uma consulta de puericultura e também pode ser usado por especialistas ou outros profissionais para avaliar o risco de TEA. O objetivo básico do M-CHAT foi maximizar a sensibilidade, ou seja, detectar o máximo possível de casos de TEA. Portanto, existe uma alta taxa de falso-positivos, o que significa que nem todas as crianças cuja pontuação indica risco de TEA serão diagnosticadas com TEA. Para resolver isso, desenvolvemos uma entrevista de acompanhamento estruturada para uso em conjunção com o M-CHAT; ela está disponível nos dois *sites* citados a seguir. Os usuários devem estar cientes de que, mesmo com as perguntas de acompanhamento, um significativo número de crianças reprovadas no M-CHAT não serão diagnosticadas com TEA; entretanto, essas crianças estão em risco para outros distúrbios ou atrasos de desenvolvimento e, portanto, isso justifica uma avaliação para qualquer criança que não passe na triagem.

O M-CHAT pode ser pontuado em menos de dois minutos. As instruções para pontuação podem ser obtidas em **http://www2.gsu.edu/~wwwpsy/faculty/robins.htm** ou **www.firstsigns.org.** Também foi desenvolvido um gabarito, que está disponível nestes *sites*; quando impresso sobre uma transparência e sobreposto ao M-CHAT concluído, ele facilita a pontuação. Observe que pequenas diferenças entre impressoras podem fazer com que o gabarito de pontuação não se alinhe perfeitamente com o M-CHAT impresso.

As crianças que não passarem em mais de três itens no total ou em dois itens críticos (especialmente se estes escores permanecerem elevados após a entrevista de acompanhamento) devem ser encaminhadas para uma avaliação diagnóstica por um especialista treinado para avaliar TEA em crianças muito pequenas. Além disso, crianças para as quais existem preocupações com TEA por parte do médico, dos pais ou de outro profissional devem ser encaminhadas para avaliação, uma vez que é improvável que qualquer instrumento de triagem tenha 100% de sensibilidade.

M-CHAT

Responda às perguntas a seguir sobre o comportamento habitual de seu filho. Por favor, tente responder a todas as perguntas. Se o comportamento é raro (p. ex., você o observou uma ou duas vezes), por favor responda como se a criança não o tivesse.

1.	Seu filho gosta de ser balançado, balançado sobre o seu joelho, etc.?	Sim Não
2.	Seu filho se interessa por outras crianças?	Sim Não
3.	Seu filho gosta de subir nas coisas, como em escadas?	Sim Não
4.	Seu filho gosta de brincadeiras de se esconder?	Sim Não
5.	Seu filho alguma vez finge, por exemplo, que está falando no telefone ou cuidando de uma boneca ou simulando outras coisas?	Sim Não
6.	Seu filho usa o dedo indicador para apontar, para pedir alguma coisa?	Sim Não
7.	Seu filho usa o dedo indicador para apontar, para indicar seu interesse por alguma coisa?	Sim Não
8.	Seu filho pode brincar adequadamente com brinquedos pequenos (p. ex., carrinhos ou blocos) sem simplesmente colocá-los na boca, remexê-los ou deixá-los cair?	Sim Não
9.	Seu filho lhe traz objetos para mostrar-lhe alguma coisa?	Sim Não
10.	Seu filho olha você nos olhos por mais de um ou dois segundos?	Sim Não
11.	Seu filho parece supersensível a ruídos? (p. ex., tapando as orelhas)	Sim Não
12.	Seu filho sorri em resposta a seu rosto ou a seu sorriso?	Sim Não
13.	Seu filho imita você? (p. ex., se você faz uma careta, ele a imita?)	Sim Não
14.	Seu filho atende quando você o chama pelo nome?	Sim Não
15.	Quando você aponta para um brinquedo do outro lado do quarto, seu filho olha para ele?	Sim Não
16.	Seu filho caminha?	Sim Não
17.	Seu filho olha para as coisas que você está olhando?	Sim Não
18.	Seu filho faz movimentos incomuns com os dedos perto do rosto?	Sim Não
19.	Seu filho tenta atrair sua atenção para o que ele está fazendo?	Sim Não
20.	Você alguma vez já achou que seu filho era surdo?	Sim Não
21.	Seu filho compreende as coisas que as pessoas dizem?	Sim Não
22.	Seu filho às vezes fica olhando para o nada ou anda a esmo?	Sim Não
23.	Seu filho olha para você para ver sua reação quando ele está diante de algo desconhecido?	Sim Não

© 1999 Diana Robins, Deborah Fein, & Marianne Barton

▲ **Figura 2-13** Revisões e materiais relacionados ao M-CHAT podem ser baixados em www.mchatscreen.com. (Reproduzida, com permissão, de Diana Robins, Deborah Fein e Marianne Barton.)

especificidade. A especificidade é maior se os pais das crianças com resultado positivo no M-CHAT receberem um telefonema de acompanhamento pedindo exemplos específicos de itens falhos para confirmar a precisão. O M-CHAT também tem sido avaliado em grupos, tanto de alto quanto de baixo risco.

Recomendou-se uma triagem específica para autismo aos 18 meses. Uma segunda triagem específica para autismo foi recomendado dos 24 aos 30 meses. A segunda triagem foi recomendada porque alguns dos sintomas podem ser mais óbvios em uma criança maior e porque cerca de 15-30% das crianças com transtornos do espectro autista experimentam uma regressão ou estagnação das habilidades entre 12-24 meses. Uma triagem aos 18 meses deixaria passar muitas destas crianças.

Quando comportamentos que levantam preocupações para autismo são observados, a criança deve ser encaminhada a uma equipe de especialistas experientes na avaliação dos transtornos do espectro autista. A criança também deve ser encaminhada a um programa local de intervenção precoce e a um fonoaudiólogo para iniciar a terapia o mais breve possível. Todas as crianças com autismo devem ter uma avaliação audiológica formal. Exames laboratoriais, como análise cromossômica de alta resolução e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para duplicação de 15q, ou uma hibridização genômica comparativa com base em microarranjos (aCHG) e um DNA para síndrome do X frágil devem ser considerados. Triagem metabólica, nível de chumbo, estudos da tireoide e um teste da lâmpada de Wood para esclerose tuberosa também podem ser realizados se indicados por achados na anamnese e no exame físico. Estudos de neuroimagem não são rotineiramente indicados, mesmo na presença de macrocefalia, porque as crianças com autismo muitas vezes possuem cabeças relativamente grandes. Exames de neuroimagem devem ser feitos se microcefalia ou sinais neurológicos focais forem observados.

Aproximadamente 15-30% das crianças com autismo apresentam estagnação ou perda de habilidades (geralmente apenas habilidades linguísticas e sociais) entre 12 e 24 meses de idade. A perda geralmente é gradual. Ela pode ocorrer concomitantemente com desenvolvimento atípico e ser oscilante. Ela costuma ocorrer antes que a criança adquira um vocabulário de 10 palavras. Se uma criança apresenta regressão, ela deve ser encaminhada a um neurologista pediátrico. Um EEG durante uma noite deve ser cogitado quando existe história de regressão para descartar descargas epileptiformes durante o sono. Deve-se assinalar que as recomendações para tratamento de anormalidades no EEG ainda estão sendo debatidas. Exames metabólicos e de ressonância magnética do cérebro também devem ser considerados quando existe história de regressão.

Uma intervenção comportamental intensiva precoce para crianças com TEA é essencial. O National Research Council analisou a literatura disponível em 2001 e recomendou ingresso no tratamento assim que há suspeita de autismo; 25 h de intervenção por semana; treinamento e envolvimento dos pais no tratamento; avaliação constante, avaliação do programa e ajuste programático conforme o necessário; e intervenção focalizada na comunicação, na interação social e em habilidades de brincar que possam ser generalizadas em um ambiente naturalista. O uso funcional da linguagem leva a melhores resultados comportamentais e clínicos. Detecção precoce e intervenção precoce têm impacto positivo em crianças com TEAs. O National Research Council declara: "Um subgrupo considerável de crianças com transtornos do espectro autista são capazes de fazer um acentuado progresso durante o período em que recebem intervenção precoce intensiva, e quase todas as crianças com transtornos do espectro autista parecem apresentar algum benefício. Crianças com TEA que iniciam o tratamento antes dos 3 ou 3,5 anos de idade são as que mais progridem com a intervenção". Modelos de treinamento naturalista para crianças com autismo implantados antes dos 3 anos resultam em 90% das crianças com uso funcional da linguagem comparadas com 20% das que iniciam a intervenção depois dos 5 anos. Existem muitos modelos para este tipo de intervenção e muita variabilidade quanto ao que há disponível em diferentes partes do país. As famílias devem ser incentivadas a encontrar o modelo que melhor atenda às necessidades da criança e da família.

Um dos papéis do provedor de atenção primária é garantir que preocupações médicas, como distúrbios do sono, convulsões ou sintomas gastrintestinais, sejam resolvidas. Qualquer piora de comportamento em uma criança com autismo pode ser secundária a problemas clínicos não reconhecidos, como dor de um abscesso dentário ou esofagite. Um manejo psicofarmacológico é, com frequência, necessário para abordar problemas com atenção, hiperatividade, ansiedade, agressividade e outros comportamentos que têm um impacto significativo na função diária. Doenças associadas psiquiátricas são comuns e devem ser abordadas por um clínico geral ou por um especialista. O provedor de atenção primária também proporciona um lar médico para crianças com TEA. Isto exige coordenação da assistência médica.

Muitos tratamentos complementares e alternativos (CAM) para autismo foram propostos. Até 33% das famílias usam dietas especiais, e 54% usam suplementos para seu filho com TEA com base em dados da Interactive Autism Network. A revisão dos tratamentos alternativos elaborada pela Força Tarefa em Medicina Complementar e Alternativa da AAP e a Seção Provisória em Medicina Complementar, Holística e Integrativa é particularmente valiosa.

Autism and Developmental Disorders Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2002. MMWR Surveill Summ 2007;56:12 [PMID: 17287715].

Chavez B et al: Atypical Antipsychotics in children with pervasive developmental disorders. Paediatr Drugs 2007;9(4):249–266.

Chawarska K, Klin A, Volkmar F: *Autism Spectrum Disorders in Infants and Toddlers, Diagnosis, Assessment, and Treatment*. Guilford. 2008.

Dumont-Mathieu T, Fein D: Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) and other measures. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2005;11:253.

Gabriels RL, Hill DE (editors): *Growing Up with Autism: Working with School-Age Children and Adolescents*. Guildford, 2007.

Goldson E: Autism spectrum disorders: An overview. Adv Pediatr 2004;51:63–109 [PMID: 15366771].

Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities: Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2007; 120(5):1183–1215.

Kemper KJ, Vohra S, Walls R; Task Force on Complementary and Alternative Medicine; Provisional Section on Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: The use of complementary and alternative medicine in pediatrics. Pediatrics 2008;122;1374–1386

Landa RJ et al: Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry 2007;64:853 [PMID: 17606819].

Lord C, McGee JP (editors): *Educating Children with Autism*. National Academy of Sciences Press, 2001.

Luyster R et al: Early regression in social communication in autism spectrum disorders: A CPEA Study. *Dev Neuropsychol.* 2005;27:311–336.

Malone R et al: Advances in drug treatments for children and adolescents with autism and other pervasive developmental disorders. CNS Drugs 2005;19(11):923–934.

Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities: Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2007;120(5):1162–1182.

Schaefer GB,Mendelsohn NJ, Professional Practice and Guidelines Committee: Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. Genet Med 2008;10(4).

Volkman FR: *Autism and Pervasive Developmental Disorders,* 2nd ed. Cambridge University Press, 2007.

AAP Autism Tool Kit

Autism Speaks: http://www.autismspeaks.org

Division TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication-handicapped Children): http://teacch.com

FDA Center for Safety and Applied Nutrition: http://www.cfsan.fda.gov/%7Edms/ds-warn.html

First Signs (educational site on autism): http://firstsigns.org

Hanen Centre (information on family-focused early intervention programs): http://www.hanen.org

Interactive Autism Network (based at Johns Hopkins, families complete questionnaires online regarding their child with autism): https://www.ianexchange.org

Learn the Signs, Act Early (website with resources and free handouts for families): www.cdc.gov/actearly

MCHAT with Phone Follow-up (free download of the MCHAT available): http://www2.gsu.edu/~wwwpsy/faculty/robins.htm

The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) was established in 1998. NCCAM sponsors and conducts research using scientific methods and advanced technologies: http://nccam.nih.gov/

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL/RETARDO MENTAL

O campo das deficiências de desenvolvimento vem evoluindo e redefinindo os construtos de deficiência e deficiência intelectual e, com isso, usa novos termos para refletir esta evolução. O termo retardo foi inicialmente usado em um contexto educacional para descrever alunos educacionalmente comprometidos. De fato, durante o século XX, educadores e psicólogos se esforçaram para identificar as causas dos problemas enfrentados pelos alunos. É interessante que seus "diagnósticos diferenciais" incluíam etiologias biológicas, ambientais e emocionais pouco diferentes daquelas com as quais lidamos no século XXI. Na verdade, foi — e continua sendo — reconhecido que o termo retardo mental e termos mais antigos, como *idiotia*, *debilidade mental* e *deficiência mental*, são pejorativos, degradantes e desumanizadores.

Recentemente, surgiu uma reformulação do construto de deficiência que transfere o foco nas limitações no funcionamento intelectual e na habilidade adaptativa (um traço centrado na pessoa) para um foco no fenômeno humano com sua origem em fatores e contextos biológicos ou sociais. A visão atual é uma concepção socioecológica da deficiência que articula o papel da doença ou distúrbio na geração de prejuízos da estrutura e função, limitação nas atividades e restrição na participação em interações pessoais e ambientais. O termo *deficiência intelectual*, que é compatível com essa visão mais ampla, está sendo cada vez mais utilizado e reflete uma apreciação pela condição humana e potencial do indivíduo. Os critérios diagnósticos atualmente continuam os mesmos, mas o construto e o contexto mudaram.

Uma vez feitas estas observações, é importante reconhecer que atrasos significativos no desenvolvimento da linguagem, das habilidades motoras, da atenção, do raciocínio abstrato, das habilidades visuoespaciais e das realizações acadêmicas ou vocacionais estão associados à deficiência intelectual/retardo mental (DI/RM). Considera-se que deficits em testes padronizados do funcionamento cognitivo e adaptativo superiores a dois desvios-padrão abaixo da média para a população se situam na faixa de DI/RM (Quadro 2-7). O modo mais comum de relatar os resultados destes testes é pelo uso de um quociente de inteligência. O quociente de inteligência é um número derivado estatisticamente que reflete a relação da função cognitiva apropriada para a idade com o nível real de função cognitiva da criança. Uma série de instrumentos de medição padronizados aceitos, como a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição, podem ser usados para avaliar estas capacidades. Para receber um diagnóstico de DI/RM, uma criança precisa não apenas ter um quociente de inteligência inferior a 70, mas também apresentar habilidades adaptativas que estejam mais de dois desvios-padrão abaixo da média. A função adaptativa refere-se à capacidade da criança de funcionar em seu ambiente e pode ser aferida por entrevista com o genitor ou professor, registrada usando-se um instrumento como as Escalas Adaptativas do Comportamento de Vineland.

A prevalência de DI/RM é de aproximadamente 3% na população em geral, embora alguns estados americanos tenham relatado uma prevalência inferior a 2%. Níveis leves de DI/RM são mais comuns e possuem mais provavelmente uma causa sociocultural do que níveis mais graves. Pobreza, privação ou falta de exposição a um ambiente estimulante podem contribuir para atrasos de desenvolvimento e mau desempenho em testes padronizados. Além disso, problemas físicos, como perda auditiva, cegueira e traumatismo cerebral, podem acarretar atrasos

Quadro 2-7 Categorias de deficiência intelectual/retardo mental (DI/RM)

Faixa de DI/RM	Quociente de Inteligência (Q.I.)
DI/RM leve	50-69
DI/RM moderado	35-49
DI/RM grave	20-34
DI/RM profundo	< 20

Quadro 2-8 Causas de deficiência intelectual/retardo mental (DI/RM)

Causa	Porcentagem de Casos
Anomalias cromossômicas	4-28
Síndrome do X frágil	2-5
Condições monogenéticas	4-14
Anormalidades estruturais do SNC	7-17
Complicações da prematuridade	2-10
Causas ambientais ou teratogênicas	5-13
DI/RM "cultural-familiar"	3-12
Causas metabólicas ou endócrinas	1-15
Desconhecidas	30-50

SNC, sistema nervoso central
Adaptada de Curry Cj et al.: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *AM J Med Genet* 1997; 72:468.

de desenvolvimento e baixa pontuação em testes do quociente de inteligência. Grandes avanços na identificação das causas genéticas de DI/RM foram feitos desde a década de 1990 em razão do Projeto do Genoma Humano. Mais de 750 distúrbios genéticos foram associados a DI/RM, e mais de 200 destes distúrbios são transmitidos pelo cromossomo X sozinho. Em aproximadamente 60% dos casos, a causa de retardo mental pode ser identificada. O Quadro 2-8 resume os resultados de vários estudos que investigaram as causas do retardo mental.

Avaliação

Crianças que apresentam atrasos de desenvolvimento devem ser avaliadas por uma equipe de profissionais, como descrito no início desta seção. Para crianças de até 3,5 anos de idade, as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, segunda edição, é um teste do desenvolvimento bem padronizado. Para crianças de mais de 3 anos, testes cognitivos padronizados, como a Escala Wechsler de Inteligência para Pré-escola e Primário–Revisada; a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição; o Stanford-Binet IV; ou a Bateria Kaufman de Avaliação para Crianças, devem ser aplicados para avaliar a função cognitiva sobre uma ampla faixa de habilidades, incluindo escalas verbais e não verbais. Para o paciente não verbal, uma escala como a Leiter-R avaliará habilidades que não envolvem linguagem.

Uma avaliação psicológica completa em crianças em idade escolar deve incluir uma avaliação emocional se houver suspeita de problemas psiquiátricos ou emocionais. Estes problemas são comuns em crianças com atrasos de desenvolvimento ou DI/RM. Um teste auditivo e uma triagem da visão ou avaliação oftalmológica são importantes para determinar se a audição e visão são normais.

Testes diagnósticos devem ser realizados em um esforço para encontrar a causa da DI/RM. Como anomalias cromossômicas ocorrem em 4-28% dos pacientes com DI/RM, exames citogenéticos são importantes em casos sem uma causa conhecida. Uma equipe de consenso recomendou um cariótipo de alta resolução, de modo que pequenas deleções ou duplicações possam ser visualizadas. Além disso, técnicas de FISH estão disponíveis. Essas técnicas usam uma sonda de DNA fluorescente que é hibridizada a uma região do DNA onde há suspeita de deleção ou duplicação. Síndromes de microdeleção — como a síndrome de Prader-Willi ou a síndrome de Angelman, causadas por uma deleção em 15q; síndrome velocardiofacial, causada por uma deleção em 22q; síndrome de Smith-Magenis, causada por uma deleção em 17p; e síndrome de Williams, causada por uma deleção em 7p — podem ser avaliadas com técnicas FISH. Às vezes, a deleção é tão pequena que ela pode não ser visualizada em microscópio mesmo com técnicas citogenéticas de alta resolução. Se características clínicas compatíveis com alguma das síndromes de microdeleção estiverem presentes, exames de FISH devem ser solicitados para procurar uma pequena deleção em uma região específica. Além disso, duplicações também podem estar presentes. Por exemplo, duplicação em 15q foi associada a distúrbio global do desenvolvimento ou transtornos do espectro autista e a DI/RM. Esta duplicação pode ser identificada por testes de FISH.

Anormalidades estruturais do cérebro podem ocorrer em muitos indivíduos com DI/RM. A ressonância magnética (RM) é superior à tomografia computadorizada (TC) na identificação de anormalidades estruturais e de mielinização. A TC é a técnica de escolha na avaliação de calcificações intracranianas, como as que são vistas em infecções congênitas ou na esclerose tuberosa. O valor dos exames de TC e de RM em uma criança com uma cabeça de tamanho normal e sem sinais neurológicos focais não está claro, e eles não são rotineiramente realizados. Exames de neuroimagem são importantes em pacientes com microcefalia, macrocefalia, convulsões, perda de habilidades psicomotoras ou sinais neurológicos específicos, como espasticidade, distonia, ataxia ou reflexos anormais. Estudos de neuroimagem não são rotineiramente realizados em crianças com conhecidos distúrbios genéticos, como síndrome de Down e síndrome do X frágil, ou com síndromes de microdeleção, porque as anormalidades do SNC foram bem descritas e a documentação das anormalidades geralmente não altera o manejo.

A triagem metabólica tem um rendimento relativamente baixo (0-5%) em crianças que apresentam atraso de desenvolvimento ou DI/RM. Muitos pacientes com distúrbios metabólicos, como hipotireoidismo, fenilcetonúria e galactosemia, são identificados mediante triagem neonatal. A maioria dos pacientes com problemas metabólicos apresentarão indicações específicas para testes mais focalizados, como falha no desenvolvimento, doenças recorrentes inexplicáveis, estagnação ou perda de habilidades de desenvolvimento, traços faciais grosseiros, cataratas, coma recorrente, diferenciação sexual anormal, aracnodactilia, hepatoesplenomegalia, surdez, anormalidades estruturais dos pelos, alterações no tônus muscular e anormalidades da pele. Investigações da função tireóidea devem ser realizadas em qualquer paciente que tenha uma tireoide visivelmente anormal ou apresente características clínicas associadas a hipotireoidismo. Triagem para aminoácidos séricos, ácidos orgânicos urinários e mucopolissacarídeos devem ser cogitados em crianças com atrasos de desenvolvimento e um histórico sugestivo. Achados laboratoriais preliminares, como acidose láctica, hiperuricemia,

hiperamonemia ou baixo ou alto nível de colesterol, requerem exames metabólicos adicionais.

O acompanhamento sequencial de pacientes é importante, pois o fenótipo físico e comportamental muda com o passar do tempo, e os testes diagnósticos se aperfeiçoam. Embora testes citogenéticos possam ter sido negativos 10 anos antes, avanços nas técnicas de alta resolução, técnicas FISH e testes de DNA do X frágil podem hoje revelar uma anormalidade que não foi identificada anteriormente. Uma abordagem passo a passo nos testes diagnósticos pode também ser mais econômica, de modo que o teste com maior probabilidade de ser positivo é realizado primeiro.

Manejo

Uma vez feito o diagnóstico de DI/RM, o tratamento deve incluir uma combinação de terapias individuais, como terapia da linguagem e da fala, terapia ocupacional ou fisioterapia, educação especial de apoio, terapia comportamental ou aconselhamento e intervenção médica, a qual pode incluir psicofarmacologia. Para ilustrar como estas intervenções funcionam juntas, dois distúrbios são descritos detalhadamente na próxima seção.

Burack JA et al (editors): Handbook of Mental Retardation and Development. Cambridge University Press, 1999.

Curry CJ et al: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. Am J Med Genet 1997;72:468 [PMID: 9375733].

Hagerman RJ: Neurodevelopmental Disorders: Diagnosis and Treatment. Oxford University Press, 1999.

Schalock RL et al: The renaming of mental retardation:Understanding the change to the term intellectual disability. Intellect Dev Disab 2007;45:116 [PMID: 17428134].

Smith JD, Smallwood G: From whence came mental retardation? Asking why while saying goodbye. Intellect Dev Disab 2007;45:132 [PMID: 17428137].

The Arc of the United States (grassroots advocacy organization for people with disabilities): http://www.thearc.org

FORMAS ESPECÍFICAS DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E QUESTÕES TERAPÊUTICAS ASSOCIADAS

1. Síndrome do X frágil

A causa herdada mais comum de DI/RM é a síndrome do X frágil, que é causada por uma expansão dos nucleotídeos (repetição da sequência CGG) dentro do gene de retardo mental do X frágil I (*FMR1*). Indivíduos com DI/RM de origem desconhecida devem fazer testes de DNA do *FMR1* para verificar se eles possuem uma expansão repetida da CGG que cause uma disfunção desse gene. A sequência CGG no *FMR1* na população normal inclui de 5-50 repetições. Portadores de pré-mutação possuem de 54-200 repetições e têm sido considerados não afetados. Entretanto, crescem as evidências para um fenótipo específico nestes indivíduos. Mulheres com a pré-mutação têm maior incidência de falência ovariana prematura, ansiedade e deformidades faciais leves. Os homens com a pré-mutação estão em risco de desenvolver a síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil (FXTAS). Os indivíduos com a pré-mutação possuem níveis normais da proteína FMR1, mas níveis aumentados de RNAm. Deve-se assinalar que mulheres aparentemente não afetadas podem transmitir a expansão da repetição do CGG para a geração seguinte. Aproximadamente uma em cada 250 mulheres e um em cada 700 homens na população em geral são portadores da pré-mutação. Quando uma pré-mutação de mais de 90 repetições é repassada por uma mulher para sua prole, ela irá se expandir para uma mutação plena (mais de 200 repetições) 100% do tempo, o que geralmente causa DI/RM ou deficiências de aprendizagem. A mutação plena está associada à metilação do gene, o que desativa a transcrição, resultando em uma deficiência no produto da proteína FMR1. Estas deficiências resultam em DI/RM ou problemas de aprendizagem e emocionais significativos.

A síndrome do X frágil inclui uma ampla variação de sintomas. Os pacientes podem apresentar timidez, ansiedade social e problemas de aprendizagem, ou eles podem apresentar DI/RM. As meninas geralmente são menos afetadas pela síndrome porque possuem um segundo cromossomo X que está produzindo a proteína FMR1. Aproximadamente 70% das meninas com a mutação plena tem deficits cognitivos além de problemas emocionais, como labilidade emocional, TDAH, ansiedade e timidez. Aproximadamente 85% dos homens com a síndrome têm DI/RM e características semelhantes às do autismo, como fraco contato visual, abanar as mãos, morder as mãos e defensividade tátil. Cerca de 20% dos homens com X frágil satisfazem os critérios para autismo.

As crianças com síndrome do X frágil geralmente apresentam atrasos cognitivos e da linguagem, hiperatividade e comportamento difícil na segunda infância. Ainda que orelhas proeminentes e articulações hiperextensíveis dos dedos sejam comuns, aproximadamente 30% das crianças com a síndrome podem não possuir estas características. O diagnóstico deve ser suspeitado exclusivamente em razão de problemas comportamentais e atrasos de desenvolvimento. À medida que alcançam a puberdade, os meninos desenvolvem macro-orquidismo com uma média de volume adulto de 50 mL, ou o dobro do volume normal. O rosto da criança pode tornar-se mais comprido durante a puberdade.

Manejo

Diversas terapias são úteis para indivíduos com síndrome do X frágil. A terapia da fala e da linguagem pode diminuir a hipersensibilidade oral, aperfeiçoar a articulação, aumentar a produção e compreensão verbal e estimular as habilidades de raciocínio abstrato. Uma vez que aproximadamente 10% dos meninos com a síndrome serão não verbais aos 5 anos, o uso de técnicas de comunicação aumentativa — como cantar; o uso de figuras para representar alimentos, brinquedos e atividades; ou o uso de computadores que podem ser programados para comunicação — é útil. Ataques de birra e hipervigilância para estímulos, juntamente com hiperatividade, são comuns. Terapia ocupacional pode ajudar a acalmar a hipervigilância para estímulos e aperfeiçoar a coordenação motora geral e fina e o planejamento

motor da criança. Se os problemas comportamentais forem graves, pode ser útil envolver um psicólogo comportamental que enfatize reforço positivo, pausas, consistência na rotina e uso de modalidades, tanto auditivas quanto visuais, como uma tabela de horários com figuras, para ajudar nas transições e novas situações.

A psicofarmacologia também pode ser útil para tratar TDAH, agressividade, ansiedade ou instabilidade de humor grave. Clonidina ou guanfacina podem ser úteis em doses baixas, iniciando-se no período pré-escolar para tratar hipervigilância, ataques de birra ou hiperatividade grave. Medicações estimulantes, como metilfenidato e dextroanfetamina, geralmente são benéficas aos 5 anos e, às vezes, em idade mais precoce. Doses relativamente baixas são empregadas (p. ex., 0,2-0,3 mg/kg por dose de metilfenidato) porque a irritabilidade é, muitas vezes, um problema com doses mais altas.

A ansiedade também pode ser um problema significativo para meninos com a síndrome do X frágil, e o uso de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, costuma ser útil. Os ISRSs também podem diminuir a agressividade ou a instabilidade de humor, embora em cerca de 25% dos casos possa ocorrer um aumento da agitação ou até hipomania. O uso de buspirona, um agente serotoninérgico mais limitado, também pode ser útil para ansiedade, principalmente se o paciente é intolerante aos ISRSs. Timidez e ansiedade sociais aliadas a TDAH leve são comuns em meninas que têm síndrome do X frágil. A ansiedade social às vezes é tão grave que um mutismo seletivo (recusa a falar em alguns ambientes, especialmente a escola) é observado em meninas que possuem a mutação plena. O tratamento para mutismo seletivo pode incluir ISRS, terapia da linguagem e aconselhamento psicológico.

A agressividade pode tornar-se um problema significativo na infância ou adolescência para meninos com a síndrome do X frágil. O aconselhamento psicológico pode, com frequência, ser útil, ainda que medicação possa ser necessária. Estimulantes, clonidina e ISRS podem diminuir a agressividade, mas às vezes um antipsicótico atípico pode ser necessário. Estudos clínicos em adultos e adolescentes com síndrome do X frágil para avaliar antagonistas do receptor metabotrópico de glutamato 5 foram iniciados e apresentaram resultados promissores em modelos de ratos da síndrome do X frágil.

Um componente importante do tratamento é o aconselhamento genético. Os pais devem consultar um conselheiro genético após estabelecido o diagnóstico da síndrome do X frágil, porque existe um grande risco de que outros membros da família sejam portadores ou possam ser afetados pela síndrome. Uma história familiar detalhada é essencial. Portadores do sexo feminino possuem um risco de 50% de terem a mutação do X frágil. Os portadores do sexo masculino têm risco de desenvolver FXTAS, uma doença degenerativa, ao envelhecerem.

Também é útil ligar uma família recentemente diagnosticada com um grupo de apoio para pais. Nos EUA, materiais educativos e informações de apoio podem ser obtidos por telefone junto à National Fragile X Foundation (1-800-688-8765).*

Hagerman RJ et al: Advances in the treatment of fragile X syndrome. Pediatrics 2009;123(1):378–390.

Fragile X Research Foundation: http://www.fraxa.org

National Fragile X Foundation: http://www.FragileX.org

2. Transtornos do espectro alcoólico fetal

A exposição pré-natal ao álcool está associada a um amplo espectro de problemas de desenvolvimento, desde deficiências de aprendizagem até deficiência intelectual grave. Transtornos do espectro alcoólico fetal (TEAF) é uma denominação geral que descreve o conjunto de efeitos que podem resultar da exposição ao álcool no período pré-natal. Em 1996, o Institute of Medicine definiu as categorias diagnósticas em indivíduos com documentada exposição alcoólica pré-natal, como segue:

A. Síndrome alcoólica fetal

A síndrome alcoólica fetal (SAF) refere-se à plena síndrome associada à exposição alcoólica pré-natal. O diagnóstico de SAF requer a presença de um padrão característico de anormalidades faciais (fissuras palpebrais curtas, lábio superior mais fino e depressão infranasal indistinta ou lisa, para os quais existem medidas de referência), deficiência do crescimento e evidência de dano ao SNC e de anormalidades do desenvolvimento neurológico. Este diagnóstico pode ser feito com ou sem confirmação do uso materno de álcool no período pré-natal.

B. Síndrome alcoólica fetal parcial

O diagnóstico de SAF parcial requer a presença de ao menos duas das anomalias faciais, além de pelo menos um dos seguintes: retardo do crescimento, anormalidades do desenvolvimento do SNC ou anormalidades comportamentais ou cognitivas que sejam incompatíveis com o nível de desenvolvimento da criança e não possam ser explicadas pela história familiar ou pelo ambiente. O diagnóstico pode ser feito sem confirmação do uso pré-natal materno de álcool, embora isso possa ser difícil devido às anomalias faciais sutis e à ausência de retardo do crescimento em muitas destas crianças.

C. Distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool

O distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool não requer a presença de características faciais dismórficas, porém exige a presença de anormalidades do neurodesenvolvimento ou evidência de um padrão de anormalidades comportamentais ou cognitivas. Essas anormalidades podem incluir deficiências de aprendizagem; fraco controle de impulsos; e problemas na memória, atenção e julgamento. Estas características devem ser incompatíveis com o nível de desenvolvimento da criança e não poderem ser explicadas pela história familiar ou pelo ambiente. Este diagnóstico requer confirmação de exposição alcoólica pré-natal.

D. Defeitos congênitos relacionados ao álcool

O diagnóstico de defeitos congênitos relacionados ao álcool requer história de exposição pré-natal ao álcool, ao menos duas

* N. de R.T. No Brasil, a Fundação Brasileira da Síndrome do X Frágil disponibiliza informações em www.xfragil.com.br/consultas.html.

características faciais típicas e presença de uma ou mais anomalias congênitas, incluindo malformações e displasias nas áreas cardíaca, esquelética, ocular ou auditiva (i.e., perda auditiva neurossensorial) ou duas ou mais anomalias menores (i.e., unhas hipoplásticas, clinodactilia).

Dados sobre humanos e animais apoiam estas categorias diagnósticas. A prevalência de SAF, de SAF parcial e de distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado ao álcool combinados é de aproximadamente 1 para 100 na população em geral. Estes são problemas comuns. Assim, o médico deve sempre indagar sobre consumo de álcool (e outras drogas) durante a gravidez. Isso é especialmente necessário ao avaliar uma criança que apresenta atrasos de desenvolvimento. A quantidade exata de consumo de álcool que acarreta teratogênese continua incerta.

Avaliação e manejo

É essencial que a avaliação de uma criança com TEAF, ou com suspeita de TEAF, seja feita por uma equipe multiprofissional. A avaliação deve incluir um exame do crescimento, as características faciais e outras deformidades, as habilidades do desenvolvimento ou cognitivas, a função comportamental e documentação de exposição pré-natal a álcool.

Os indivíduos com TEAF tipicamente têm significativa dificuldade com tarefas cognitivas complexas e com a função executiva (planejamento, mudança do conjunto conceitual, mudança do conjunto afetivo, inibição de resposta e fluência). Eles processam as informações lentamente. Podem sair-se bem em tarefas simples, mas têm dificuldade com tarefas mais complexas. Eles têm dificuldade com atenção e memória de curto prazo. Também estão em risco de dificuldades sociais e transtornos do humor. Avaliações funcionais em sala de aula podem ser um componente muito útil de uma avaliação completa. A estruturação é muito importante para indivíduos com TEAF. Os tipos de estrutura que podem ser úteis compreendem estrutura visual (código de cor em cada área de conteúdo), estrutura ambiental (manter a área de trabalho livre, evitando enfeites) e estrutura nas tarefas (início, meio e fim claros). Uma intervenção psicofarmacológica pode ser necessária para lidar com questões como atenção e humor.

American Academy of Pediatrics, Committee on Substance Abuse and Committee on Child with Disabilities: Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. Pediatrics 2000;106:358 [PIMD: 10920168].

Astley SJ: Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal alcohol spectrum disorders. Pediatrics 2006;118:1532–1545.

Centers for Disease Control and Protection: Surveillance for fetal alcohol syndrome using multiple sources—Atlanta, Georgia, 1981–1989. MMWR 1997;46:1118–1120.

Hoyme HE et al: A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: Clarification of the 1996 institute of medicine criteria. Pediatrics 2005;115:39–47.

Kalberg WO, Buckley D: FASD: What types of intervention and rehabilitation are useful? Neurosci Biobehav Rev 2007; 31:278–285.

Kodituwakku PW: Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: A review. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:192–201.

Manning MA, Eugene Hoyme H: Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:230–238.

Paley B. Intervention for individuals with fetal alcohol spectrum disorders: Treatment approaches and case management. Dev Disabil Res Rev 2009:15:258–267.

Streissguth AP: *Fetal Alcohol Syndrome: A Guide for Families and Communities*. Brookes/Cole, 1997.

Center for Disease Control (fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. July 2004): http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/FAS_guidelines_accessible.pdf

National Organization on Fetal Alcohol Syndrome: http://www.nofas.org

REFERÊNCIAS

Recursos impressos

Levine MD, Carey WB, Crocker AC (editors): *Developmental-Behavioral Pediatrics*, 3rd ed. WB Saunders, 1999.

Parker S, Zuckerman B (editors): *Behavioral and Developmental Pediatrics: A Handbook for Primary Care*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Wolraich ML et al: *Developmental-Behavioral Pediatrics: Evidence and Practice*. Mosby Elsevier, 2008.

Wolraich ML (editor): *Disorders of Development and Learning: A Practical Guide to Assessment and Management*, 3rd ed. BC Decker, 2003.

Recursos *on-line*

The Arc of the United States (grassroots advocacy organization for people with disabilities): http://www.thearc.org

American with Disabilities Act Information: National Access for Public Schools Project: http://www.adaptenv.org

Family Voices (web site devoted to children and youth with special health care needs): http://www.familyvoices.org

The Hanen Centre (information on family-focused early intervention programs): http://www.hanen.org

National Association of Developmental Disabilities Councils: http://www.naddc.org

National Dissemination Center for Children with Disabilities: http://www.nichcy.org

Parent Training and Information Centers: Alliance Coordinating Office: http://www.taalliance.org

Title V Program Information: Institute for Child Health Policy: http://www.ichp.edu

3 Adolescência

Amy E. Sass, MD, MPH
David W. Kaplan MD, MPH

A adolescência é um período de rápido desenvolvimento físico, emocional, cognitivo e social. Geralmente ela se inicia aos 11-12 anos e termina entre 18-21 anos. A maioria dos adolescentes completa a puberdade entre 16-18 anos; na sociedade ocidental, entretanto, por razões educacionais e culturais, o período adolescente é prolongado, para permitir um desenvolvimento psicossocial adicional antes que o indivíduo assuma a condição de adulto. A passagem da infância para a idade adulta, sob o ponto de vista do desenvolvimento, inclui as seguintes etapas: (1) completar a puberdade e o crescimento somático; (2) desenvolver-se social, emocional e cognitivamente, passando do pensamento concreto para o abstrato; (3) estabelecer uma identidade independente e separar-se da família; e (4) preparar-se para uma carreira ou vocação.

DEMOGRAFIA

Nos EUA, em 2008, havia 21,5 milhões de adolescentes entre 15 e 19 anos e 21 milhões entre 20-24 anos. Adolescentes e jovens adultos (de 15-24 anos) constituem 14% da população estadunidense. Entre 1990 e 2006, a população de 10-24 anos aumentou de 40,1 para 63,3 milhões. Prevê-se que a proporção de adolescentes de minorias raciais e étnicas irá aumentar nas próximas décadas. Projeta-se que, em 2040, a porcentagem de brancos não hispânicos cairá abaixo de 50%. Os hispânicos estão se tornando o segundo grupo racial e étnico mais populoso.

DADOS DE MORTALIDADE

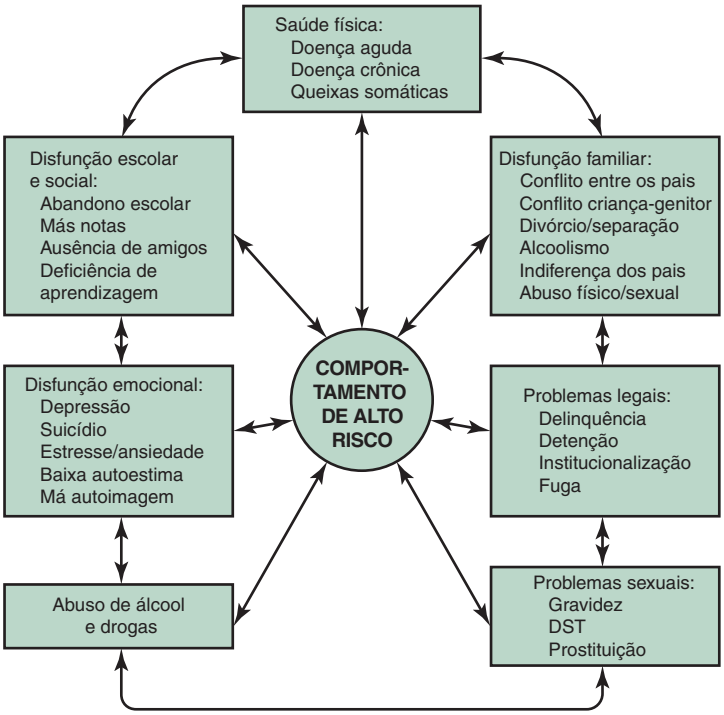
Na adolescência, fatores culturais e ambientais, mais que os fatores orgânicos, representam as maiores ameaças à vida. As três principais causas de morte em adolescentes de 15-19 anos em 2006 foram lesão corporal acidental (48,5%), homicídio (16,7%) e suicídio (11,3%). Essas três causas de morte violenta foram responsáveis por 76,5% de todas as mortes de adolescentes. Embora as mortes em acidentes de automóvel tenham diminuído na década passada, o uso de álcool continua como a causa subjacente da maioria das mortes de adolescentes em veículos automotores. Quase dois terços das mortes em veículos automotores envolvendo motoristas jovens alcoolizados ocorrem nos fins de semana, e 70% ocorrem entre 20 h e 4 h da manhã. Entre 1991 e 2007, a porcentagem de estudantes do ensino médio que declararam beber e dirigir caiu de 16,7% para 10,5%.

DADOS DE MORBIDADE

Mudanças demográficas e econômicas na família americana tiveram um efeito profundo em crianças e adolescentes. Entre 1960 e 1990, o número de crianças envolvidas em divórcios aumentou de 460.000 para 1,1 milhão por ano. A porcentagem de crianças e adolescentes que vivem em lares com pai e mãe diminuiu significativamente de 79% em 1980 para 64,9% em 2006 (variação: 80,2%, em asiáticos, a 49,9%, para negros). Depois de atingir o máximo em 22%, em 1992, a porcentagem de crianças que vivem em famílias cuja renda estava abaixo da linha de pobreza oficial caiu durante o final da década de 1990 para 17%. A taxa de pobreza varia significativamente conforme a raça e estrutura familiar. Em 2005, 34% das crianças negras e 28% das crianças hispânicas viviam em famílias com rendas abaixo da linha de pobreza oficial. Em 2005, 43% das crianças que viviam em famílias de pais solteiros eram pobres, comparado com 9% das crianças que viviam em famílias de pais casados.

As principais causas de morbidade durante a adolescência são psicossociais e, com frequência, estão correlacionadas com pobreza: gravidez indesejada, doença sexualmente transmissível (DST), abuso de substâncias, tabagismo, abandono da escola, depressão, fuga de casa, violência física e delinquência juvenil. O comportamento de risco em uma área frequentemente está associado a problemas em outra (Figura 3-1). Por exemplo, adolescentes que vivem em uma família disfuncional (p. ex, alcoolismo, abuso físico ou sexual) são muito mais propensos à depressão do que outros adolescentes). Um adolescente deprimido está em maior risco de abuso de álcool e drogas, insucesso acadêmico, atividade sexual inadequada, DSTs, gravidez e suicídio.

A identificação precoce do adolescente em risco para estes problemas é importante na prevenção de complicações imediatas e morbidades futuras associadas. Os indicadores precoces de problemas relacionados à depressão incluem



▲ **Figura 3-1** Inter-relação dos comportamentos adolescentes de alto risco.

1. Declínio no desempenho escolar
2. Absenteísmo escolar
3. Queixas psicossomáticas frequentes ou persistentes
4. Mudanças nos hábitos de sono ou de alimentação
5. Dificuldade de concentração ou enfado persistente
6. Sinais ou sintomas de depressão, estresse extremo ou ansiedade
7. Afastamento dos amigos ou da família, ou adoção de um novo grupo de amigos
8. Comportamento violento ou rebelde, ou mudança radical na personalidade
9. Conflito com os pais
10. Expressão de conflitos no comportamento sexual (atuação)
11. Conflitos com a lei
12. Pensamentos suicidas ou preocupação com temas de morte
13. Abuso de drogas e álcool
14. Fuga de casa

Centers for Disease Control and Prevention: Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2007. Available at: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html.

Chen LH et al.: Graduated driver licensing programs and fatal crashes of 16-year-old drivers: A national evaluation. Pediatrics 2006;118:56 [PMID: 16818549].

Eaton DK et al.: Youth risk behavior surveillance—United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2008;57(SS-4):1. Available at: http://www.cdc.gov/HealthyYouth/yrbs/pdf/yrbss07_mmwr.pdf.

Healthy People 2010: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2000.

Mulye TP et al.: Trends in adolescent and young adult health in the United States. J Adolesc Health 2009;45(1):8–24 [PMID: 19541245].

Steinberg L: Gallagher lecture. The family at adolescence: Transition and transformation. J Adolesc Health 2000;27:170 [PMID: 10960215].

SERVIÇOS DE SAÚDE

Como, onde, por que e quando os adolescentes procuram assistência médica depende de condições para pagamento, distância dos locais de atendimento, disponibilidade de transporte, acessibilidade dos serviços, tempo de afastamento da escola e privacidade. Muitas questões de saúde comuns em adolescentes, como gravidez indesejada, contracepção, DST, abuso de substâncias, depressão e outros problemas emocionais, possuem implicações morais, éticas e legais. Os adolescentes, com frequência, relutam em confidenciar com os pais por medo de punição ou desaprovação. Reconhecendo esta realidade, os provedores de assistência médica criaram programas especializados, como clínicas de planejamento familiar para adolescentes, centros de apoio, clínicas de DST, serviços telefônicos de informação e ambulatórios para adolescentes. Estabelecer uma relação de confiança e sigilo com os adolescentes é essencial para atender a suas necessidades de cuidados de saúde. Os pacientes que sentem que o médico irá informar os pais sobre um problema confidencial podem mentir ou não revelar informações essenciais para o correto diagnóstico e tratamento.

DIRETRIZES PARA SERVIÇOS PREVENTIVOS PARA ADOLESCENTES

As diretrizes da American Medical Association para serviços preventivos para adolescentes e a declaração "Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents", da AAP, cobrem triagem e orientação de saúde, imunização e provimento de assistência médica. Os objetivos dessas diretrizes são: (1) prevenir que os adolescentes participem de comportamentos que ameacem a saúde; (2) detectar problemas físicos, emocionais e comportamentais precocemente e intervir de imediato; (3) reforçar e estimular comportamentos que promovam uma vida saudável; e (4) prover imunização contra doenças infecciosas. As diretrizes recomendam que adolescentes entre 11-21 anos façam consultas médicas de rotina anualmente. Os serviços de saúde devem ser apropriados para o nível de desenvolvimento e culturalmente sensíveis. O sigilo entre paciente e médico deve ser assegurado.

RELACIONANDO-SE COM O PACIENTE ADOLESCENTE

A adolescência é um dos períodos fisicamente mais saudáveis na vida. O desafio de cuidar de adolescentes não reside no manejo de doenças orgânicas complexas, mas em entender as mudanças cognitivas, emocionais e psicossociais que influenciam o comportamento em relação à saúde. A atitude inicial do médico frente ao adolescente pode determinar o êxito ou fracasso da consulta. O médico deve se comportar de maneira simples e honesta, sem ser autoritário ou excessivamente profissional. Uma vez que a autoestima de muitos jovens adolescentes é frágil, o médico deve ter o cuidado de não subjugar e intimidar o paciente. Para estabelecer uma relação confortável e de confiança, o médico deve se esforçar para apresentar a imagem de uma pessoa comum que possui formação e conhecimentos especiais.

Como o início e o término da puberdade variam de criança para criança, a idade cronológica pode ser um mau indicador da maturidade física, fisiológica e emocional. Ao comunicar-se com um adolescente, o médico deve ser sensível ao seu nível de desenvolvimento, reconhecendo que a aparência externa e a idade cronológica podem não ser um reflexo preciso do desenvolvimento cognitivo.

Trabalhar com adolescentes pode ser emocionalmente exaustivo. Os adolescentes têm uma capacidade especial para identificar vulnerabilidades emocionais ocultas. O médico que tem uma necessidade pessoal de controlar os pacientes ou promover dependência pode se decepcionar ao tratar adolescentes. Uma vez que os adolescentes estão absorvidos por sua próprias necessidades emocionais, eles raramente oferecem ao ego do médico as recompensas que ele obtém de pacientes mais jovens ou mais velhos.

O médico deve ser sensível à questão da contratransferência — a reação emocional provocada pelo paciente sobre o médico. O modo como o médico se relaciona com o paciente adolescente depende, muitas vezes, das características pessoais do médico. Este é especialmente o caso de médicos que tratam famílias que estão experimentando conflitos entre pais e adolescentes. É comum médicos jovens se identificarem excessivamente com o paciente adolescente, e médicos mais velhos verem o conflito do ponto de vista dos pais.

A identificação do médico com os pais é imediatamente reconhecida pelo adolescente, que tende a encarar o médico apenas como mais uma figura de autoridade que não pode compreender os problemas de ser um adolescente. Assumir um papel parental autoritário pode minar o estabelecimento de uma relação produtiva com o paciente. No caso de um médico jovem, a identificação inadequada com o adolescente pode fazer com que os pais assumam uma atitude defensiva em relação a seu papel de pais e desconsiderem a experiência e a capacidade do médico.

AMBIENTE

Os adolescentes respondem positivamente a ambientes e serviços que transmitem sensibilidade às questões próprias da sua idade. Uma sala de espera pediátrica com brinquedos de crianças pequenas e mesas de exame para bebês faz com que os pacientes adolescentes sintam que cresceram demais para aquele ambiente. Uma sala de espera repleta de pacientes geriátricos ou gestantes também pode fazer um adolescente se sentir deslocado.

Não é incomum que um paciente adolescente seja levado ao consultório contra sua vontade, especialmente para exames para identificar uso de drogas e álcool, por conflitos com os pais, fracasso escolar, depressão ou suspeita de um transtorno alimentar. Mesmo em casos de doença física aguda, o adolescente pode sentir ansiedade sobre fazer um exame físico. Para que futuras consultas sejam bem-sucedidas, o médico precisa despender tempo na primeira consulta, para promover um sentimento de confiança e conforto.

SIGILO

É útil, no início da consulta, conversar com o adolescente e os pais sobre o que esperar do encontro. O médico deve abordar a questão do sigilo, dizendo aos pais que ocorrerão dois tipos de encontros — um com o paciente sozinho, e outro apenas com os pais. Deve-se despender tempo suficiente, tanto com os pais quanto com o paciente, ou informações importantes podem ser perdidas. No início da entrevista com o paciente, é útil dizer: "Gostaria de fazer algumas perguntas pessoais, mas isso não é porque eu estou tentando bisbilhotar sua vida pessoal, mas sim porque essas perguntas podem ser importantes para sua saúde. Eu quero garantir a você que os assuntos de nossa conversa são mantidos em sigilo e ficam só entre nós. Se houver algo sobre o qual eu devo conversar com seus pais, vou antes pedir sua licença, a menos que eu ache que sua vida está em perigo".

ESTRUTURA DA CONSULTA

Cuidar de adolescentes é algo que leva tempo. Em muitas clínicas adolescentes, taxas de não comparecimento de 40-50% não são incomuns. A principal queixa declarada muitas vezes

esconde a preocupação real do paciente. Por exemplo, uma moça de 15 anos pode dizer que está com dor de garganta, mas, na verdade, pode estar preocupada com a possibilidade de que esteja grávida.

Aos 11 ou 12 anos, os pacientes devem consultar sozinhos. Isso lhes dá uma oportunidade de fazer perguntas que eles podem estar envergonhados de fazer na frente dos pais. Devido às mudanças físicas que ocorrem no início da puberdade, alguns adolescentes ficam envergonhados de se despir na presença da mãe ou do pai. Se um adolescente vier à consulta de bom grado, por causa de uma doença aguda ou para um exame físico de rotina, pode ser útil encontrar-se com o adolescente e o genitor juntos para obter a história. Com adolescentes raivosos trazidos contra sua vontade, é útil entrevistar os pais e o paciente por 3-5 minutos para permitir que os pais descrevam o conflito e expressem suas preocupações. Depois, o adolescente deve ser atendido sozinho. Esta abordagem demonstra que o médico está primordialmente interessado no paciente, ao mesmo tempo em que dá ao médico a oportunidade de reconhecer as preocupações dos pais.

Entrevista

Os primeiros minutos podem determinar se uma relação de confiança pode ou não ser estabelecida. Utilizar alguns minutos apenas para conhecer o paciente é um tempo bem empregado. Por exemplo, perguntar imediatamente "Você fuma maconha?" quando um adolescente é trazido por suspeita de uso de maconha confirma as pressuposições negativas do adolescente sobre o médico e o propósito da consulta. É preferível despender alguns minutos fazendo perguntas amistosas, como "Fale um pouco de você para eu te conhecer", "O que você mais gosta de fazer?" "E o que não gosta ?" e "Como são os seus amigos?". Perguntas neutras ajudam a reduzir um pouco a animosidade e ansiedade do paciente. Perto do fim da entrevista, o médico pode fazer perguntas mais diretas sobre preocupações psicossociais.

Questionários sobre a história patológica pregressa para o paciente e para os pais são úteis para obter dados da história (Figura 3-2). A história deve incluir uma avaliação do psicodesenvolvimento, incluindo questionamento sobre tarefas específicas, e de comportamentos potencialmente prejudiciais à saúde. A revisão dos sistemas deve incluir perguntas sobre o seguinte:

1. Nutrição: Número e equilíbrio das refeições; consumo de cálcio, ferro, fibras e colesterol; imagem corporal.
2. Sono: Número de horas, problemas com insônia ou despertar frequente.
3. Cinto de segurança ou capacete: Regularidade do uso.
4. Cuidado com o corpo: Conhecimento do autoexame dos testículos e das mamas, higiene mental e exercícios.
5. Relações com a família: Pais, irmãos, familiares.
6. Amigos: Melhor amigo, envolvimento em atividades de grupo, turmas, namorados, namoradas.
7. Escola: Comparecimento, notas, atividades.
8. Interesses educacionais e vocacionais: Faculdade, carreira, planos profissionais de curto e longo prazo.
9. Tabaco: Uso de cigarros, fumo para mascar e tabaco sem fumaça.
10. Abuso de substâncias: Frequência, extensão e história de uso de álcool e drogas.
11. Sexualidade: Atividade sexual, uso de contraceptivos, gravidez, história de DST, número de parceiros sexuais, risco de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
11. Saúde emocional: Sinais de depressão, ansiedade e estresse excessivo.

A atenção e o interesse pessoal do médico tendem a ser uma nova experiência para o adolescente, que provavelmente só recebeu atenção médica por meio dos pais. O jovem deve sair da consulta com o sentimento de ter um médico pessoal.

Exame físico

Durante a adolescência, os adolescentes podem ser tímidos e envergonhados, especialmente com um médico do sexo oposto. O examinador deve abordar esta preocupação sem rodeios, pois ela pode ser aliviada reconhecendo-se o mal-estar verbalmente e explicando-se o objetivo do exame, dizendo, por exemplo, "Muitos rapazes de sua idade que consultam comigo sentem vergonha de mostrar o pênis e os testículos para serem examinados. Esta é uma parte importante do exame por vários motivos. Em primeiro lugar, eu quero me certificar de que não existem problemas físicos, e em segundo, isso me ajuda a determinar se o seu desenvolvimento está prosseguindo normalmente". Isto também introduz o assunto do desenvolvimento sexual para discussão.

Um quadro com ilustrações do desenvolvimento sexual é útil para mostrar ao paciente como o desenvolvimento está prosseguindo e que mudanças esperar. A Figura 3-3 mostra a relação entre altura, desenvolvimento do pênis e dos testículos e crescimento de pelos pubianos nos homens, e a Figura 3-4 mostra a relação entre altura, desenvolvimento dos seios, menstruação e crescimento de pelos pubianos nas mulheres. Ainda que os adolescentes possam não admitir que estão interessados neste assunto, eles geralmente ficam atentos quando ele é mencionado. Esta conversa é especialmente útil no aconselhamento de jovens que estão atrasados, em relação a seus pares, em seu desenvolvimento físico.

Como os adolescentes são sensíveis a respeito das mudanças em seus corpos, é útil comentar durante o exame: "O teu coração parece estar bem. Eu senti uma pequena massa em baixo de tua mama direita. Isso é muito comum durante a puberdade nos meninos. Chama-se ginecomastia e deve desaparecer em seis a 12 meses. Não se preocupe, você não está se transformando em uma menina".

Se uma adolescente não esteve sexualmente ativa e não tem queixas ou anormalidades ginecológicas, um exame pélvico geralmente não é necessário antes dos 21 anos. As indicações para um exame pélvico em uma adolescente mais jovem são as seguintes:

1. Corrimento vaginal anormal.
2. Irregularidades menstruais.
3. Suspeita de anormalidades anatômicas, como hímen imperfurado.
4. Dor pélvica.
5. Solicitação de exame pelo paciente.

CONFIDENCIAL

HISTÓRIA MÉDICA DO ADOLESCENTE

Estas informações são **CONFIDENCIAIS**. Seu propósito é ajudar seu médico a lhe prestar uma melhor assistência. Por favor, preencha o formulário integralmente, mas você pode pular qualquer pergunta que não deseje responder.

NOME COMPLETO _____ **DATA** _____

DATA DE NASCIMENTO _____ **IDADE** _____ Como você gosta de ser chamado? _____

1. Por que você veio consultar hoje? _____
_____

HISTÓRIA MÉDICA

2. Você é alérgico a algum medicamento?..... SIM NÃO
   Em caso afirmativo: Nome do medicamento _____
3. Você está tomando algum remédio atualmente?..... SIM NÃO
   Em caso afirmativo: Nome do medicamento _____
4. Você teve um nascimento prematuro ou teve problemas graves quando bebê? ..... SIM NÃO
5. Você sofre de algum problema de saúde crônico?..... SIM NÃO
   Problema_____
6. Você já esteve hospitalizado ou fez alguma cirurgia?..... SIM NÃO
   Você já teve ferimentos graves ou relacionados a esportes?..... SIM NÃO
   Em caso afirmativo em qualquer dos itens anteriores: Descreva a razão/problema:

DATA	**RAZÃO/PROBLEMA**
_____	_____
_____	_____
_____	_____

7. Você já teve alguma das doenças, infecções ou problemas a seguir?
   Em caso afirmativo: Escreva a idade que você tinha quando o problema se iniciou:

	Sim	**Não**	**Idade**		**Sim**	**Não**	**Idade**
Varicela	____	____	____	Pneumonia	____	____	____
Epilepsia/convulsões	____	____	____	Mononucleose	____	____	____
Enxaqueca	____	____	____	Tuberculose	____	____	____
Doença cardíaca	____	____	____	Artrite	____	____	____
Asma	____	____	____	Escoliose	____	____	____
Acne	____	____	____	Anemia	____	____	____
Problemas estomacais	____	____	____	Diabetes	____	____	____
Infecções urinárias	____	____	____	Distúrbio da tireoide	____	____	____
Hepatite	____	____	____	Câncer	____	____	____
Doença sexualmente transmissível	____	____	____	Eczema	____	____	____
				Outra _____			____

INFORMAÇÕES ESCOLARES

8. Você estuda?..... SIM NÃO
   Em caso afirmativo: Nome da escola_____
   a. Em que série você está, ou qual a série máxima que você concluiu? _____
   (isto é, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, ensino fundamental, 1ª, 2ª, 3ª, ensino médio, ano da faculdade)
   b. Que nota geralmente você tira em língua portuguesa? _____
   c. Que nota geralmente você tira em matemática? _____
   d. Quantos dias você faltou na escola no último semestre? _____
   Em caso negativo: e. Por que você saiu? _____

9. Você já foi suspenso ou expulso?..... SIM NÃO

▲ **Figura 3-2** Questionário sobre a história médica do adolescente.

10. Você alguma vez abandonou a escola?..... SIM NÃO

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS

11. Você está trabalhando?..... SIM NÃO
    Em caso afirmativo, o que você faz? _____
    Quantas horas por semana você trabalha? _____
12. Quais são suas metas profissionais ou planos para o futuro? _____

INFORMAÇÕES DA FAMÍLIA

13. Com quem você mora? (Marque todos os itens que se apliquem)
    _____ Ambos os pais biológicos _____ Madrasta _____ Irmão(s)/idades:_____
    _____ Mãe _____ Padrasto _____ Irmã(s)/idades: _____
    _____ Pai _____ Responsável legal _____ Lar de adoção: _____
    _____ Pais adotivos _____ Sozinho _____ Outro: explique: _____
14. Você foi adotado?..... SIM NÃO
15. Houve alguma mudança em sua família desde sua última consulta, como, por exemplo:
    _____ Casamento _____ Doença grave _____ Nascimentos
    _____ Separação _____ Perda de emprego _____ Mortes
    _____ Divórcio _____ Mudança de casa _____ Outra

    Em algum caso afirmativo: Explique: _____
16. Ocupação ou emprego do pai/padrasto: _____

    Ocupação ou emprego da mãe/madrasta: _____
17. Que grau de satisfação você tem a respeito de seu relacionamento com sua família?
    _____ Muito _____ Um pouco _____ Não muito _____ Nem um pouco
18. Quanta tensão ou conflito existe em sua família?
    _____ Nenhum _____ Um pouco _____ Bastante _____ Muito
19. Você já viveu em um lar adotivo ou em uma instituição? ..... SIM NÃO

INFORMAÇÕES PESSOAIS

20. O que você gosta a respeito de si mesmo? _____
21. O que você faz melhor?_____
22. Se você pudesse, o que você mudaria em sua vida ou em você mesmo?_____

    _____

    _____
23. Relacione os hábitos que você gostaria de romper: _____
24. Você perdeu ou ganhou peso no último ano?..... SIM NÃO
    Em caso afirmativo: (Faça um círculo) Ganhou **OU** Perdeu Quanto? _____
25. No último ano, você tentou perder peso ou controlar seu peso vomitando, tomando remédios para emagrecer ou laxantes, ou privando-se de comida? ..... SIM NÃO
26. Você sente que tem amigos com os quais pode contar?..... SIM NÃO
27. Você já fugiu de casa durante a noite? ..... SIM NÃO
28. Você já se meteu em encrencas por estar com raiva? ..... SIM NÃO
29. Você já se envolveu em alguma briga com agressão física durante os últimos 6 meses?..... SIM NÃO
30. Existe alguma arma em sua casa?..... SIM NÃO
31. Você já ameaçou ou foi ameaçado com uma faca, revólver ou algum outro tipo de arma?..... SIM NÃO
32. Você já viu alguém baleado ou esfaqueado?..... SIM NÃO

▲ **Figura 3-2** (*Continuação*).

33. Você já sofreu abuso sexual ou físico? .....SIM NÃO

Nas duas últimas semanas, com que frequência você se sentiu incomodado por um dos seguintes sintomas:*

*Spitezer R, Kroenke K, Williams J. Validation and utility of a self report version of PRIME MD: The PHQ Primary Care Study.

	Nunca (0)	Vários dias (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todos os dias (3)
Sentir-se triste, deprimido, irritável ou sem esperança?				
Pouco interesse ou prazer ao fazer as coisas?				
Dificuldade para dormir, ou para permanecer dormindo, ou despertar cedo demais?				
Pouco apetite, perda de peso ou comer demais?				
Sentir-se cansado, ou ter pouca energia?				
Sentir-se mal consigo mesmo – ou sentir-se um fracasso, ou que você decepcionou sua família ou a si mesmo?				
Dificuldade para se concentrar em coisas como nas atividades escolares, na leitura ou assistindo à televisão?				
Movimentar-se ou falar tão devagar que as pessoas teriam notado? Ou o contrário – estar tão agitado ou inquieto que você estava se movimentando muito mais do que o de costume?				
Pensamentos de que seria melhor estar morto, ou de ferir a si mesmo de alguma forma?				

JAMA. 1999; 282:1737-1744.[PMID: 10568646]

34. Você tem dúvidas ou preocupações sobre algum dos seguintes? (Marque todos que se apliquem)

_____ Alto demais
_____ Baixo demais
_____ Acima do peso
_____ Abaixo do peso
_____ Pressão arterial
_____ Dores de cabeça/enxaquecas
_____ Tontura/desmaiar
_____ Olhos/visão
_____ Orelhas/audição/dor de orelha
_____ Nariz sangrando
_____ Ter febre
_____ Resfriados frequentes
_____ Boca/dentes
_____ Pescoço/costas
_____ Dor no peito
_____ Chiado na respiração
_____ Tosse
_____ Mamas
_____ Coração
_____ Dor de barriga
_____ Náusea/vômito
_____ Diarreia/obstipação intestinal
_____ Erupções na pele
_____ Acne/pele do rosto
_____ Dores nos músculos ou articulações dos braços/pernas
_____ Micção frequente ou dolorosa
_____ Urinar na cama
_____ Órgãos sexuais/genitais
_____ Dificuldade para dormir
_____ Cansaço
_____ Dieta/comida/apetite
_____ Transtorno alimentar
_____ Fumo, drogas, álcool
_____ Planos futuros/emprego
_____ Preocupado com o pai/mãe
_____ Violência familiar/abuso físico
_____ Sentir-se triste ou deprimido
_____ Namorar
_____ Sexo
_____ Preocupado com DST
_____ Masturbação
_____ Ter filhos/ser pai/mãe/adoção
_____ Câncer ou morrer
_____ Outros (explique) _____

INFORMAÇÕES SOBRE COMPORTAMENTO DE SAÚDE

35. Você usa o cinto de segurança sempre que anda de carro?..... SIM NÃO
36. Você já sofreu algum acidente de automóvel no qual você era o motorista?..... SIM NÃO
37. Você fuma cigarros ou fumo para mascar?..... SIM NÃO
38. Você bebe bebidas alcoólicas?..... SIM NÃO
39. Você usa maconha?..... SIM NÃO
40. Você já usou outras drogas (inalantes, *ecstasy*, cocaína, *crack*, metanfetamina etc.)?..... SIM NÃO
41. Alguém fuma na casa onde você mora?..... SIM NÃO
42. Alguém em sua família tem um problema com drogas ou álcool?..... SIM NÃO
43. Você já teve problemas com a polícia ou com a lei? ..... SIM NÃO
44. Você já começou a namorar?..... SIM NÃO

▲ **Figura 3-2** (*Continuação*).

45. Você sente atração por homens, mulheres ou ambos? (Circule um)

46. Você atualmente tem um namorado ou namorada? ..... SIM NÃO

47. Você acha que pode ser homossexual, bissexual ou transgênero? ..... SIM NÃO

48. Você já fez sexo (teve relações sexuais)? ..... SIM NÃO

Em caso afirmativo: Você (e seu parceiro ou parceira) estão usando algum método anticoncepcional? ..... SIM NÃO
Você já fez tratamento para gonorreia, clamídia ou outras doenças sexualmente transmissíveis?..... SIM NÃO
Durante sua vida, com quantas pessoas você já fez sexo? ..... _____

49. Já o ensinaram a usar um preservativo corretamente? ..... SIM NÃO

50. Se você faz sexo, você sempre usa preservativo? ..... SIM NÃO

51. Você tem outros problemas pessoais sobre os quais gostaria de conversar com seu médico, mas que não gostaria de mencionar no momento? ..... SIM NÃO

Apenas para homens

52. Você já engravidou alguém?..... SIM NÃO

Apenas para mulheres

53. Que idade você tinha quando começou a menstruar? _____

54. Qual foi a data do primeiro dia de sua última menstruação? _____

55. Sua menstruação é regular (uma vez por mês)? ..... SIM NÃO

56. Você tem ciclos menstruais dolorosos ou extensos demais? ..... SIM NÃO

57. Você já teve infecções vaginais ou fez tratamento para alguma doença feminina? ..... SIM NÃO

58. Você acha que pode estar grávida? ..... SIM NÃO

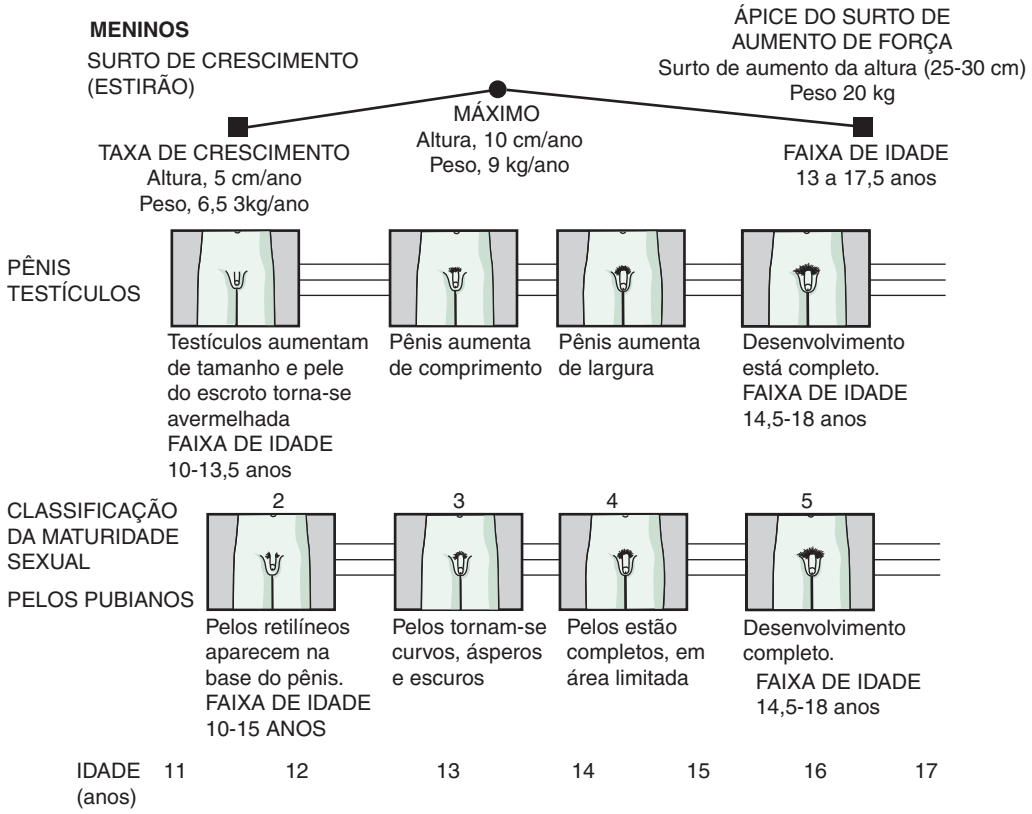
59. Você alguma vez já engravidou?..... SIM NÃO

HISTÓRIA FAMILIAR

60. Você tem algum familiar (pais, avós, tios, tias, irmãos, irmãs), vivo ou falecido, que já teve algum dos problemas relacionados a seguir? Se a resposta é SIM, por favor indique o grau de parentesco com você.

	SIM	GRAU DE PARENTESCO		SIM	GRAU DE PARENTESCO
Hiperatividade			Hipertensão		
Alcoolismo			Colesterol alto		
Anemia			Doença renal		
Ansiedade			Retardo mental		
Asma			Enxaquecas		
Bipolar			Obesidade		
Coágulos no sangue			Distúrbio convulsivo/epilepsia		
Câncer			Distúrbios estomacais		
Depressão			Derrame		
Diabetes			Suicídio		
Problemas com drogas			Distúrbio da tireoide		
Transtorno alimentar			Tuberculose		
Infarto do coração			Outra		

▲ **Figura 3-2** (*Continuação*).



▲ **Figura 3-3** Maturação e crescimento sexual na adolescência — sexo masculino.

Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. American Academy of Pediatrics, 2007.

Ford C, English A, Sigman G: Confidential Health Care for Adolescents: Position paper for the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 2004;35:160 [PMID: 15298005].

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

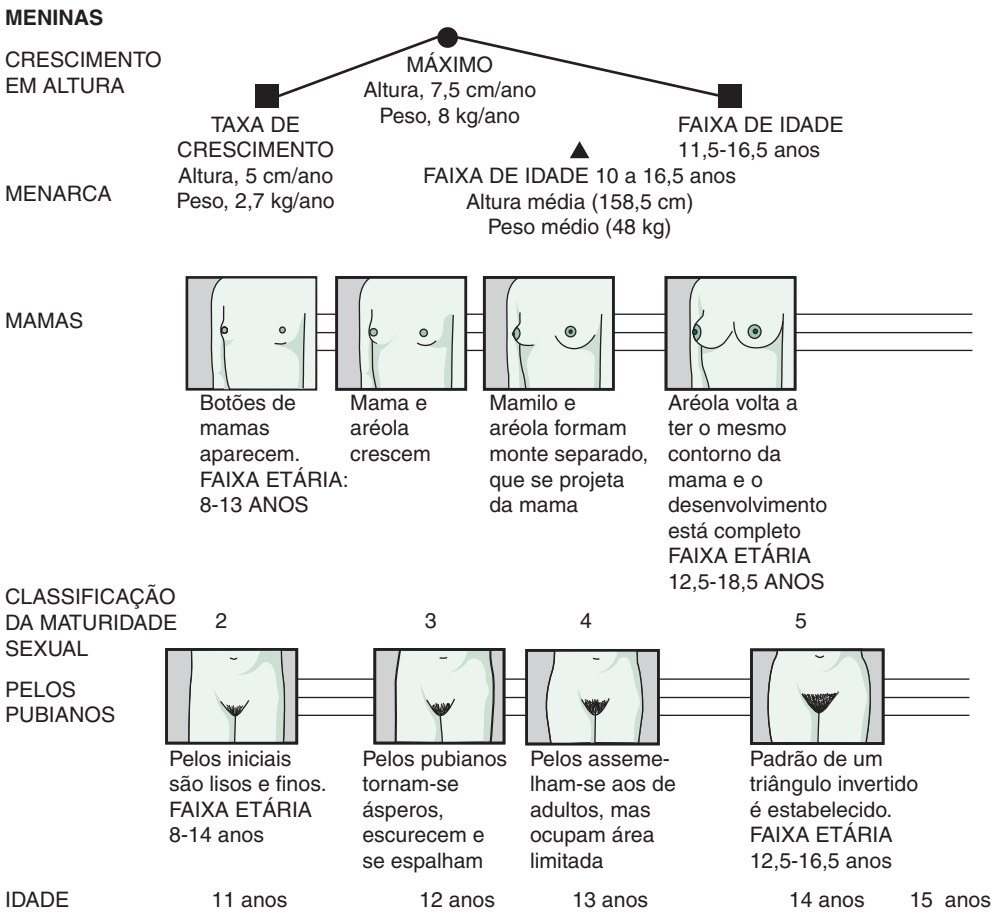
PUBERDADE

O crescimento e o desenvolvimento físico da puberdade são uma consequência da ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal no final da infância. Antes da puberdade, os níveis dos hormônios hipofisários e gonadais são baixos. No início da puberdade, a inibição do hormônio liberador de gonadotrofina no hipotálamo é retirada, permitindo produção e liberação pulsátil de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). Do início a meados da adolescência, a frequência de pulsação e amplitude da secreção de LH e FSH aumentam, estimulando as gônadas a produzirem estrogênio ou testosterona. No sexo feminino, o FSH estimula a maturação ovariana, a função das células da granulosa e a secreção de estradiol. O LH é importante na ovulação e também está envolvido na formação do corpo lúteo e na secreção de progesterona. Inicialmente, o estradiol inibe a liberação de LH e FSH. Com o tempo, o estradiol torna-se estimulatório, e a secreção de LH e FSH torna-se cíclica. Os níveis de estradiol aumentam progressivamente, resultando na maturação do trato genital feminino e no desenvolvimento das mamas.

No sexo masculino, o LH estimula as células intersticiais dos testículos para produzir testosterona. O FSH estimula a produção de espermatócitos na presença de testosterona. Os testículos também produzem inibina — uma proteína das células de Sertoli que inibe o produção de FSH. Durante a puberdade, os níveis de testosterona circulante aumentam mais do que 20 vezes. Os níveis de testosterona estão correlacionados com os estágios físicos da puberdade e com o grau de maturação esquelética.

CRESCIMENTO FÍSICO

O peso de um adolescente quase dobra na adolescência, e a altura aumenta de 15-20%. Durante a puberdade, os principais órgãos dobram de peso, exceto o tecido linfoide, cuja massa diminui. Antes da puberdade, há pouca diferença de força muscular entre meninos e meninas. Tanto a massa muscular quanto a força muscular aumentam durante a puberdade, com a força máxima apresentando um retardo de alguns meses em relação à massa.



▲ **Figura 3-4** Maturação e crescimento na adolescência — sexo feminino.

Os rapazes alcançam maior força e massa, e a força continua aumentando no final da puberdade. Embora a coordenação motora não acompanhe o crescimento da estatura e da musculatura, ela continua se aperfeiçoando com o aumento da força.

O surto de crescimento da puberdade se inicia aproximadamente dois anos mais cedo nas meninas do que nos meninos. As meninas atingem a velocidade máxima de aumento da altura entre 11,5 e 12 anos, e os meninos, entre 13,5 e 14 anos. O crescimento linear em velocidade máxima é de 9,5 cm/ano ± 1,5 cm, nos meninos, e 8,3 cm/ano ± 1,2 cm, nas meninas. O crescimento da puberdade dura cerca de 2-4 anos e continua por mais tempo nos meninos do que nas meninas. Aos 11 anos, nas meninas, e aos 12, nos meninos, 83-89% da altura final são atingidos. De 18-23 cm, nas meninas, e 25-30 cm adicionais, nos meninos, são alcançados durante a fase final de crescimento púbere. Após a menarca, a altura raramente aumenta mais do que 5-7,5 cm.

Nos meninos, a quantidade de gordura corporal aumenta antes do início do surto de crescimento, continua até o surto ter terminado e depois diminui gradualmente. A massa muscular dobra entre 10 e 17 anos. As meninas, ao contrário, acumulam gordura gradualmente mais ou menos a partir dos 6 anos de idade e não diminuem a quantidade de gordura, embora sua localização mude. Ocorre um aumento de gordura subcutânea na pelve, nas mamas e na região superior das costas.

MATURAÇÃO SEXUAL

A Classificação da Maturação Sexual é usada para categorizar o desenvolvimento genital. O estadiamento da maturação sexual inclui as faixas etárias do desenvolvimento normal e descrições específicas para cada estágio de crescimento dos pelos pubianos, desenvolvimento do pênis e testículos, nos rapazes, e maturação das mamas, nas moças. As Figuras 3-3 e 3-4 mostram este desenvolvimento cronológico. O estágio I de maturação sexual é a pré-puberdade, e o estágio V é a maturidade adulta. No estágio II, os pelos pubianos são esparsos, finos e sem pigmentação, como uma penugem; no estágio III, os pelos adquirem pigmentação, são encrespados e aumentam de quantidade; e no estágio IV, os pelos têm textura adulta, mas ocupam uma área limitada. O aparecimento dos pelos pubianos precede o dos pelos axilares em mais de um ano. O desenvolvimento genital masculino se inicia no estágio II, durante o qual os testículos aumentam de tamanho e a pele do escroto adquire coloração avermelhada e fica mais áspera. No estágio III,

o pênis aumenta de comprimento; e no estágio IV o pênis aumenta de tamanho, em geral, e a pele do escroto torna-se pigmentada.

O desenvolvimento das mamas nas mulheres segue uma sequência previsível. Pequenos botões elevados aparecem nas mamas no estágio II. No estágio III, a mama e o tecido areolar geralmente aumentam de tamanho e se elevam. A aréola e o mamilo formam um monte separado da mama no estágio IV, e no estágio V, a aréola assume o mesmo contorno que a mama.

Existe uma grande variabilidade de distribuição temporal e de início da puberdade e do crescimento, e o desenvolvimento psicossocial nem sempre acompanha as mudanças físicas. Por isso, a idade cronológica pode ser um mau indicador do desenvolvimento fisiológico e psicossocial. A maturação esquelética correlaciona-se bem com o crescimento e desenvolvimento púbere.

Os adolescentes começaram a entrar na puberdade mais precocemente no último século em função de melhores condições de nutrição e socioeconômicas. Nos EUA, a idade média na menarca é 12,16 anos, nas meninas afro-americanas, e 12,88 anos, nas meninas brancas. Entre as meninas, o peso médio é 48 kg, e a altura média é 158,5 cm no momento da menarca. A menarca pode não ocorrer antes dos 16 anos ou pode iniciar já aos 10. Embora o primeiro sinal mensurável da puberdade nas meninas seja o início do surto de crescimento, o primeiro sinal notável geralmente é o desenvolvimento dos botões mamários entre 8 e 11 anos. Embora o desenvolvimento das mamas geralmente preceda o crescimento de pelos pubianos, a sequência pode ser invertida. Uma preocupação comum para as meninas nesta época é se os seios terão o tamanho e formato correto, especialmente porque o crescimento mamário inicial muitas vezes é assimétrico. O surto de crescimento (estirão) se inicia em torno dos 9 anos nas meninas e atinge o máximo aos 11,5 anos, geralmente nos estágios III-IV do desenvolvimento mamário e no estágio III do desenvolvimento dos pelos pubianos. O estirão geralmente termina aos 14 anos de idade. As moças que amadurecem mais cedo alcançam a velocidade mais alta de aumento da altura mais cedo e a altura final em idade mais precoce. As moças que amadurecem tarde atingem uma altura final maior devido ao período mais longo de crescimento antes do estirão de crescimento. A altura final está relacionada com a idade esquelética no início da puberdade, assim como a fatores genéticos. O surto de crescimento da altura correlaciona-se melhor com os estágios de desenvolvimento mamário do que com os estágios dos pelos pubianos.

O primeiro sinal da puberdade nos homens, geralmente entre 10 e 12 anos, é o crescimento do escroto e dos testículos. Os pelos pubianos em geral aparecem no início da puberdade, mas podem aparecer em qualquer ponto entre 10 e 15 anos. O pênis começa a crescer significativamente em torno de um ano após o início do desenvolvimento dos testículos e dos pelos pubianos, entre 10 e 13,2 anos. A primeira ejaculação geralmente ocorre cerca de um ano após a iniciação do crescimento testicular, mas seu momento de ocorrência é muito variável. Cerca de 90% dos meninos têm esta experiência entre 11 e 15 anos. A ginecomastia — um nódulo duro sob o mamilo — ocorre na maioria dos meninos, com incidência máxima entre 14 e 15 anos; geralmente, desaparece dentro de seis meses a dois anos. O surto de crescimento se inicia aos 11 anos, mas aumenta rapidamente entre 12 e 13 anos, com a velocidade máxima de aumento da altura atingida aos 13,5 anos. O período de desenvolvimento púbere dura muito mais tempo nos meninos e pode não estar concluído até os 18 anos. A velocidade de aumento da altura é maior nos homens (8-11 cm/ano) do que nas mulheres (6,5-9,5 cm/ano). O desenvolvimento de pelos axilares, de voz grave e de pelos no tórax nos meninos geralmente ocorre em meados da puberdade, cerca de dois anos após o início do crescimento dos pelos pubianos. Os pelos faciais e corporais começam a aumentar entre 16 e 17 anos.

Biro FM et al.: Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: Pathways through puberty. J Pediatr 2003;142:643 [PMID: 12838192].

Herman-Giddens ME et al.: Navigating the recent articles on girls' puberty in pediatrics: What do we know and where do we go from here? Pediatrics 2004;113:911 [PMID: 15060243].

Rogol AD et al.: Growth at puberty. J Adolesc Health 2002;31(Suppl): 192 [PMID: 12470915].

Rosen DS: Physiologic growth and development during adolescence. Pediatr Rev 2004;25:194 [PMID: 15173452].

Tanner JM, Davies PW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985;107:317 [PMID: 3875704].

DESENVOLVIMENTO PSICOSSOCIAL

A adolescência é um período de separação da família e individuação progressivas. Os adolescentes precisam aprender quem são, decidir o que querem fazer e identificar suas virtudes e fraquezas. Devido à rapidez do desenvolvimento físico, emocional, cognitivo e social durante a adolescência, é útil dividi-la em três fases. A adolescência inicial vai aproximadamente dos 10 aos 13 anos de idade; a adolescência intermédia, dos 14 aos 16; e a adolescência final, dos 17 anos em diante.

Adolescência inicial

A adolescência inicial é caracterizada pelo rápido crescimento e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A imagem corporal, o autoconceito e a autoestima oscilam drasticamente. As preocupações sobre como o crescimento e desenvolvimento pessoal diferem em relação aos dos pares podem ser grandes, especialmente em meninos de baixa estatura ou em meninas com desenvolvimento atrasado das mamas e da menarca. Embora exista certa curiosidade sobre a sexualidade, os jovens adolescentes geralmente se sentem mais à vontade com membros do mesmo sexo. As relações com os pares tornam-se cada vez mais importantes. Adolescentes mais jovens ainda pensam em termos concretos e não são capazes de conceitualizar sobre o futuro. Eles podem ter objetivos profissionais vagos e irrealistas, como tornar-se um astro ou estrela de cinema ou um vocalista de uma banda de rock.

Adolescência intermédia

Durante a adolescência intermédia, quando o rápido desenvolvimento da puberdade diminui, os jovens tornam-se mais confortáveis com seus novos corpos. Emoções intensas e grandes oscilações de humor são típicas. Alguns adolescentes passam por estas experiências com relativa tranquilidade, mas outros têm dificuldades. Cognitivamente, o adolescente intermédio passa do pensamento concreto para as operações formais e o pensamento abstrato. Esta nova capacidade mental vem acompanhada de um

senso de onipotência e uma crença de que o mundo pode ser alterado apenas pensando sobre ele. Jovens sexualmente ativas podem acreditar que não precisam se preocupar em usar preservativo, pois elas não podem ficar grávidas ("não vai acontecer comigo"). Motoristas de dezesseis anos* acreditam que são os melhores motoristas do mundo e acham que as seguradoras estão conspirando contra eles cobrando altas taxas pelos seguros para automóveis. Com o início do pensamento abstrato, os jovens começam a ver a si mesmos como os outros os veem e podem tornar-se extremamente autocentrados. Por estarem estabelecendo suas próprias identidades, as relações com os pares e outras pessoas são narcisistas. A experimentação com diferentes imagens é comum. À medida que a sexualidade aumenta de importância, os adolescentes podem começar o namoro e experimentação sexual. Os relacionamentos tendem a ser unilaterais e narcisistas. Os pares determinam os padrões de identificação, comportamento, atividades e vestimenta, além de oferecerem apoio emocional, intimidade, empatia e o compartilhamento da culpa e da ansiedade durante a luta por autonomia. A luta por independência e autonomia com frequência é um período estressante, tanto para os adolescentes quanto para os pais.

Adolescência final ou plena

Durante o final da adolescência, o jovem geralmente se torna menos autocentrado e mais preocupado com os outros. As relações sociais passam do grupo de amigos para o indivíduo. O namoro torna-se muito mais íntimo. Na décima série, 43% dos adolescentes já tiveram relações sexuais, e na décima segunda série, a proporção é de 63%. O pensamento abstrato permite que os adolescentes mais velhos pensem de maneira mais realista sobre seus planos para o futuro. Adolescentes mais velhos têm conceitos rígidos do que é certo ou errado. Este é um período de idealismo.

Orientação sexual

A orientação sexual se desenvolve durante o início da infância. A identidade de gênero é estabelecida aos 2 anos de idade, e o senso de masculinidade ou de feminilidade geralmente se solidifica em torno de 5 ou 6 anos de idade. Adultos homossexuais descrevem sentimentos homossexuais durante o final da infância e início da adolescência, anos antes de praticarem atos homossexuais explícitos.

Embora apenas de 5-10% dos jovens americanos admitam terem tido experiências homossexuais e somente 5% sintam que são ou poderiam ser homossexuais, a experimentação homossexual é comum, especialmente durante o início e meados da adolescência. A experimentação pode incluir masturbação mútua e carícias nos órgãos genitais e por si só não causa ou leva à homossexualidade adulta. Teorias sobre as causas da homossexualidade incluem modelos genéticos, hormonais, ambientais e psicológicos.

O desenvolvimento da identidade homossexual na adolescência geralmente passa por dois estágios. O adolescente sente-se diferente, apaixona-se por uma pessoa do mesmo sexo sem clara autoconsciência de uma identidade homossexual e depois passa por uma fase de revelação em que a identidade homossexual é definida para o indivíduo e revelada aos outros. A fase de revelação pode ser um período difícil para o jovem e sua família. O jovem adolescente teme o preconceito da sociedade e procura rejeitar seus sentimentos homossexuais. A luta em torno da identidade pode incluir episódios de promiscuidade, tanto homossexual quanto heterossexual, DST, depressão, abuso de substâncias, tentativas de suicídio, evitação e fracasso escolar, fuga de casa e outras crises.

No ambiente clínico, a questão da identidade homossexual geralmente vêm à tona quando o adolescente é atendido devido a uma DST, um conflito familiar, um problema escolar, uma tentativa de suicídio ou por abuso de substâncias, e não como resultado de uma consulta sobre orientação sexual. Os pediatras devem estar cientes das implicações psicossociais e médicas da identidade homossexual e levarem em conta a possibilidade desses problemas em adolescentes homossexuais. O manejo bem-sucedido depende da capacidade do médico de conquistar a confiança do adolescente homossexual e de seu conhecimento da ampla gama de problemas médicos e psicológicos para os quais os adolescentes homossexuais estão em risco. Os pediatras não devem ser críticos ao abordarem questões sexuais se quiserem realmente incentivar o adolescente a dividir suas preocupações. Os médicos que, por motivos religiosos ou pessoais de outro tipo, não podem ser objetivos quanto a essas questões, devem encaminhar o paciente homossexual para tratamento e orientação com outro profissional.

Eisenberg ME, Resnick MD: Suicidality among gay, lesbian and bisexual youth: The role of protective factors. J Adolesc Health 2006;39:662 [PMID: 17046502].

Frankowski BL: American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Sexual orientation and adolescents. Pediatrics 2004;113:1827 [PMID: 15173519].

Gutgesell ME, Payne N: Issues of adolescent psychological development in the 21st century. Pediatr Rev 2004;25:79 [PMID: 14993515].

Silenzio VM et al.: Sexual orientation and risk factors for suicidal ideation and suicide attempts among adolescents and young adults. Am J Public Health 2007;97(11):2017–2019.

COMPORTAMENTO E SAÚDE PSICOLÓGICA

Não é incomum os adolescentes procurarem assistência médica por queixas aparentemente pouco importantes. No início da adolescência, os jovens podem se preocupar com mudanças de desenvolvimento normais, como a ginecomastia. Eles podem apresentar sintomas vagos, mas possuir uma agenda oculta de preocupações sobre gravidez ou uma DST. Adolescentes com transtornos emocionais muitas vezes apresentam sintomas somáticos — dor abdominal, dores de cabeça, tontura, síncope, fadiga, problemas de sono e dor torácica —, os quais parecem não ter uma causa biológica. A base emocional destas queixas pode ser variada: transtorno somatoforme, depressão ou estresse e ansiedade.

SINTOMAS PSICOFISIOLÓGICOS E REAÇÕES DE CONVERSÃO

O transtorno somatoforme mais comum da adolescência é o distúrbio de conversão ou reação de conversão. (Uma reação de

* N. de R.T. Nos EUA é permitida a habilitação aos 16 anos.

conversão é um processo psicofisiológico em que sentimentos desagradáveis, especialmente ansiedade, depressão e culpa, são expressados por meio de um sintoma físico.) Os sintomas psicofisiológicos ocorrem quando a ansiedade ativa o sistema nervoso autônomo, causando taquicardia, hiperventilação e vasoconstrição. O sentimento emocional pode ser ameaçador ou inaceitável para o indivíduo, que o expressa como um sintoma físico, e não verbalmente. O processo é inconsciente, e a ansiedade ou sentimento desagradável são dissipados pelo sintoma somático. O grau em que o sintoma de conversão diminui a ansiedade, a depressão ou o sentimento desagradável é referido como ganho primário. Além de diminuírem os sentimentos desagradáveis, os sintomas de conversão também livram o adolescente dos conflitos ou de uma situação desconfortável. Isso é chamado de ganho secundário. O ganho secundário pode intensificar os sintomas, especialmente com maior atenção de pais e amigos preocupados. Adolescentes com sintomas de conversão tendem a ter pais superprotetores e tornarem-se cada vez mais dependentes dos pais à medida que o sintoma se torna um foco importante de preocupação na família.

Achados clínicos

Os sintomas podem aparecer em momentos de estresse. Sintomas relacionados aos sistemas nervoso, gastrintestinal e cardiovascular são comuns e incluem parestesias, anestesia, paralisia, tontura, síncope, hiperventilação, dor abdominal, náusea e vômito. Sintomas específicos podem refletir doenças existentes ou prévias (p. ex., pseudoconvulsões em adolescentes com epilepsia) ou imitação do sintoma de um familiar próximo (p. ex., dor no peito em um menino cujo avô morreu por infarto). Os sintomas de conversão são mais comuns nas meninas do que nos meninos. Embora eles ocorram em pacientes de todos os níveis socioeconômicos, a complexidade do sintoma pode variar conforme a sofisticação e o nível cognitivo do paciente.

Diagnóstico diferencial

A história e os achados físicos geralmente são incompatíveis com uma causa física dos sintomas. Os sintomas de conversão ocorrem com mais frequência durante estresse e na presença de pessoas que são importantes para o paciente. Os traços de personalidade comuns nestes pacientes incluem egocentrismo, labilidade emocional e comportamentos dramáticos para chamar a atenção.

As reações de conversão devem ser diferenciadas da hipocondria, que é uma preocupação com a possibilidade de desenvolver ou ter uma doença grave a despeito de tranquilização médica de que não há indícios de doença. Com o tempo, o medo de uma doença pode dar lugar à preocupação com outra. Em contraste com pacientes com sintomas de conversão, que parecem aliviados se uma causa orgânica é considerada, os pacientes com hipocondria tornam-se mais ansiosos quando é considerada a possibilidade de uma causa orgânica.

A simulação consciente de doenças é incomum durante a adolescência. O paciente simulador, consciente ou intencionalmente, fabrica ou exagera sintomas físicos ou psicológicos. Esses pacientes são motivados por incentivos externos, como evitar o trabalho, esquivar-se de processo criminal, obter drogas ou compensação financeira. Estes pacientes podem ser hostis e distantes. Os pais de pacientes com transtornos de conversão e simulação de doenças reagem de forma semelhante à doença. Eles têm uma necessidade psicológica inconsciente de ter filhos doentes e reforçam o comportamento em seu filho.

Delírios somáticos são sintomas físicos, muitas vezes bizarros, que acompanham outros sinais de doença mental. Exemplos são alucinações visuais ou auditivas, delírios, incoerência ou associações colaterais tênues ou livres, rápidas oscilações de afeto e confusão.

Tratamento

O médico deve enfatizar, desde o princípio, que tanto as causas físicas quanto emocionais do sintoma serão consideradas. A relação entre causas físicas de sofrimento emocional e causas emocionais de sofrimento físico devem ser descritas para a família, usando exemplos, como os de o estresse causar uma úlcera ou agravar uma cefaleia intensa. O paciente deve ser encorajado a compreender que o sintoma pode persistir e que ao menos um objetivo a curto prazo é manter as atividades diárias normais. Medicamentos raramente ajudam. Se a família concordar, o encaminhamento a um psicólogo é muitas vezes um bom passo inicial para a psicoterapia. Se a família resistir ao encaminhamento psiquiátrico ou psicológico, o pediatra pode precisar começar a tratar alguns dos fatores emocionais responsáveis pelo sintoma enquanto estabelece uma relação empática com o paciente e a família. Consultas regulares devem ser marcadas. Nas consultas, deve-se iniciar pela anamnese do próprio adolescente, incentivando-o a falar sobre a escola, os amigos, a relação com os pais e os estresses da vida. A discussão sobre o sintoma propriamente dito deve ser minimizada; entretanto, o médico deve oferecer apoio e jamais sugerir que a dor não é real. À medida que os pais forem compreendendo a causa do sintoma, tornar-se-ão menos indulgentes e propiciarão a retomada das atividades normais. Se o manejo for bem-sucedido, o adolescente ganhará habilidades de enfrentamento e tornar-se-á mais independente, ao mesmo tempo diminuindo o ganho secundário.

Se o sintoma continuar interferindo nas atividades diárias e se o paciente e os pais sentirem que não está havendo nenhum progresso, o encaminhamento psicológico é indicado. Um psicoterapeuta com experiência no tratamento de adolescentes com reações de conversão está na melhor posição para estabelecer uma forte aliança terapêutica com o paciente e a família. Feito o encaminhamento, o pediatra deve continuar acompanhando o paciente para assegurar a adesão à psicoterapia.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th ed, text revision. American Psychiatric Press, 2000.

Kreipe RE: The biopsychosocial approach to adolescents with somatoform disorders. Adolesc Med Clin 2006;17:1 [PMID: 16473291].

Silber TJ, Pao M: Somatization disorders in children and adolescents. Pediatr Rev 2003;24:255 [PMID: 12897265].

DEPRESSÃO

Os sintomas de depressão clínica (letargia, perda de interesse, distúrbios do sono, redução da energia, sentimentos de inutilidade

e dificuldade de concentração) são comuns durante a adolescência. A intensidade dos sentimentos, muitas vezes em resposta a fatos aparentemente triviais, como uma má nota em uma prova ou não ser convidado para uma festa, torna difícil diferenciar depressão grave de tristeza ou abatimento. Na depressão menos grave, a tristeza ou infelicidade associada a problemas da vida cotidiana geralmente são de curta duração. Os sintomas geralmente resultam em comprometimento menor do desempenho escolar, nas atividades sociais e nos relacionamentos; respondem a apoio e tranquilização.

Achados clínicos

A apresentação de depressão grave na adolescência pode ser semelhante à que ocorre em adultos, com sinais somáticos ou vegetativos — humor deprimido, períodos de choro, incapacidade de chorar, desânimo, irritabilidade, senso de vazio e inutilidade, expectativas negativas de si mesmo e do ambiente, baixa autoestima, isolamento, desamparo, diminuição do interesse ou do prazer nas atividades, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, fadiga ou falta de energia, sentimentos de falta de valor e diminuída capacidade de pensar e se concentrar. Nos adolescentes, não é incomum que uma depressão grave esteja mascarada, porque o jovem não é capaz de suportar os intensos sentimentos de tristeza. Este adolescente pode apresentar queixas psicossomáticas recorrentes ou persistentes, como dor abdominal, dor no peito, dor de cabeça, letargia, perda de peso, tontura, síncope ou outros sintomas não específicos. Outras manifestações comportamentais de depressão mascarada incluem absenteísmo escolar, fugir de casa, desafiar autoridades, comportamento autodestrutivo, vandalismo, abuso de álcool e drogas, comportamento sexual impulsivo e delinquência.

Diagnóstico diferencial

Anamnese e exame físico completos devem ser realizados, além de uma análise das histórias clínica e psicossocial pregressas. A história familiar deve ser explorada em busca de problemas psiquiátricos.

O adolescente deve ser interrogado sobre os sintomas de depressão e especificamente sobre ideação suicida ou preocupação com ideias de morte. A história deve incluir uma avaliação do desempenho, procurando sinais de deterioração acadêmica, ausências excessivas, absenteísmo escolar, mudanças no trabalho ou em outras atividades externas e mudanças na família (p. ex., separação, divórcio, doença grave, perda de emprego da mãe ou do pai, mudança recente para uma nova escola, aumento das brigas e discussões com os pais, ou morte de um familiar próximo). O adolescente pode ter-se afastado dos amigos ou da família ou transferido sua lealdade a um novo grupo de amigos. O médico deve investigar sobre possível abuso físico e sexual, abuso de drogas e álcool, conflitos com a polícia, comportamento sexual, fugas de casa, comportamento violento ou rebelde fora do comum ou mudanças radicais na personalidade. Pacientes com queixas somáticas vagas ou preocupações sobre ter uma doença fatal podem ter um transtorno afetivo subjacente.

Adolescentes com sintomas de depressão requerem uma avaliação clínica completa para descartar doença orgânica contribuinte ou subjacente. As condições clínicas associadas aos transtornos afetivos incluem transtornos alimentares, distúrbios orgânicos do sistema nervoso central (tumores, lesões vasculares, traumatismo craniano fechado e hematomas subdurais), distúrbios metabólicos e endocrinológicos (hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo), síndrome de Cushing, doença de Addison ou síndrome pré-menstrual), doença de Wilson, lúpus eritematoso sistêmico, infecções (mononucleose infecciosa ou sífilis) e prolapso da valva mitral. O uso de maconha, o abuso de fenilciclidina, a abstinência de anfetamina e o consumo excessivo de cafeína podem causar sintomas de depressão. Medicamentos comuns, incluindo pílulas anticoncepcionais, anticonvulsivantes e β-bloqueadores, podem causar sintomas depressivos.

Alguns estudos laboratoriais para triagem de doenças orgânicas são indicados, incluindo hemograma completo e VSG (velocidade de hemossedimentação), exame de urina, eletrólitos séricos, nitrogênio ureico sanguíneo, cálcio sérico, tiroxina e hormônio estimulante da tireoide (TSH), teste do VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), ou reagina plasmática rápida, e enzimas hepáticas. Embora marcadores metabólicos, como secreção anormal de cortisol, hormônio do crescimento e hormônio liberador de tireotrofina, sejam usados para confirmar depressão maior em adultos, estes marcadores neurobiológicos são menos confiáveis em adolescentes.

Depressão e doença bipolar de início precoce são mais propensas a ocorrer em famílias com história multigeracional de depressão crônica de início precoce. O risco de doença depressiva ao longo da vida em parentes de primeiro grau de pacientes adultos deprimidos varia entre 18 e 30%.

Tratamento

O médico de atenção primária pode ser capaz de aconselhar adolescentes e pais se a depressão for leve ou situacional e o paciente não estiver considerando suicídio ou outros comportamentos potencialmente fatais. Se houver indícios de um transtorno depressivo crônico, de pensamentos suicidas ou de pensamento psicótico, ou se o médico não se sentir preparado para tratar o paciente, o encaminhamento para atendimento psicológico deve ser feito.

O aconselhamento envolve estabelecer e manter um relacionamento positivo de apoio; acompanhar o paciente ao menos semanalmente; permanecer acessível ao paciente em todas as horas; incentivar o paciente a expressar emoções abertamente, definindo o problema e esclarecendo expectativas, sentimentos e pensamentos negativos; estabelecer metas realistas; ajudar a superar crises interpessoais; ensinar assertividade e habilidades sociais; reavaliar a depressão enquanto ela se expressa; e manter-se alerta à possibilidade de suicídio.

Os pacientes com doença bipolar ou aqueles com depressão que não respondem à terapia de suporte devem ser encaminhados a um psiquiatra para avaliação e medicação antidepressiva. O FDA emitiu um aviso que deve constar em tarja preta na embalagem do medicamento, alertando os médicos de que o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes pode aumentar o risco de pensamentos e comportamento suicidas. Os adolescentes que tomam estas medicações devem ser rigorosamente monitorados.

Belmaker RH: Bipolar disorder. N Engl J Med 2004;351:476 [PMID: 15282355].

Brent DA, Birmaher B: Clinical practice. Adolescent depression. N Engl J Med 2002;347:667 [PMID: 12200555].

Mann JJ: The medical management of depression. N Engl J Med 2005;353:1819 [PMID: 16251538].

March J et al.: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 2004;292:807 [PMID: 15315995].

Simon GE: The antidepressant quandary—considering suicide risk when treating adolescent depression. N Engl J Med 2006;355:2722 [PMID: 17192536].

SUICÍDIO EM ADOLESCENTES

Em 2006, 4.189 adolescentes e jovens adultos de 15-24 anos cometeram suicídio. Houve 1.555 suicídios na faixa etária de 15-19 anos, e 2.634, na faixa etária de 20-24 anos. No grupo mais jovem, os homens tiveram uma taxa de suicídio cinco vezes maior do que as mulheres, e os homens brancos apresentaram a maior taxa, 15,5 por 100.000. A incidência de tentativas de suicídio malsucedidas é três vezes maior entre as mulheres do que entre os homens. Estima-se que a proporção de tentativas de suicídio para suicídios consumados esteja na faixa de 100:1-50:1. Armas de fogo dão conta de 50% das mortes por suicídio, tanto em homens quanto em mulheres.

Oscilações de humor são comuns na adolescência. Períodos curtos de depressão são comuns e podem ser acompanhados por pensamentos suicidas. As oscilações de humor normais nos adolescentes raramente interferem no sono, na alimentação e nas atividades usuais. Reações depressivas agudas (respostas de luto transitórias) à perda de um familiar ou de um amigo podem causar depressão por semanas ou até meses. Um adolescente que é incapaz de trabalhar esta perda pode ficar cada vez mais deprimido. Um adolescente que não consegue dar conta das tarefas escolares, não participa das atividades sociais normais, retrai-se socialmente, tem perturbações do sono e do apetite e tem sentimentos de desesperança e desamparo pode ser considerado como apresentando risco importante de suicídio.

Adolescentes agressivos, que tentam influenciar os outros com suas ações, podem apresentar risco de suicídio. Eles podem estar apenas levemente deprimidos e podem não apresentar ideação suicida por um período muito longo. Adolescentes neste grupo, geralmente do sexo feminino, podem fazer uma tentativa de suicídio ou apresentar gesto impulsivo suicida como forma de "vingança" contra alguém, ou de ganhar atenção, assustando a outra pessoa. Adolescentes com doenças psiquiátricas graves, como esquizofrenia aguda ou transtorno depressivo psicótico, também apresentam risco de suicídio.

Avaliação de risco

O médico precisa determinar o grau de depressão do adolescente e o risco de que ele possa causar danos a si mesmo. A avaliação deve incluir entrevistas tanto com o adolescente quanto com a família. A anamnese deve incluir as histórias clínica, social, emocional e acadêmica. O médico deve investigar sobre:

1. Sinais comuns de depressão.
2. Fatos recentes que podem ser causa de uma depressão subjacente.
3. Indícios de problemas prolongados em casa, na escola ou com os pares.
4. Uso e abuso de drogas ou substâncias.
5. Pensamento psicótico, como delírios e alucinações.
6. Evidências de depressão mascarada, como comportamento rebelde, fugir de casa, direção perigosa ou outros comportamentos de expressão inconsciente de conflitos.

O médico deve sempre perguntar aos pacientes deprimidos sobre ideias de suicídio, por exemplo, "As coisas às vezes parecem tão ruins que você pensa que não vale a pena viver?". Se a resposta for afirmativa, deve-se fazer uma pergunta mais específica, por exemplo, "Você já pensou em tirar sua própria vida?". Se o paciente tem ideias de suicídio, a proximidade do risco pode ser avaliada verificando se o paciente tem um plano viável concreto. Embora os pacientes que estão em maior risco sejam aqueles que têm um plano concreto que pode ser executado no futuro próximo, especialmente se o ensaiaram, o médico não deve descartar o risco de suicídio em um adolescente que não descreve um plano específico. O médico deve prestar atenção a seus próprios instintos. Sinais não verbais sutis podem indicar que o paciente está em maior risco do que parece.

Tratamento

O médico de atenção primária muitas vezes está em uma posição especial para identificar um adolescente em risco de suicídio, pois muitos adolescentes que tentam suicídio procuram assistência médica nas semanas que antecedem a tentativa. As consultas frequentemente são motivadas por queixas somáticas vagas. Caso o paciente apresente evidências de depressão, o médico deve avaliar a gravidade da depressão e do risco de suicídio. O pediatra deve sempre buscar atendimento psicológico de emergência para qualquer adolescente que esteja gravemente deprimido, psicótico ou agudamente suicida. É responsabilidade do psicólogo ou do psiquiatra avaliar a gravidade da ideação suicida e decidir se um tratamento hospitalar ou ambulatorial é mais apropriado. Adolescentes com depressão leve e baixo risco de suicídio devem ser acompanhados cuidadosamente, e o grau de depressão deve ser avaliado de modo contínuo. Se parecer que o paciente está piorando ou não está respondendo à terapia de apoio, deve-se realizar encaminhamento para atendimento especializado.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:495 [PMID: 11314578].

Benjamin N: Shain and the Committee on Adolescence; Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. Pediatrics 2007;120:669–676.

Centers for Disease Control and Prevention: Suicide trends among youths and young adults aged 10–24 years—United States, 1990–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56(35): 905–908 [PMID: 17805220].

Hatcher-Kay C, King CA: Depression and suicide. Pediatr Rev 2003;24:363 [PMID: 14595033].

ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

O abuso de substâncias é um problema complexo para os adolescentes e para a sociedade em geral. Consulte o Capítulo 4 para um exame aprofundado desta questão.

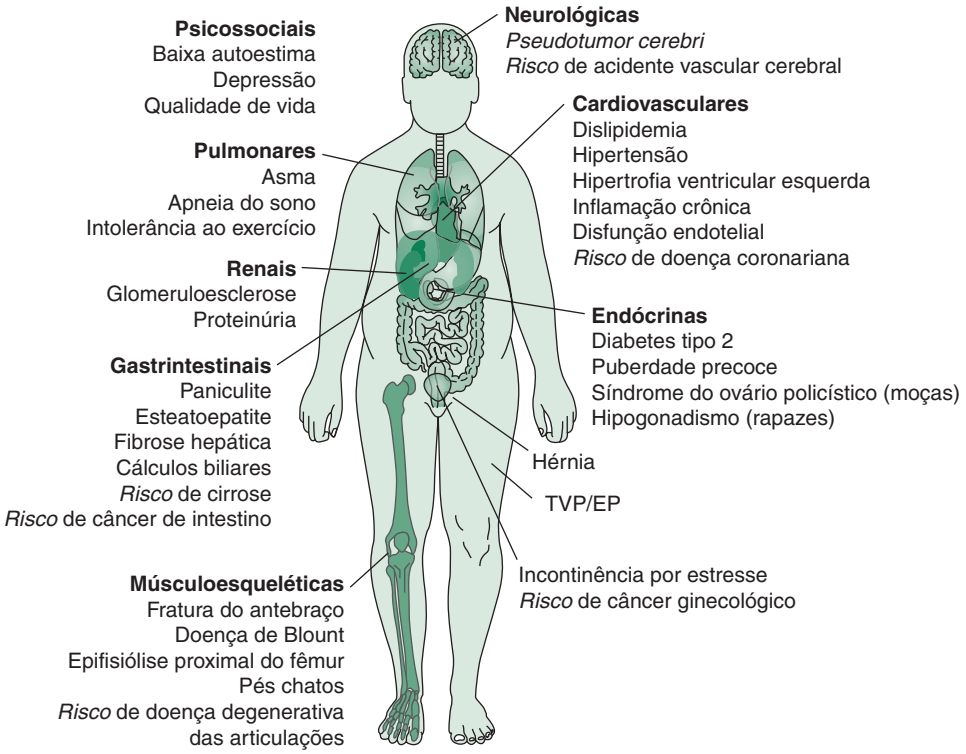
DISTÚRBIOS RELACIONADOS À ALIMENTAÇÃO SOBREPESO

Introdução

A prevalência de obesidade entre adolescentes de 12-19 anos de idade aumentou de 5 para 17% nos últimos 25 anos, com taxas mais elevadas em jovens negros e hispânicos. De acordo com as tabelas de crescimento dos CDC de 2000, a obesidade durante a adolescência é definida como um índice de massa corporal (IMC) > 95º percentil para idade e gênero. Sobrepeso é definido como o IMC entre o 85º e 95º percentil para idade e gênero. Um adolescente com sobrepeso tem uma chance de 70% de tornar-se um adulto obeso. A Figura 3-5 ilustra as múltiplas morbidades relacionadas ao sobrepeso e à obesidade durante a adolescência e o risco de comorbidades associadas à obesidade na idade adulta. Talvez as morbidades de curto prazo mais comuns para adolescentes com sobrepeso e obesos sejam psicossociais, incluindo marginalização social, baixa autoestima, depressão e má qualidade de vida. Assim como as morbidades físicas, essas complicações psicossociais podem se estender à idade adulta. Dados recentes sobre os hábitos de alimentação e de exercício físico dos adolescentes que potencializam o sobrepeso e a obesidade indicam que quase 80% dos adolescentes ingerem quantidade insuficiente de fibras, 65% têm menos do que o nível recomendado de atividade física (60 minutos por dia, cinco vezes por semana), 35% assistem a três horas ou mais de televisão em dias de aula típicos e 25% participam de atividades computacionais não acadêmicas por mais de três horas em dias de aula típicos.

Avaliação

A triagem regular para sobrepeso e obesidade, medindo-se o IMC durante consultas de rotina, e provimento de orientação preventiva antecipatória para o adolescente e a família em relação à alimentação saudável e atividade física são essenciais para identificação precoce e prevenção de sobrepeso e comorbidades relacionadas. Uma história familiar de obesidade, diabete melito, hipertensão, hiperlipidemia e doença coronariana coloca um jovem com sobrepeso em maior risco de desenvolver estas comorbidades. Detalhes do comportamento alimentar individual e da família, avaliação da atividade física e tempo despendido em atividades sedentárias, esforços anteriores para perder peso e atual prontidão para mudar podem identificar áreas de estilo de vida que podem ser modificadas para promover perda de peso. A análise dos sistemas



▲ **Figura 3-5** Complicações da obesidade. TVP, trombose venosa profunda; EP, embolia pulmonar. (Adaptada e reproduzida, com permissão, de Xanthakos AS, Daniel SR, Inge TH; Bariatric surgery in adolescentes: An update. *Adolesc Med Clinics* 2006;17.)

Quadro 3-1 Exames de triagem para adolescentes com sobrepeso e obesos em ambiente de atenção primária

IMC	Fatores de risco	Exames
85º a 94º percentil	Nenhum	Níveis de lipídeos em jejum
85º a 94º percentil	História familiar de doenças relacionadas à obesidade; pressão arterial e/ou níveis de lipídeos elevados; uso de cigarro	Níveis de lipídeos em jejum, AST e ALT, glicemia em jejum
≥ 95º percentil		Níveis de lipídeos em jejum, AST e ALT, glicemia em jejum

deve incluir perguntas sobre sintomas associados a condições comórbidas, incluindo resistência insulínica e diabetes, dor abdominal, disfunção do sono e irregularidades menstruais (pacientes do sexo feminino). Se um adolescente com sobrepeso for hígido sob os demais aspectos e não apresentar atraso no crescimento ou na maturação sexual, uma causa endocrinológica, neurológica ou genética subjacente para o sobrepeso será improvável. Os componentes-chave da história e da avaliação física de um adolescente com sobrepeso são descritos no Capítulo 10. O percentil do IMC e a presença de fatores de risco para morbidades podem servir de orientação para avaliações laboratoriais de adolescentes com sobrepeso no contexto da atenção primária (Quadro 3-1).

Tratamento

Intervenções abrangentes, que incluam tanto terapia comportamental quanto modificações na dieta e na atividade física, parecem ser as abordagens mais bem-sucedidas à obesidade e suas comorbidades, mas estudos clínicos que testem estas intervenções são limitados. Vários estudos sobre tratamento da obesidade na infância confirmaram a importância decisiva da participação dos pais nos programas de controle de peso. A maior independência dos adolescentes significa que os profissionais devem discutir os comportamentos de saúde diretamente com eles e, ao mesmo tempo, envolver os pais nas discussões e incentivar toda a família a tornar o ambiente doméstico e o estilo de vida da família mais saudáveis.

As evidências mais recentes no tratamento da obesidade na população pediátrica recomendam uma abordagem em quatro etapas, que inclui (1) prevenção (Quadro 3-2); (2) programa estruturado para manejo de peso; (3) intervenção multidisciplinar abrangente; e (4) intervenção de atenção terciária. O algoritmo do tratamento ajuda os serviços de saúde a determinar o estágio de manejo do peso apropriado para cada paciente com base na idade, percentil do IMC, comorbidades e história pregressa de tratamento para obesidade. Esta abordagem é descrita no Capítulo 10, e o modelo detalhado pode ser encontrado na publicação original, "Recommendations for Treatment of Child and Adolescente Overweight and Obesity and Obesity in Pediatrics", do grupo de Spear.

Quadro 3-2 Componentes do estágio I da abordagem de estilo de vida saudável e medidas preventivas para o manejo de peso em adolescentes

Recomendar ≥ 5 porções de frutas e legumes por dia
No máximo, 2 h de televisão por dia
Recomendar que não haja aparelho de TV no dormitório do adolescente.
Minimizar ou eliminar bebidas açucaradas
Abordar os hábitos alimentares (p. ex., evitar pular o café da manhã)
Recomendar ≥ 1 h de atividade física moderada por dia[a]
Envolver toda a família nas mudanças de estilo de vida e reconhecer diferenças culturais

[a]Os adolescentes com sobrepeso em geral vão precisar iniciar com períodos mais curtos de atividade de menor intensidade e gradualmente aumentar a duração bem como a intensidade da atividade.

Os profissionais que cuidam de adolescentes obesos e com sobrepeso devem identificar comorbidades e tratá-las como indicado. Por exemplo, um adolescente com sobrepeso e que apresenta sonolência durante o dia e roncos intensos pode precisar de um estudo do sono para avaliar apneia obstrutiva do sono. Uma jovem com sobrepeso não grávida com *acantose nigricans* e oligomenorreia deve ser avaliada para síndrome do ovários policístico (SOP). Existem poucas diretrizes sobre farmacoterapia para obesidade no adolescente. Somente dois medicamentos são atualmente aprovados. A sibutramina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), é aprovada para pacientes de 16 anos ou mais. O orlistat, um inibidor da lipase, é aprovado para pacientes de 12 anos ou mais. De modo geral, adolescentes obesos que poderiam se beneficiar com a medicação devem ser encaminhados a um programa multidisciplinar de perda de peso para avaliação e tratamento, pois medicamentos só devem ser usados como parte de um programa abrangente que inclui dieta, atividade física e modificações comportamentais. A cirurgia bariátrica é reservada somente para adolescentes com obesidade grave que sejam fisicamente maduros, que tenham um IMC de 50 kg/m^2 ou mais (ou ≥ 40 kg/ m^2 com comorbidades significativas), que não obtiveram sucesso com um programa de perda de peso no mínimo por seis meses e que foram considerados aptos a aderir às mudanças de estilo de vida de longo prazo necessárias após a cirurgia em avaliação psicológica.

Barlow SE: Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: Summary report. Pediatrics 2007;120 (Suppl 4):S164–S192 [PMID: 18055651].

Centers for Disease Control and Prevention: Youth Risk Behavior Surveillance—United States, 2007. Surveillance Summaries, June 6, 2008. *MMWR* 2008;57(No. SS-4). Available at: http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/pdf/yrbss07_mmwr.pdf

Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122(1): 198–208 [PMID: 18596007].

Davis MM et al.: Recommendation for prevention of childhood obesity. Pediatrics 2007;120(Suppl 4):S229–S253 [PMID: 18055653].

Freedman DS et al.: Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. J Pediatr 2007;150(1):12–17 [PMID: 17188605].

Krebs NF et al.: Assessment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics 2007;120(Suppl 4):S193–S228 [PMID: 18055652].

Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM: High body mass index for age among US children and adolescents, 2003–2006. JAMA 2008;299(20):2401–2405.

Skelton JA et al.: Prevalence and trends of severe obesity among US children and adolescents. Acad Pediatr 2009;9:322–329 [PMID: 19560993].

Spear BA et al.: Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics 2007;120(Suppl 4):S254–S288 [PMID: 18055654].

Xanthakos SA, Daniels SR, Inge TH: Bariatric surgery in adolescents: an update.Adolesc Med Clin 2006;17(3):589–612 [PMID: 17030281].

Growth charts are available at the Centers for Disease Control and Prevention web site, http://www.cdc.gov/growthcharts.

EVITAÇÃO DA ESCOLA

Se um adolescente faltou mais de uma semana de escola por causa de uma doença ou sintoma físico cujo quadro clínico é incompatível com doença grave, deve-se suspeitar da existência de fatores emocionais primários ou secundários que contribuem para o absenteísmo. A investigação das faltas à escola pode mostrar um padrão, tal como faltar às aulas matinais ou faltar nos mesmos dias no início ou no fim da semana.

Deve-se suspeitar de evitação da escola em jovens que faltam constantemente a despeito das tentativas dos pais e profissionais de incentivar seu comparecimento. Os adolescentes que evitam a escola costumam ter uma história de excessivas ausências escolares ou de dificuldades de separação quando eram mais jovens. Podem ter uma história de queixas somáticas recorrentes. Os pais muitas vezes sentem-se incapazes de obrigar seu filho a frequentar a escola, podem não ser capazes de distinguir doença de simulação, ou podem ter uma necessidade subjacente de manter o jovem em casa.

A história e exame físico completos devem incluir uma análise das histórias clínica, educacional e psiquiátrica do paciente. Todos os sintomas de problemas emocionais devem ser explorados. Depois de pedir autorização do paciente e dos pais, o médico pode achar proveitoso falar diretamente com as autoridades escolares e alguns dos professores mais importantes. O adolescente pode estar tendo problemas com determinados professores ou pessoas ou experimentando adversidade na escola (p. ex., *bullying* ou um professor intimidante). Alguns alunos ficam tão atrasados academicamente que não veem como se nivelar e se sentem oprimidos. A ansiedade de separação, às vezes de longa duração, pode se manifestar em preocupações subconscientes de que algo pode acontecer com a mãe enquanto o adolescente está na escola. A enfermeira da escola pode ter informações úteis sobre a frequência de visitas à enfermaria nos últimos anos. É importante determinar as respostas típicas dos pais às ausências e queixas somáticas. Os pais podem estar fazendo tentativas subconscientes de manter o adolescente em casa, o que, por sua vez, pode produzir ganhos secundários para o paciente; que perpetua a queixa.

Tratamento

Retornar à escola rapidamente depois de um período de ausência é fundamental para a recuperação. O pediatra deve facilitar este processo oferecendo-se para falar com as autoridades escolares para justificar provas, deveres de casa e trabalhos que foram perdidos; deve falar diretamente com professores mais severos, com o objetivo de facilitar ao máximo a transição de retorno à escola. Quanto mais tempo os adolescentes se mantiverem afastados da escola, maior pode ser sua ansiedade em relação ao retorno. Caso uma doença ou sintoma torne-se tão sério que impeça o adolescente de ir à escola, o paciente e os pais devem ser informados de que uma visita a um consultório médico é necessária. O médico enfoca a consulta tanto nos pais quanto no adolescente para aliviar a culpa dos pais por mandarem o jovem para a escola. Se o adolescente não pode permanecer na escola, deve-se recomendar uma hospitalização para uma avaliação clínica e psiquiátrica aprofundada. Os pais devem ser alertados sobre a possibilidade de recaídas após feriados escolares, férias de verão ou doença aguda.

Hanna GL et al.: Separation anxiety disorder and school refusal in children and adolesscents. Pediatr Rev 2006;27:56 [PMID: 16452275].

Suveg C et al.: Separation anxiety disorder, panic disorder, and school refusal. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2005;14:773 [PMID: 16171702].

FRACASSO ESCOLAR

O volume e a complexidade do conteúdo de trabalho aumentam significativamente no ensino médio, mais ou menos na mesma época das rápidas mudanças físicas, sociais e emocionais da puberdade. Para terem um bom desempenho acadêmico, os jovens adolescentes precisam ter a capacidade cognitiva, os hábitos de estudo, a concentração, a motivação, o interesse e o foco emocional necessários. O fracasso acadêmico que ocorre na adolescência apresenta um amplo diagnóstico diferencial:

1. Capacidade intelectual limitada.
2. Deficiências de aprendizagem.
3. Depressão ou problemas emocionais.
4. Problemas visuais ou auditivos; outro tipo de deficiência física.
5. Absenteísmo escolar excessivo secundário a doenças crônicas, como asma ou disfunção neurológica.
6. Incapacidade de se concentrar.
7. Transtorno do deficit de atenção e hiperatividade.
8. Falta de motivação.
9. Uso/abuso de drogas e álcool.

Cada uma destas causas pode ser explorada. A avaliação exige uma história e exame físico pormenorizados, exames laboratoriais apropriados e testes educacionais e psicológicos padronizados.

Tratamento

O manejo deve ser individualizado para atender as necessidades específicas e promover os pontos fortes do paciente. Para jovens

com deficiências de aprendizagem, uma prescrição individual para cursos, professores e atividades extracurriculares regulares e de educação especial é importante. A psicoterapia ajuda estes adolescentes a adquirir habilidades de enfrentamento, melhorar a autoestima e desenvolver a capacidade de socialização. Se o paciente tem transtorno de deficit de atenção ou hiperatividade que prejudica sua capacidade de se concentrar, um tratamento com medicação estimulante (p. ex., metilfenidato ou dextroanfetamina) pode ser útil. Se o adolescente estiver deprimido ou se outros problemas emocionais graves se revelarem, deve-se recomendar uma avaliação psicológica.

Wilens TE et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. JAMA 2004;292:619 [PMID: 15292088].

Wolraich ML et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: A review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. Pediatrics 2005;115:1734 [PMID: 15930238].

DISTÚRBIOS MAMÁRIOS

O exame das mamas deve fazer parte do exame físico de rotina nas moças logo que houver o surgimento dos brotos mamários, pois assim a pré-adolescente aceitará o exame como parte rotineira do cuidado da saúde, e a ocasião pode servir como oportunidade para oferecer tranquilização e educação. O exame se inicia com uma inspeção para verificar a simetria e o estágio de Tanner ou classificação da maturação sexual. Um desenvolvimento assimétrico das mamas é comum nas adolescentes mais jovens, geralmente sendo transitório, ainda que 25% das mulheres possam continuar apresentando assimetria na idade adulta. As causas orgânicas da assimetria das mamas incluem hipoplasia mamária unilateral, amastia, ausência do músculo peitoral maior e hipertrofia juvenil unilateral, na qual ocorre rápido crescimento do tecido mamário, geralmente imediatamente após a telarca.

O exame das mamas é realizado com a paciente na posição supina e o braço ipsilateral posicionado atrás da cabeça. Usando as polpas digitais, o examinador apalpa o tecido mamário em círculos concêntricos a partir dos limites externos do tecido mamário ao longo do esterno, clavícula e axila e depois movendo-se em direção à aréola. Esta deve ser comprimida delicadamente para verificar secreção do mamilo. As regiões supraclavicular e infraclavicular e axilares devem ser palpadas em busca dos linfonodos.

Há controvérsia a respeito de ensinar as adolescentes a fazer o autoexame das mamas. No passado, recomendava-se o autoexame da adolescente como um modo de ajudá-las a desenvolver conforto com as mudanças em seus corpos e para detecção de câncer futuro. Mais recentemente, contudo, especialistas questionaram se o autoexame não acabaria resultando em ansiedade, aumento das consultas médicas e procedimentos invasivos desnecessários, pois a grande maioria dos nódulos mamários em adolescentes é benigna. A U.S. Preventive Services Task Force encontrou poucas evidências de que ensinar ou realizar autoexames das mamas rotineiramente reduz a mortalidade por câncer. Apesar da falta de dados a favor ou contra ensinar ou realizar autoexames mamários durante a adolescência, existe algum consenso de que jovens com maior risco de câncer de mama — adolescentes com história de neoplasia maligna, adolescentes que realizaram radioterapia no tórax há pelo menos 10 anos e adolescentes de 18-21 anos de idade cujas mães são portadoras dos genes *BRCA 1* ou *BRCA 2* — devem realizar autoexames mensais das mamas após cada período menstrual.

NÓDULOS MAMÁRIOS

Os nódulos mamários em adolescentes são, em sua maioria, benignos (Quadro 3-3). A incidência de cânceres mamários primário e secundário em meninas de 15-19 anos de idade entre 2002 e 2006 foi de 0,2 por 100.000. Neoplasias raras de meninas adolescentes incluem carcinoma secretório juvenil, carcinoma intraductal, rabdomiossarcoma, cistossarcoma filoide maligno e tumor metastático. Estudos retrospectivos indicam que biópsias de nódulos mamários em adolescentes mostram mais comumente fibroadenoma (67%), alteração fibrocística (15%) e abscesso ou mastite (3%).

1. Fibroadenoma

Os fibroadenomas são os nódulos mamários mais comuns em meninas adolescentes. Estas e outras lesões mamárias são relacionadas nos Quadros 3-3 e 3-4. Os fibroadenomas são compostos de tecido glandular e fibroso. Eles são tipicamente não

Quadro 3-3 Nódulos mamários em meninas adolescentes

Comuns
Fibroadenoma
Alterações fibrocísticas
Cistos mamários (incluindo os cistos subareolares)
Abscesso mamário ou mastite
Necrose de gordura (após traumatismo)
Menos comuns (benignos)
Linfoangioma
Hemangioma
Papiloma intraductal
Papilomatose juvenil
Fibroadenoma gigante
Neurofibromatose
Adenoma ou queratoma do mamilo
Ectasia do ducto mamário
Linfonodo intramamário
Lipoma
Hematoma
Hamartoma
Galactocele
Raros (malignos ou potencialmente malignos)
Carcinoma secretório juvenil
Carcinoma intraductal
Cistossarcoma filoide
Sarcomas (fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rabdomiossarcoma)
Câncer metastático (carcinoma hepatocelular, linfoma, neuroblastoma, rabdomiossarcoma)

Quadro 3-4 Lesões mamárias

Fibroadenoma	2-3 cm, flexível, circunscrito, móvel, não doloroso. Frequentemente encontrado no quadrante superior externo do seio. Manejo consiste em observação.
Fibroadenoma juvenil gigante	Fibroadenoma grande, > 5 cm, com estiramento da pele sobrejacente e dilatação das veias superficiais. Benigno, mas requer excisão para confirmação do diagnóstico e por razões estéticas.
Cistos mamários	Geralmente causado por ectasia ductal ou tubérculos de Montgomery obstruídos, os quais podem ambos estar associados à secreção mamilar. Ecografia pode ajudar a diferenciar de massa sólida. A maioria regride espontaneamente.
Alterações fibrocísticas	Mais comum com o avanço da idade depois da adolescência. Edema leve e nodularidade palpável nos quadrantes superiores externos. Associadas à mastalgia pré-menstrual cíclica.
Abscesso	Frequentemente associado à mastite sobrejacente e/ou secreção mamilar purulenta. Cultivar o material do abscesso e/ou secreção do mamilo antes de iniciar antibióticos.
Cistossarcoma filoide	Tumor grande de rápido crescimento associado a alterações na pele sobrejacente, veias dilatadas e necrose da pele. Requer excisão. Na maioria das vezes benigno, mas pode ser maligno.
Papiloma intraductal	Tumor intraductal palpável, com frequência subareolar com secreção mamilar associada, mas pode encontrar-se na periferia da mama nas adolescentes. Requer excisão cirúrgica.
Papilomatose juvenil	Tumor mamário raro caracterizado por massa mamária grosseiramente nodular descrita como tendo o aspecto de "queijo suíço". Requer excisão cirúrgica.
Necrose gordurosa	Processo inflamatório localizado; tipicamente é consequência de traumatismo (ferimentos em esportes ou com cinto de segurança). Cicatrizes subsequentes podem ser confundidas com alterações semelhantes às associadas a neoplasias.

sensíveis e aparecem durante o final da adolescência como nódulos flexíveis, lisos, circunscritos e móveis, na maioria das vezes no quadrante superior externo, mas podem aparecer em qualquer quadrante. De 10-25% das meninas terão lesões múltiplas ou bilaterais. Os fibroadenomas em geral crescem lentamente, com tamanho médio de 2-3 cm. Eles podem permanecer do mesmo tamanho por meses ou anos, sendo que de 10-40% regridem completamente durante a adolescência. O tecido fibroglandular denso da mama adolescente pode causar resultados falso-positivos em mamografias comuns. Portanto, a ecografia é a melhor modalidade de imagem para avaliar um nódulo no seio de uma adolescente. O crescimento ou regressão de fibroadenomas de menos de 5 cm pode ser monitorado durante 3 ou 4 meses. Avaliações adicionais dependerão da evolução do paciente com exames semestrais por alguns anos seguidos de exames anuais para um nódulo que esteja regredindo. Fibroadenomas com mais de 5 cm, nódulos mamários que estejam aumentando de tamanho ou apresentem alterações na pele sobrejacente, ou nódulos suspeitos em um paciente com história de neoplasia anterior podem requerer biópsia e cirurgia excisional.

2. Alterações fibrocísticas das mamas

Alterações fibrocísticas das mamas são muito mais comuns em mulheres adultas do que em adolescentes. Os sintomas incluem leve inchaço e nodularidade palpável, mais frequentemente nos quadrantes superiores externos. A mastalgia é tipicamente cíclica, ocorrendo em geral pouco antes da menstruação. Tranquilizar a adolescente sobre a natureza benigna do processo pode ser suficiente. Anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno ou naproxeno sódico, ajudam a aliviar os sintomas. Anticoncepcionais orais também são benéficos. Sutiãs podem oferecer alívio dos sintomas. Estudos indicaram não haver associação entre metilxantina e seios fibrocísticos; contudo, algumas mulheres relatam diminuição de sintomas quando não ingerem cafeína.

3. Abscesso mamário

Embora a amamentação ao seio seja a causa mais comum de mastite, nas adolescentes fatores desencadeadores incluem depilar ou extrair os pelos periareolares, *piercings* nos seios e traumas que ocorrem durante a atividade sexual. Os organismos causadores mais comuns são a flora epidérmica normal. Uma mulher com um abscesso mamário geralmente se queixa de dor mamária unilateral, e o exame revela alterações inflamatórias sobrejacentes. O exame pode ser enganoso porque a infecção pode ser mais profunda do que se suspeita. O tempo de cicatrização após perfuração do mamilo (*piercing*) é de 3-6 meses. Os riscos associados ao *piercing* do mamilo incluem reações alérgicas ao metal, formação de queloide e maior risco de hepatites B e C e de HIV. Complicações associadas à formação de abscesso secundária ao *piercing* do mamilo incluem endocardite, lesões valvares cardíacas, infecção de próteses cardíacas, reação ao corpo estranho de metal no tecido mamário e infecção recorrente. *Staphylococcus aureus* é o patógeno mais comum. Estreptococos β-hemolíticos, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* também têm sido implicados. Abscessos flutuantes devem ser incisados, drenados e cultivados em meio líquido. Antimicrobianos orais com cobertura para *S. aureus* resistente à meticilina devem ser administrados inicialmente, e o paciente deve ser monitorado rigorosamente para a resposta ao tratamento até que os resultados dos exames culturais e da sensibilidade estejam disponíveis.

SECREÇÃO MAMILAR E GALACTORREIA

A ectasia ductal é uma causa comum de secreção mamilar. Ela é comum durante o desenvolvimento da mama e está associada à dilatação dos ductos mamários, fibrose periductal e inflamação. Ela pode se apresentar na forma de secreção espessa sanguinolenta acastanhada ou multicor, e/ou com um nódulo cístico na mama, geralmente na região subareolar. O bloqueio dos ductos e os acúmulos de líquido em geral se resolvem espontane-

amente, mas podem tornar-se infectados e produzir mastite. Os pacientes devem ficar atentos a eritema, calor e sensibilidade indicativos de mastite. Antibióticos orais com cobertura para a flora da pele devem ser iniciados se houver suspeita de infecção. Secreção mamilar serosa ou sero-sanguinolenta é comum e pode estar associada a alterações fibrocísticas da mama. Os tubérculos de Montgomery são pequenas glândulas localizadas no aspecto externo da aréola que podem drenar um líquido claro ou acastanhado através de uma abertura ectópica na aréola e podem estar associados a uma pequena massa subareolar. Estas lesões e secreção costumam regredir espontaneamente. Papilomas intraductais oriundos da proliferação de células ductais que se projetam no lúmen do ducto são uma causa rara de secreção mamilar sanguinolenta ou sero-sanguinolenta, podendo também apresentar uma massa subareolar ou periférica. Estas lesões estão associadas a maior risco de neoplasias em adultos.

A galactorreia pode ser distinguida das outras causas de secreção mamilar pela natureza leitosa da secreção e tendência a envolver ambas as mamas. Ela geralmente é benigna. As causas mais comuns incluem estimulação ou irritação crônica do mamilo, medicações e drogas ilícitas (as drogas que causam galactorreia estão relacionadas no Quadro 3-5), gestação, parto ou aborto. Tumores secretores de prolactina (prolactinomas) e hipotireoidismo são causas patológicas comuns de galactorreia durante a adolescência. Causas menos comuns de hiperprolactinemia e galactorreia incluem doenças no ou próximas ao hipotálamo ou hipófise que interferem na segregação de dopamina ou em sua liberação para o hipotálamo. Incluídos estão os tumores do hipotálamo e/ou hipófise, tanto benignos (p. ex., craniofaringiomas) quanto malignos (p. ex., doença metastática), doenças infiltrativas do hipotálamo (p. ex., sarcoidose) e dano ao pedículo hipofisário (p. ex., secção ou compressão). A estimulação dos nervos intercostais (p. ex., cirurgia da parede torácica ou infecção por herpes-zóster), insuficiência renal (depuração reduzida da prolactina), síndrome do ovário policístico e estresse emocional ou físico também podem causar prolactinemia, a qual pode induzir galactorreia.

Quadro 3-5 Medicamentos e fitoterápicos associados à galactorreia

Anticonvulsivantes (ácido valproico)
Antidepressivos (inibidores da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos)
Ansiolíticos (alprazolam)
Anti-hipertensivos (atenolol, metildopa, reserpina, verapamil)
Antipsicóticos
Típicos (haloperidol, fenotiazina, pimozide)
Atípicos (risperidona, olanzapina, molindone)
Antieméticos (proclorperazina)
Fitoterápicos (anis, cardo, funcho, semente de alforva, urtiga)
Anticoncepcionais hormonais
Isoniazida (INH)
Drogas ilícitas (anfetaminas, maconha, opiáceos)
Agentes de motilidade (metoclopramida)
Relaxantes musculares (ciclobenzaprina)

Achados clínicos

A ecografia de mama pode ajudar a determinar a causa de secreção mamilar e de nódulos mamários. Dependendo dos achados adicionais da história e exame físicos, a avaliação da galactorreia pode incluir um exame de gravidez, nível de prolactina e estudos da função tireóidea. Se houver dúvida quanto a se a secreção é realmente galactorreia, a coloração da gordura da secreção pode ser confirmatória. TSH elevado confirma o diagnóstico de hipotireoidismo. Prolactina elevada e TSH normal, frequentemente acompanhados por amenorreia, na ausência de medicação sabidamente causadora de hiperprolactinemia, sugerem um tumor hipotalâmico ou hipofisário. Nestes casos, exames de ressonância magnética (RM) cerebral e encaminhamento a um endocrinologista pediátrico são indicados.

Tratamento

Recomenda-se observação com exames seriados para secreção mamilar associada a nódulo mamário, a menos que haja suspeita de papiloma. Esta entidade requer avaliação adicional e excisão por um cirurgião mastologista. O tratamento da causa subjacente à galactorreia geralmente é efetivo. Galactorreia por hipotireoidismo deve ser tratada com reposição do hormônio da tireoide. Uma medicação alternativa pode ser prescrita em casos de galactorreia induzida por medicação. Adolescentes com galactorreia, mas sem nódulo mamário que possuem níveis normais de prolactina e de TSH, podem ser acompanhadas clinicamente e orientadas a respeito de medidas de suporte, como evitar a estimulação do mamilo, reduzir o estresse e manter um calendário menstrual para identificar irregularidades. Em muitos casos, os sintomas regridem espontaneamente e não há diagnóstico subjacente. O manejo clínico de prolactinomas com agonistas de dopamina, como bromocriptina, é a abordagem preferencial.

GINECOMASTIA

A ginecomastia, o crescimento glandular subareolar benigno das mamas, afeta até 65% dos adolescentes masculinos. Ela costuma aparecer em torno de seis meses após o início dos caracteres sexuais secundários, com incidência máxima durante os estágios II e III da classificação de maturação sexual. O crescimento do tecido mamário geralmente regride dentro de um a dois anos e a persistência após os 17 anos de idade é incomum. Aproximadamente a metade dos rapazes com ginecomastia têm uma história positiva de ginecomastia na família. A patogênese da ginecomastia da puberdade há muito foi atribuída a um desequilíbrio transitório entre estrogênios que estimulam a proliferação do tecido mamário e androgênios que antagonizam este efeito. A leptina foi recentemente implicada no desenvolvimento da ginecomastia quando comparada a controles. Vários mecanismos foram propostos, nos quais a leptina atua bioquimicamente para alterar a razão estrogênio-andrógeno.

Achados clínicos

É necessário palpar as mamas para distinguir tecido adiposo (pseudoginecomastia) de tecido glandular (ginecomastia verdadeira). Na ginecomastia verdadeira, é possível palpar uma massa

de tecido elástica, muitas vezes sensível, móvel, semelhante a um disco, por baixo do mamilo e da aréola. Quase dois terços dos pacientes têm ginecomastia bilateral. Achados que indicam doença mais séria incluem tecido mamário duro ou firme, crescimento mamário unilateral, massas excêntricas fora do complexo mamilo/aréola e alterações na pele sobrejacente. Um exame geniturinário é necessário para avaliar a maturação da puberdade, volume e massas testiculares ou irregularidades dos testículos.

Na ausência de anormalidades na história ou no exame físico, o monitoramento clínico da ginecomastia masculina por 12-18 meses é suficiente. Uma avaliação laboratorial é justificada se o paciente com ginecomastia é pré-púbere, parece subvirilizado, tem uma massa mamária excêntrica, apresenta uma rápida progressão de crescimento mamário, tem uma massa testicular ou tem persistência de ginecomastia além do período de observação usual. A avaliação laboratorial inicial inclui exames da função tireóidea, testosterona, estradiol, gonadotrofina coriônica humana (hCG) e hormônio luteinizante (LH). Estudos adicionais, dependendo dos achados preliminares, incluem cariótipo, estudos das funções hepática e renal, sulfato de de-hidroepiandrosterona e prolactina. Qualquer paciente com uma massa testicular ou resultados laboratoriais que sugiram um possível tumor, como alta testosterona sérica, hCG ou estradiol, devem fazer uma ecografia dos testículos. Avaliação adicional inclui estudos de imagem suprarrenal ou cerebral caso haja suspeita de tumor hipofisário ou tumor suprarrenal produtor de prolactina.

Diagnóstico diferencial

A ginecomastia pode ser induzida por substâncias (Quadro 3-6). Tumores testiculares, suprarrenais ou hipofisários, síndrome de Klinefelter, hipogonadismo secundário, síndrome de insensibilidade androgênica completa ou parcial, hipertireoidismo ou doenças crônicas (p. ex., fibrose cística, colite ulcerativa, doença hepática, insuficiência renal e síndrome da imunodeficiência adquirida) que levam à desnutrição podem estar associados à ginecomastia. Câncer de mama no adolescente masculino é extraordinariamente raro.

Tratamento

Se a ginecomastia for idiopática, pode-se oferecer tranquilização sobre a natureza comum e benigna do processo. A resolução pode levar até dois anos. Reserva-se a cirurgia para os pacientes que apresentam crescimento mamário grave e/ou trauma psicológico significativos. Em casos de ginecomastia induzida por substâncias, o uso agente causador deve ser interrompido, se possível. O paciente deve ser encaminhado a um endocrinologista ou oncologista se outras etiologias patológicas forem diagnosticadas.

ACOG Committee Opinion: Breast concerns in the adolescent. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1329–1336 [PMID: 17077268].

De Silva et al.: Disorders of the breast in children and adolescents, part 2: breast masses. J Pediatr Adolesc Gynecol 2006;19(6): 415–418 [PMID: 17174833].

Quadro 3-6 Substâncias associadas à ginecomastia

	Exemplos
Antiandrogênicos	Ciproterona, espironolactona, flutamida
Medicamentos antiulcerosos	Cimetidina, omeprazol, ranitidina
Medicamentos cardiovasculares	Digoxina, cerapamil, captopril, metildopa, nifedipina, enalapril, reserpina, minoxidil
Medicamentos quimioterapêuticos	Agentes alquilantes
Drogas de abuso	Álcool, anfetaminas, maconha, opiáceos
Hormônios	Esteroides androgênicos anabolizantes, estrogênios, testosterona, gonadotrofina coriônica
Agentes infecciosos	Cetoconazol, isoniazida, metronidazol, antirretrovirais
Medicamentos psicoativos	Diazepam, antidepressivos tricíclicos, haloperidol, antipsicóticos ativos, fenotiazinas
Outros	Espironolactona, metoclopramida

Fallat ME, Ignacio RC: Breast disorders in children and adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008;21(6):311–316 [PMID: 19064223].

Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM: *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents,* 3rd ed. American Academy of Pediatrics, 2008.

Horner MJ et al. (editors): *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006,* National Cancer Institute, Bethesda,MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.

Jayasinghe Y, Simmons PS: Fibroadenomas in adolescence. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21(5):402–406 [PMID: 19606032].

Laufer MR, Goldstein DP: The breast: examination and lesions. In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (editors): *Pediatric and Adolescent Gynecology,* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 729–759.

Nordt CA, DiVasta AD: Gynecomastia in adolescents. Curr Opin Pediatr 2008;20(4):375–382 [PMID: 18622190].

DISTÚRBIOS GINECOLÓGICOS NA ADOLESCÊNCIA

FISIOLOGIA DA MENSTRUAÇÃO

O ciclo menstrual ovulatório se divide em três fases consecutivas: folicular (dias 1-14), ovulatória (meados do ciclo) e lútea (dias 16-28). Durante a fase folicular, a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina do hipotálamo estimula a hipófise anterior a segregar o hormônio folículo-estimulante (FSH) e LH. Sob a influência do FSH e do LH, surge um folículo ovariano dominante entre o quinto e o sétimo dia do ciclo menstrual, e o outro folículo sofre atresia. A elevação dos níveis de estradiol produzida pelo amadurecimento do folículo causa proliferação do endométrio. Na fase folicular intermediária, o FSH começa a

diminuir secundariamente à retroalimentação negativa mediada por estradiol, ao passo que o LH continua aumentando como resultado da retroalimentação positiva mediada por estradiol.

O LH em elevação inicia a secreção de progesterona e a luteinização das células granulosas do folículo. A progesterona estimula adicionalmente o LH e o FSH. Isso acarreta um pico de LH, o que faz com que o folículo se rompa e expulse o ovócito. Durante a fase lútea, o LH e o FSH diminuem gradualmente. O corpo lúteo segrega progesterona. O endométrio entra na fase secretória em resposta à elevação dos níveis de estrogênio e progesterona, com maturação 8-9 dias depois da ovulação. Se não ocorrer gravidez ou se hCG placentário for liberado, inicia-se a luteólise; os níveis de estrogênio e progesterona diminuem; e o revestimento endometrial se desprende na forma de fluxo menstrual aproximadamente 14 dias depois da ovulação. Nos primeiros dois anos após a menarca, a maioria dos ciclos (50-80%) são anovulatórios.

EXAME PÉLVICO

As indicações para um exame pélvico na adolescente incluem dor abdominal ou pélvica, massa intra-abdominal ou pélvica, sangramento vaginal anormal ou outros distúrbios menstruais, secreção vaginal patológica ou necessidade de citologia cervical. O American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda que se inicie a triagem com Papanicolaou (citopatológico) somente após os 21 anos, independentemente da idade de início de intercurso sexual. Isso se baseia na baixa incidência de câncer cervical em mulheres jovens e o potencial para efeitos adversos associados ao acompanhamento de jovens com resultados de testes de citologia anormais independentemente do tipo de teste usado. Em adolescentes recém-diagnosticadas com HIV, o teste citopatológico é realizado duas vezes no primeiro ano após o diagnóstico e depois anualmente se os testes iniciais forem normais.

Adolescentes sexualmente ativas e imunossuprimidas (p. ex., receptoras de transplante renal) podem necessitar de triagem com citopatológico mais precocemente.

A adolescente pode ficar apreensiva em relação ao primeiro exame pélvico. Um aconselhamento sensato e uma orientação adequada para a idade envolvendo informações sobre o propósito do exame, a anatomia da pelve e os componentes do exame devem ser fornecidos sem pressa. O uso de diagramas e modelos pode facilitar a discussão. Deve-se reservar um tempo para as perguntas da adolescente. Idealmente, o exame deve ocorrer em um ambiente controlado e confortável. A adolescente pode pedir que a mãe ou outro membro da família estejam presentes durante o exame para sentir-se mais tranquila; contudo, em muitos casos, a adolescente pedirá que o exame ocorra em sigilo. A presença de outra funcionária para apoiar a adolescente durante o exame pode ser útil. Uma acompanhante deve estar presente se o examinador for do sexo masculino.

O exame pélvico começa colocando-se a paciente na posição de litotomia dorsal depois que os aparelhos e materiais necessários para o exame estão prontos (Quadro 3-7). Pacientes com deficiências ortopédicas ou outras deficiências físicas requerem ajuda e adaptação para um posicionamento correto e conforto. O examinador inspeciona os genitais externos, observando a classificação da maturidade sexual, estrogenização da mucosa vaginal, formato do hímen, tamanho do clitóris (2-5 mm de largura é normal), presença de erupções ou lesões da vulva, como foliculite por depilação, verrugas ou outras lesões da pele, e *piercings* ou tatuagens nos genitais. Pode-se perguntar à adolescente se ela tem alguma pergunta sobre seu corpo durante a inspeção, pois ela pode ter preocupações sobre as quais se sente inibida para mencionar (p. ex., normalidade da hipertrofia labial). Em casos de história de abuso ou agressão sexual, a presença de lesões, incluindo lacerações, contusões, cicatrizes ou sinéquias em torno do hímen, da vulva ou do ânus deve ser observada.

Quadro 3-7 Materiais para exame pélvico

Geral	Luvas, boa fonte de luz, espéculos de tamanho apropriado, *swabs* aplicadores de algodão estéril, *swabs* grandes para remover o excesso de sangue ou de secreção, rótulos para pacientes, espelho de mão para educação do paciente
Preparação a fresco de secreção vaginal	Indicador de pH, lâminas e lamínulas para microscópio, soluções de NaCl e KOH
Esfregaço cervical para citopatológico (Papanicolaou)	Meio líquido ou lâminas com fixador para exame de Papanicolaou; espátula cervical e escova citológica endocervical; ou escova cervical para coleta
Exames para DST	Meios para teste de gonorreia e *Chlamydia* com *swabs* de coleta específicos
Exame bimanual	Luvas, lubrificante à base de água

A paciente deve ser preparada para a inserção do espéculo para ajudá-la a permanecer relaxada. O espéculo deve ser introduzido na vagina posteriormente com uma direção descendente para evitar a uretra. Um espéculo Pedersen médio costuma ser usado em pacientes que já tiveram relações sexuais; um espéculo Huffman estreito é usado para pacientes virgens. Em uma adolescente virgem, antes do exame com espéculo, um exame vaginal com palpação digital (dedo indicador) pode ajudar o examinador a identificar a posição da cérvice e dar à paciente uma prévia da sensação que ela pode esperar com a introdução do espéculo. Aquecer o espéculo com água da torneira antes da inserção pode ser mais confortável para a paciente e também funcionar como lubrificação. Tocar simultaneamente o aspecto interno da coxa da paciente ou aplicar ligeira pressão sobre o períneo distante do orifício vaginal durante a inserção ajuda a distrair a atenção da colocação do espéculo. As paredes vaginais e a cérvice são inspecionadas em busca de anormalidades anatômicas, inflamações e lesões, e a quantidade e qualidade da secreção aderida às paredes vaginais e acumulada na vagina são observadas. A presença de um ectrópio cervical é comumente observada em adolescentes como eritema ao redor do orifício externo do útero. O ectrópio é a eversão do epitélio colunar endocervical para fora do orifício cervical sobre a face da cérvice.

Amostras de material são obtidas na seguinte ordem: pH vaginal, preparações a fresco com soro fisiológico e KOH, triagem com citologia cervical (Papanicolaou) se indicada e esfregaços

endocervicais para gonorreia e *Chlamydia* (Quadro 3-8). Retira-se, então, o espéculo, e um exame bimanual é realizado com um ou dois dedos na vagina e a outra mão sobre o abdome para palpar o útero e anexos para verificar seu tamanho, posição e sensibilidade.

DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

1. Amenorreia

Define-se amenorreia primária como ausência de períodos menstruais ou caracteres sexuais secundários aos 13 anos de idade ou ausência de menstruação na presença de caracteres sexuais secundários aos 15 anos de idade. Na adolescente que já atingiu a menarca, define-se amenorreia secundária como a ausência de menstruação por três ciclos consecutivos ou por seis meses em uma paciente com ciclos irregulares.

A. Avaliação de amenorreia primária e secundária

Para avaliar a amenorreia, é útil considerar níveis anatômicos de possíveis anormalidades do hipotálamo ao trato genital (Quadro 3-9).

Uma abordagem passo a passo, usando história clínica, gráficos de crescimento, exame físico e exames laboratoriais apropriados, permitirá a determinação da etiologia da amenorreia na maioria dos adolescentes. A avaliação se inicia com uma história detalhada do desenvolvimento físico e sexual. Estabelecer uma linha de tempo da puberdade incluindo idade na telarca, na adrenarca, no estirão de crescimento e na menarca ajuda na avaliação do desenvolvimento púbere. Embora possa haver variações no início, grau e distribuição temporal destes estágios, a progressão dos estágios é previsível. Os androgênios suprarrenais são, em grande medida, responsáveis pelo desenvolvimento de pelos axilares e pubianos; o estrogênio é responsável pelo

Quadro 3-8 Testes e procedimentos diagnósticos realizados durante o exame vaginal com espéculo

pH vaginal	Use *swab* de aplicação para coletar secreção aderida à parede ou recessos vaginais se um espéculo estiver em posição; aplique o material coletado imediatamente sobre um indicador de pH para leitura.
Preparações a fresco de salina e KOH	Colete amostras da secreção como indicado com *swabs* diferentes, esfregue uma pequena amostra em lâmina de vidro, aplique pequena gota de soro fisiológico ou de KOH e cubra imediatamente com lamínula, e examine sob microscópio.
Esfregaço Pap	Remova delicadamente o excesso de secreção da superfície da cérvice. Células exocervicais são coletadas com uma espátula aplicando-se ligeira pressão sobre a cérvice com uma espátula e girando-a em torno do orifício externo do útero. Amostras de células endocervicais são coletadas introduzindo-se delicadamente a escova citológica no orifício cervical e girando-a. Ambos os tipos de célula são coletados pela escova cervical centralizando-a sobre o orifício cervical e girando-a.
Exames para DST	Insira *swabs* de teste específicos (p. ex., Dacron para a maioria dos meios de teste de *Chlamydia*) no orifício cervical para obter amostras endocervicais para *Chlamydia* e gonorreia.

[a]Consulte as instruções do fabricante para coleta e processamento das amostras. DST, doenças sexualmente transmissíveis.

Quadro 3-9 Diagnóstico diferencial de amenorreia de acordo com o sítio anatômico onde se localiza a causa

- **Eixo hipotalâmico-hipofisário**
  - Supressão hipotalâmica
    - Doença crônica
    - Estresse
    - Desnutrição
    - Exercícios físicos extenuantes
    - Drogas (haloperidol, fenotiazinas, antipsicóticos atípicos)
  - Lesão no sistema nervoso central
    - Lesões da hipófise: adenoma, prolactinoma
    - Craniofaringioma, tumores do tronco cerebral ou parasselares
    - Traumatismo craniano com contusão hipotalâmica
    - Processo infiltrativo (sarcoidose)
    - Doença vascular (vasculite hipotalâmica)
  - Condições congênitas[a]
    - Síndrome de Kallman
- **Ovários**
  - Disgenesia gonadal[a]
    - Síndrome de Turner (XO)
    - Mosaico (XX/XO)
  - Lesões do ovário
    - Doença autoimune (ooforite)
    - Infecção (caxumba)
    - Toxinas (agentes quimioterápicos alquilantes)
    - Radiação
    - Traumatismo, torção (raro)
  - Síndrome do ovário policístico
  - Falha ovariana
- **Trato de saída uterino-vaginal**
  - Disgenesia mülleriana[a]
    - Deformidade congênita ou ausência de útero, tubas uterinas ou vagina
  - Hímen imperfurado, septo vaginal transverso, agenesia vaginal, agenesia da cérvice
  - Síndrome de insensibilidade androgênica (útero ausente)[a]
  - Defeito no revestimento uterino
    - Síndrome de Asherman (sinéquias intrauterinas pós-curetagem ou endometrite)
    - Tuberculose, brucelose
- **Defeito na síntese ou ação hormonal (virilização pode estar presente)**
  - Hiperplasia suprarrenal[a]
  - Doença de Cushing
  - Tumor suprarrenal
  - Tumor ovariano (raro)
  - Fármacos (esteroides, ACTH)

[a]Indica uma condição que geralmente se apresenta como amenorreia primária. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

desenvolvimento das mamas, maturação dos genitais externos, da vagina e do útero e pela menstruação. A ausência de desenvolvimento sugere falha hipofisária ou ovariana ou disgenesia gonadal. Determinar a idade ginecológica de uma paciente (anos e meses desde a menarca) é útil para avaliar a maturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. A história menstrual inclui a data da última menstruação (DUM), frequência e duração da menstruação, volume de sangue e sintomas pré-menstruais. Ciclos menstruais irregulares são comuns nos primeiros um ou dois anos após a menarca. Dois terços das adolescentes com idade ginecológica de mais de dois anos têm ciclos menstruais regulares.

Os componentes relevantes das histórias clínica e cirúrgica pregressas incluem história neonatal, tratamento para neoplasias, presença de distúrbios autoimunes ou endocrinopatias e medicações atuais (prescritas ou comercializadas livremente, utilizadas sem prescrição). A história familiar inclui idade da menarca das familiares maternas, problemas ginecológicos ou de fertilidade na família, doenças autoimunes ou endocrinopatias. Uma análise dos sistemas deve focalizar os sintomas de doenças hipotâmico-hipofisárias, como mudança de peso, cefaleia, alterações visuais, galactorreia, poliúria e/ou polidipsia. Uma história de dor abdominal e/ou pélvica cíclica em uma adolescente madura com amenorreia pode indicar uma anormalidade anatômica, tal como um hímen imperfurado. Acne e hirsutismo são indicadores clínicos de excesso de androgênios. Tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo podem causar irregularidades menstruais. Alterações no peso, nas características da pele e do cabelo e o padrão de evacuações podem indicar um problema de tireoide. Uma história social confidencial deve incluir atividade sexual, uso de anticoncepcionais, possibilidade de gravidez e uso de cigarro, drogas ou álcool. A paciente deve ser indagada sobre estressores maiores, sintomas de depressão e ansiedade, hábitos alimentares, incluindo comportamentos de alimentação irregular ou para perda de peso, e participação em esportes.

Um exame físico completo deve incluir os componentes listados no Quadro 3-10. Se a paciente é incapaz de tolerar um exame pélvico ou bimanual, a presença do útero pode ser avaliada por exame ou ecografia retoabdominal. A ecografia permite a avaliação da anatomia pélvica e possível obstrução do trato genital, medição da espessura endometrial como indicadora de estimulação estrogênica e identificação de cistos ou massas ovarianos.

Estudos laboratoriais iniciais devem incluir um teste urinário de gravidez, hemograma completo, TSH, prolactina e FSH. Caso haja evidência de hiperandrogenemia (acne, hirsutismo) e suspeita de SOP, devem-se medir a testosterona livre e o sulfato de de-hidroepiandrosterona (DHEAS). Caso haja suspeita de doença sistêmica, ECU, bioquímica sérica (incluindo exames de funções renal e hepática) e a hemossedimentação devem ser obtidos. Se baixa estatura e atraso na puberdade estiverem presentes, deve-se avaliar a idade óssea e o cariótipo.

Se o exame pélvico ou a ecografia revelar genitais externos e órgãos pélvicos femininos normais e a paciente não está grávida, ela deve ser submetida a um teste com medroxiprogesterona oral (10 mg diárias) por dez dias (Figura 3-6). A resposta positiva ao teste do progestogênio com sangramento de privação é sugestiva da presença de um útero normal preparado ("*priming*") por estrogênio.

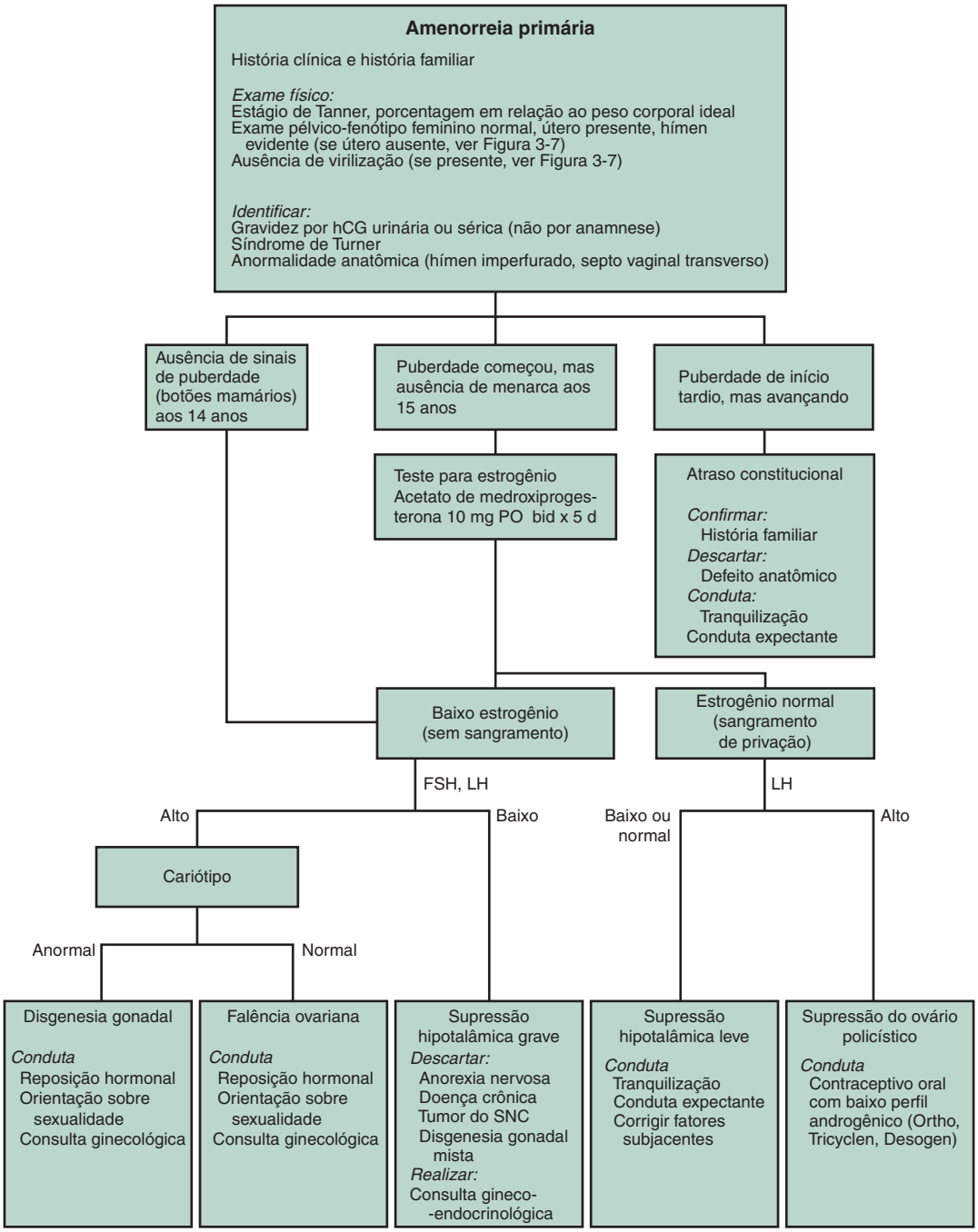
Quadro 3-10 Componentes do exame físico para amenorreia

Aparência geral	Características sindrômicas (p. ex., síndrome de Turner com pescoço alado, tórax em escudo, hipertelorismo dos mamilos, aumento do ângulo de rotação externa dos membros superiores)
Antropometria	Altura, peso, IMC e percentis para idade, sinais vitais (FC, PA)
Oftalmológico	Falhas no campo visual, papiledema
Pescoço	Tiromegalia
Mama	Classificação da maturação sexual, galactorreia
Abdome	Massas
Genital	Classificação da maturação sexual, estrogenização da mucosa vaginal (mucosa rósea e úmida *versus* vermelha delgada por hipoestrogenização), patência himenal, clitoromegalia (largura > 5 mm)
Pélvico e bimanual	Profundidade vaginal por inserção de um *swab* de aplicação umedecido com soro fisiológico na vagina, ou por exame bimanual (normal > 2 cm); palpação do útero e ovários por exame bimanual
Pele	Acne, hirsutismo, acantose *nigricans*

IMC, índice de massa corporal; PA: pressão arterial; FC, frequência cardíaca; CMS, classificação da maturação sexual.

Uma prolactina sérica elevada indica um possível tumor produtor de prolactina. O nível sérico de prolactina é um teste sensível, que pode elevar-se com estresse, alimentação ou intercurso sexual. Um resultado ligeiramente aumentado deve ser repetido antes de se realizar uma ressonância magnética do cérebro para prolactinoma. FSH elevado indica insuficiência ovariana ou disgenesia gonadal e um cariótipo para síndrome de Turner ou mosaico de Turner deve ser obtido. Ooforite autoimune deve ser avaliada por anticorpos antiovarianos se a análise cromossômica estiver normal. Gonadotrofinas séricas normais ou baixas indicam supressão hipotalâmica e amenorreia funcional se o peso da paciente estiver normal e houver uma explicação razoável, tal como exercício vigoroso. Amenorreia funcional, ainda que relativamente comum, é um diagnóstico de exclusão. A baixa concentração de gonadotrofina sérica também pode ser causada por desnutrição, como na anorexia nervosa, nas endocrinopatias, nas doenças crônicas ou em tumor do sistema nervoso central.

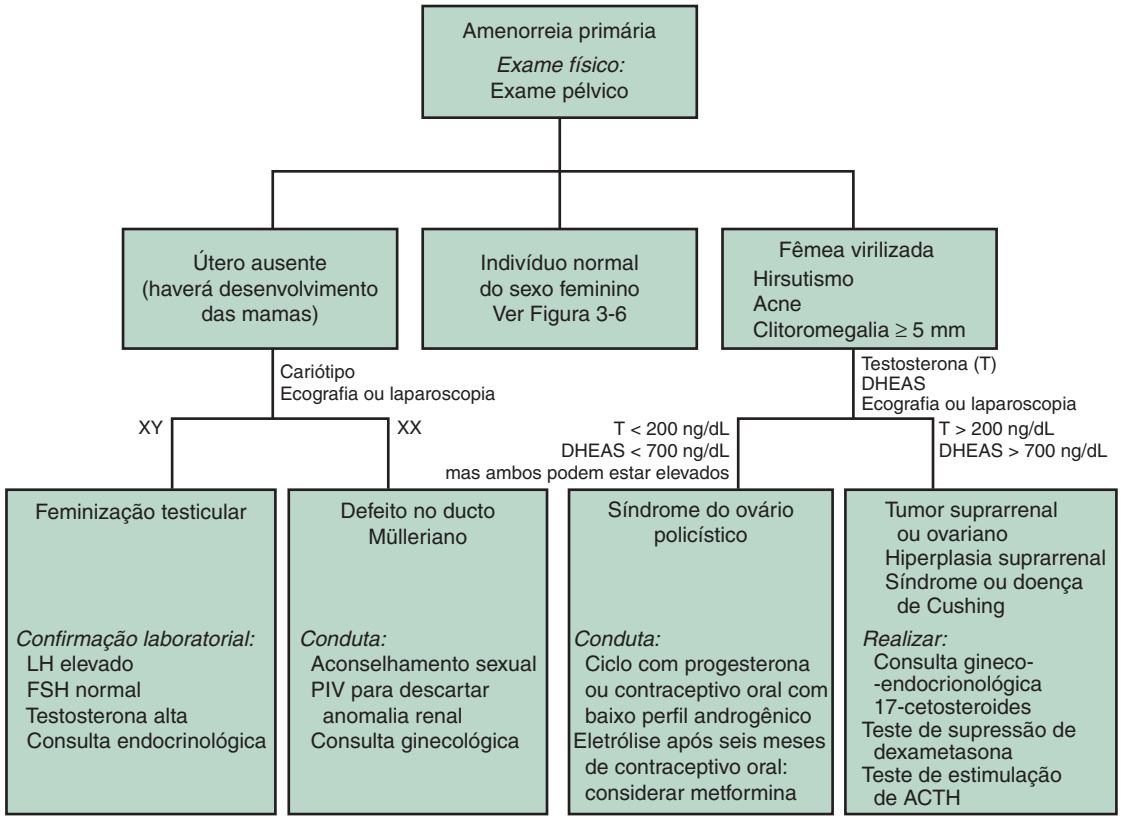
Caso o exame físico ou ecográfico revele ausência de útero (ver Figura 3-7), uma análise cromossômica e testosterona sérica devem ser obtidas para diferenciar entre disgenesia mülleriana e insensibilidade androgênica. Disgenesia mülleriana ou síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) é a ausência congênita da vagina com desenvolvimento uterino variável. Estas mulheres têm níveis de testosterona sérica normais. Uma ressonância magnética da pelve ajuda a elucidar a natureza da agenesia vaginal e diferenciá-la do septo vaginal transverso



▲ **Figura 3-6** Avaliação de amenorreia primária em indivíduo normal do sexo feminino. SNC, sistema nervoso central; FSH, hormônio folículo-estimulante; hCG, gonadrofina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante.

baixo, agenesia do útero e da vagina e hímen imperfurado. Indivíduos com insensibilidade androgênica são fenotipicamente femininos, mas não possuem vagina superior, útero e tubas uterinas; têm cariótipo masculino; e apresentam testosterona sérica elevada (faixa normal para os homens).

O manejo de amenorreia primária ou secundária depende da condição subjacente (Figuras 3-6 a 3-8). O tratamento hormonal é usado em pacientes com causas hipotalâmicas, hipofisárias e ovarianas. Correção cirúrgica pode ser necessária em pacientes com anomalias nas vias de saída do trato genital.



▲ **Figura 3-7** Avaliação de amenorreia primária em indivíduo do sexo feminino com ausência de útero ou com virilização. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DHEAS, sulfato de de-hidroepiandrosterona; FSH, hormônio folículo-estimulante; IVP, pielograma intravenoso; LH, hormônio luteinizante.

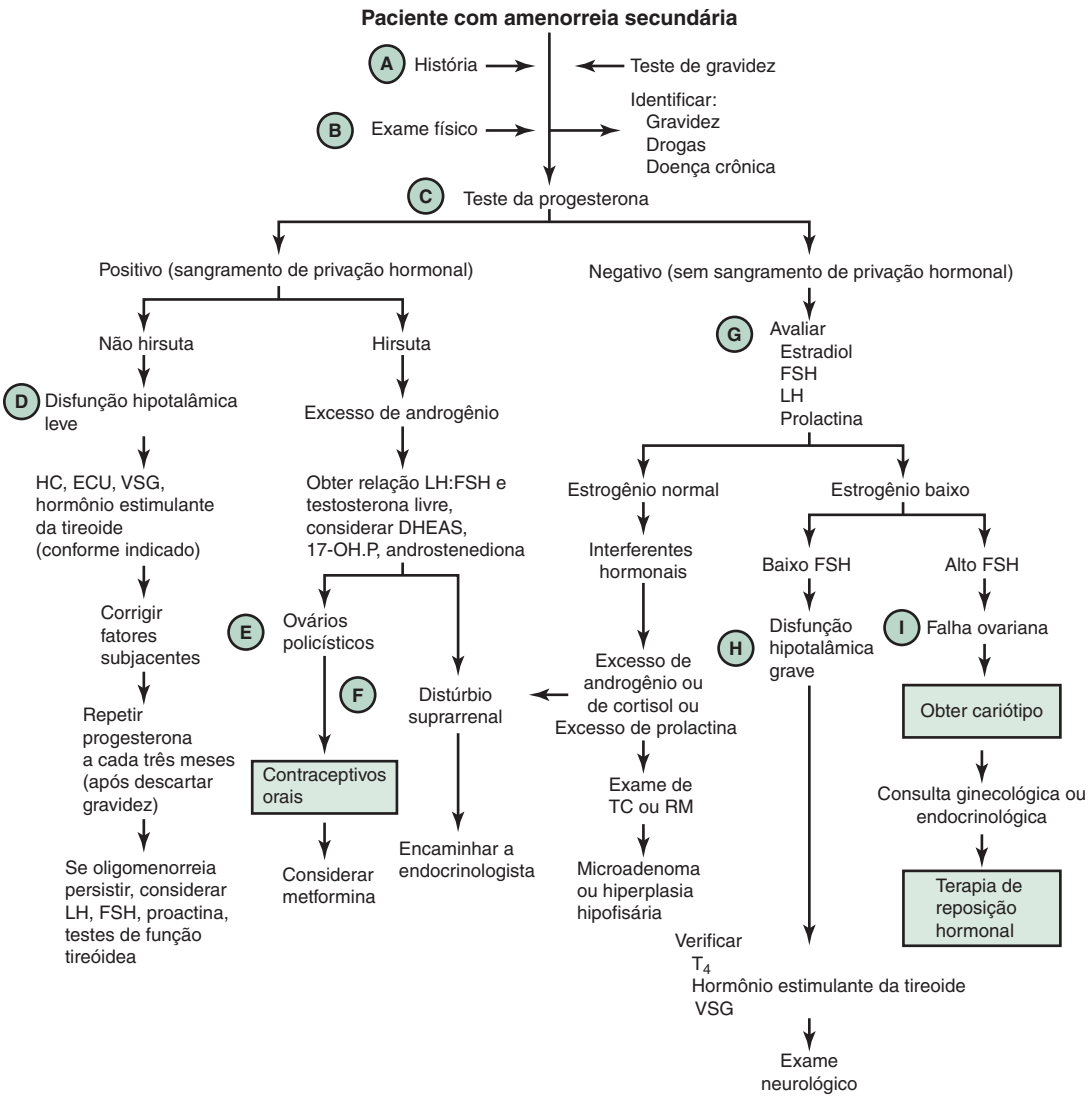
B. Síndrome do ovário policístico

A SOP é o distúrbio endocrinológico mais comum entre mulheres em idade reprodutiva. Ela ocorre em até 6% das adolescentes e em 12% das mulheres adultas. A SOP é caracterizada por disfunção ovariana, distúrbio da secreção de gonadotrofrina e hiperandrogenismo, o qual causa amenorreia, hirsutismo e acne. Muitas adolescentes com SOP têm sobrepeso e a associação de SOP com resistência insulínica está bem estabelecida. Adolescentes com SOP estão em maior risco para morbidades relacionadas à obesidade, incluindo diabete melito tipo 2, dislipidemia e doença cardiovascular, baixa autoestima e problemas de saúde reprodutiva na idade adulta, incluindo infertilidade e câncer endometrial.

A adolescente com SOP geralmente apresenta sobrepeso, oligomenorreia, ou amenorreia secundária, acne e hirsutismo. O conjunto mais recente de critérios diagnósticos para SOP da Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society inclui: (1) presença de hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou hiperandrogenemia bioquímica), (2) disfunção ovariana (oligo-anovulação e/ou presença de ovários policísticos na ecografia), e (3) exclusão de outros excessos androgênicos ou distúrbios relacionados.

O Quadro 3-11 delineia uma avaliação laboratorial padronizada para SOP. Se houver outras etiologias de virilização, como hiperplasia suprarrenal congênita de inicio tardio (história de pubarca prematura, DHEAS elevada, clitoromegalia), uma primeira 17-hidroxiprogesterona matinal deve ser coletada para identificar deficiência de 21-hidroxilase. Cortisol urinário ou um teste de supressão de dexametasona é realizado caso haja suspeita de síndrome de Cushing. Se a paciente estiver com sobrepeso e/ou tiver acantose *negricans*, insulina em jejum, perfil lipídeo e teste de 2 h de sobrecarga oral de glicose são recomendados. Uma simples glicemia em jejum não é suficiente, pois mulheres com SOP podem ter glicemia em jejum normal mas testes pós-prandiais anormais. Uma consulta com um endocrinologista pediátrico pode ajudar na avaliação e no manejo adicional de androgênios significativamente elevados e endocrinopatias.

Encorajar mudanças no estilo de vida que promovam perda de peso é um objetivo básico da terapia para SOP na adolescência. Perda de peso está associada à melhora da regulação menstrual e diminuição dos sintomas de hiperandrogenemia, comorbidades relacionadas à obesidade e infertilidade. Anticoncepcionais orais com combinação de estrogênio/progesterona podem melhorar a regularidade menstrual, diminuir a produção androgênica ovariana e suprarrenal e aumentar a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Atualmente, não existem



▲ **Figura 3-8** Avaliação de amenorreia secundária. HC, hemograma completo; TC, tomografia computadorizada; DHEAS, sulfato de de-hidroepiandrosterona; FHS, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; RM, ressonância magnética; 17-OH-P, 17-hidroxiprogesterona; T_4, tiroxina; ECU, exame comum de urina; VSG, velocidade de hemossedimentação.

diretrizes para o uso de medicações de sensibilização insulínica, como metformina, para tratar SOP em adolescentes.

2. Dismenorreia

A dismenorreia é a queixa ginecológica mais comum entre meninas adolescentes, sendo que até 90% delas relatam algum tipo de sintoma. Quinze por cento das adolescentes descrevem seus sintomas como graves. A prevalência de dismenorreia aumenta com a idade ginecológica devido à sua associação com ciclos ovulatórios. A dismenorreia pode ser considerada primária ou secundária, dependendo da ausência ou presença de doença pélvica subjacente (Quadro 3-12). Prostaglandinas potentes são as mediadoras de dismenorreia, produzindo contrações uterinas, isquemia tecidual e hipersensibilidade das fibras dolorosas no útero.

Além de obter uma história ginecológica e sexual, uma caracterização precisa da dor (relação temporal com a menstruação, intensidade, duração, uso de analgésicos), é importante para determinar o comprometimento funcional. O exame pélvico em geral pode ser adiado em adolescentes sexualmente inativas com provável dismenorreia primária. As moças devem ser incentivadas a acompanhar seus ciclos menstruais usando um calendário para prever quando um período é iminente, permitindo, assim, um uso mais pró-ativo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) um ou dois dias antes do início do período previsto ou na primeira indicação de desconforto. Os AINEs são tipicamente mantidos por mais 2 ou 3 dias após o início da dor.

Quadro 3-11 Avaliação laboratorial para síndrome do ovário policístico

Teste de gravidez	
Testosterona (total e livre)	> 200 ng/dL sugere tumor
Globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG)	
Sulfato de de-hidroepiandrosterona (DHEAS)	> 700 mcg/dL sugere tumor
Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	
Hormônio luteinizante	Razão LH:FSH está elevada se > 2,5:1

As medicações recomendadas são ibuprofeno 400-600 mg a cada 6 h, ou naxopreno 500 mg duas vezes ao dia. Se a paciente não responde aos AINEs, supressão da ovulação com anticoncepcionais orais ou outros anticoncepcionais hormonais, como adesivo transdérmico ou anel intravaginal, podem ser efetivos. Estes produtos também podem ser usados de forma contínua para diminuir a frequência menstrual. Medicações contendo apenas progestogênios, como acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), também são opções. Se os pacientes não respondem a esses produtos e aos AINEs, uma avaliação adicional para dismenorreia secundária é indicada. E exame pélvico, imagem pélvica com ecografia ou RM e laparoscopia diagnóstica podem ser necessários para o diagnóstico. A dismenorreia secundária tende a estar mais associada à dor pélvica crônica, dor no meio do ciclo, dispareunia e metrorragia.

3. Sangramento uterino disfuncional

O sangramento uterino disfuncional (SUD) resulta da descamação endometrial irregular que acompanha ciclos anovulatórios. Ele pode ser caracterizado por menorragia (sangramento prolongado que ocorre em intervalos regulares) ou menometrorragia (sangramento intenso prolongado que ocorre irregularmente e com mais frequência do que o normal). O Quadro 3-13 mostra o diagnóstico diferencial de etiologias menos comuns na adolescência.

Avaliação

Além da história menstrual e sexual, o padrão de sangramento deve ser caracterizado pela extensão do ciclo, duração e quantidade de sangue (p. ex., número de absorventes em 24 h, número de incidentes menstruais). Sangramento por mais de 10 dias é geralmente considerado anormal. A paciente deve ser avaliada para sintomas de anemia, incluindo fadiga, tontura, síncope, taquicardia e outros sangramentos anormais (gengival, nas fezes e equimoses frequentes). O exame físico inclui avaliação da estabilidade hemodinâmica com mensuração da pressão arterial e da frequência cardíaca em ortostatismo. As membranas mucosas e a pele devem ser avaliadas para palidez; o coração, para taquicardia e sopro; o abdome, para organomegalia; e os genitais externos, para sinais de trauma ou anomalias congênitas. Se a paciente nunca foi sexualmente ativa, o exame pélvico geralmente é desnecessário. Em uma moça sexualmente experiente, deve-se realizar o exame pélvico e bimanual para examinar a vagina, a cérvice e os anexos, além de exames para DSTs. O teste de gravidez e outros testes laboratoriais para avaliar a gravidade do SUD são descritos na Figura 3-9.

Tratamento

A gravidade do SUD é determinada pela condição hemodinâmica e pelo grau de anemia, sendo classificada como leve, moderada ou grave (ver Figura 3-9). Os objetivos de tratamento incluem (1) estabelecimento e/ou manutenção de estabilidade hemodinâmica (2) correção de anemia aguda ou crônica, (3) retomada dos ciclos menstruais normais, (4) prevenção de recidiva e (5) prevenção das consequências de longo prazo do manejo da anovulação depende da gravidade do problema e de sua etiologia específica (Quadro 3-14). É importante informar as adolescentes e suas famílias que a adesão ao tratamento medicamentoso é fundamental para controlar o sangramento e tratar a anemia. As adolescentes devem ser tratadas até que a anemia esteja resolvida e, muitas vezes, por 6 meses ou mais depois disso caso haja algum problema subjacente, tal como anormalidade na função plaquetária ou doença von Willebrand.

4. Mittelschmerz

Mittelschmerz é um desconforto que ocorre no meio de um ciclo em consequência da ovulação. A causa da dor é desconhecida, mas sugeriu-se irritação do peritônio devido ao extravasamento de líquido do cisto folicular roto no momento da ovulação. O paciente apresenta história de dor abdominal unilateral indefinida ou contínua no meio do ciclo, que pode durar alguns minutos ou até oito horas. Em casos raros, a dor assemelha-se à de apendicite aguda, torção ou ruptura de um cisto ovariano, ou gravidez ectópica. A paciente deve ser tranquilizada e tratada sintomaticamente.

5. Síndrome pré-menstrual e distúrbio disfórico pré-menstrual

Estima-se que de 51-86% das adolescentes experimentam alguns sintomas pré-menstruais. A síndrome pré-menstrual (SPM) é um conjunto de sintomas físicos e psicológicos que ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual e regridem com a menstruação. Os sintomas físicos incluem intumescimento e dolorimento mamários, fadiga, cefaleia, mialgia, aumento do apetite e desejo por alimentos específicos. Os sintomas emocionais pré-menstruais podem incluir fadiga, labilidade do humor, ansiedade, depressão, irritabilidade, hostilidade, disfunção do sono e comprometimento social funcional. Para satisfazer os critérios diagnósticos, os sintomas deve ser documentados prospectivamente por ao menos dois ciclos menstruais consecutivos, serem restritos à fase lútea do ciclo menstrual, resolverem-se com o fim da menstruação, resultarem em comprometimento funcional e

Quadro 3-12 Dismenorreia na adolescente

	Etiologia	Início e Duração	Sintomas	Exame Pélvico	Tratamento
Dismenorreia primária[a]					
Primária	Quantidade excessiva de prostaglandina $F_2\alpha$, a qual adere ao miométrio, causando contrações uterinas, hipoxia e isquemia. Sensibiliza também diretamente os receptores de dor.	Inicia-se pouco antes ou com o início do fluxo menstrual e dura de um a dois dias. Tipicamente não se inicia antes de um ou dois anos após a menarca, quando os ciclos são mais regularmente ovulatórios.	Cólicas no abdome inferior que se irradiam para a região inferior do dorso e para as coxas. Náusea, vômito e diarreia associadas por excesso de prostaglandinas.	Normal. Pode esperar para realizar o exame pélvico se nunca sexualmente ativa e história é compatível com dismenorreia primária.	Leve — calendário menstrual, iniciar AINEs no dia anterior ao sangramento ou no início do sangramento ou da dor se a distribuição temporal do ciclo é difícil de prever. Moderada a grave — AINEs e AOs ou outro produto anticoncepcional para suprimir a ovulação.
Dismenorreia secundária[b]					
Infecção	Na maioria das vezes, devido a uma DST, como *Chlamydia* ou gonorreia.	Recente início de dor pélvica. Pode também haver dor crônica com infecção prolongada sem tratamento.	Dor pélvica, sangramento menstrual excessivo ou irregular, secreção vaginal fora do normal.	Secreção mucopurulenta ou purulenta do orifício cervical, friabilidade cervical, mobilização cervical, sensibilidade uterina ou dos anexos, preparação a fresco positiva para vaginose bacteriana, teste positivo para DST.	Antibióticos adequados.
Endometriose	Implantes ectópicos do tecido endometrial na pelve ou no abdome; pode resultar de menstruação retrógrada. Diagnóstico definitivo requer laparoscopia.	Geralmente se inicia mais de dois anos após a menarca, não responde significativamente a AINEs comuns e a terapias de supressão da ovulação, e piora com o passar do tempo.	Dor pélvica crônica; cíclica ou acíclica.	Sensibilidade leve a moderada tipicamente no fórnice vaginal posterior ou ao longo dos ligamentos uterossacrais.	Supressão da ovulação com métodos anticoncepcionais hormonais combinados. Uso continuado pode oferecer controle adicional. Se dor persistir, encaminhar ao ginecologista para avaliação adicional de dor pélvica crônica e consideração de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.
Complicação da gravidez	Aborto espontâneo, gravidez ectópica.	Início agudo.	Dor pélvica ou abdominal associada a sangramento vaginal após falha de um período menstrual.	HCg positivo, útero aumentado, ou massa anexial.	Ecografia pélvica se hemodinamicamente instável para avaliar gravidez intrauterina. Consulta obstétrica ou cirúrgica imediata se houver suspeita de gravidez ectópica.
Anomalias congênitas	Anomalias das vias de saída do trato genital hímen imperfurado, septo vaginal transverso ou longitudinal, útero septado.	Início na menarca.	Dor pélvica ou abdominal cíclica que pode se tornar crônica.	Hímen imperfurado pode ser visível à inspeção externa. US pélvica para anatomia geral. RM pélvica é mais sensível e exame específico para septos.	Consulta ginecológica para avaliação e manejo adicionais.
Aderências pélvicas	Cirurgia abdominal prévia ou doença inflamatória pélvica.	Início tardio após cirurgia ou DIP.	Dor abdominal pode estar associada ou não aos ciclos menstruais; possível alteração no padrão intestinal.	Variável.	Consulta ginecológica para possível lise da aderência.

[a] Nenhuma patologia pélvica
[b] Patologia subjacente presente
DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito; hCG, gonadotrofina coriônica humana; RM, ressonância magnética; AINE, agente anti-inflamatório não esteroide; AOs, anticoncepcionais orais; DIP, doença inflamatória pélvica; DST, doença sexualmente transmissível; US, ultrassonografia.

Quadro 3-13 Diagnóstico diferencial de sangramento uterino disfuncional em adolescentes

Condição	Exemplos
Anovulação	
Doenças sexualmente transmissíveis	Cervicite, doença inflamatória pélvica
Complicações da gravidez	Ectópica, aborto
Distúrbios hemorrágicos	Doença von Willebrand, anormalidades na função plaquetária, trombocitopenia, coagulopatia
Distúrbios endócrinos	Hipo/hipertireoidismo, hiperprolactinemia, insuficiência suprarrenal, SOP
Anormalidades anatômicas	Anomalias congênitas, cistos ou tumores ovarianos, pólipos cervicais
Traumatismo	Laceração vaginal
Corpo estranho	Tampão retido
Doença crônica	Hepática, renal, inflamação intestinal, lúpus
Neoplasias	Leucemia
Fármacos	Anticoncepcional, anticoagulante

SOP, síndrome do ovário policístico.

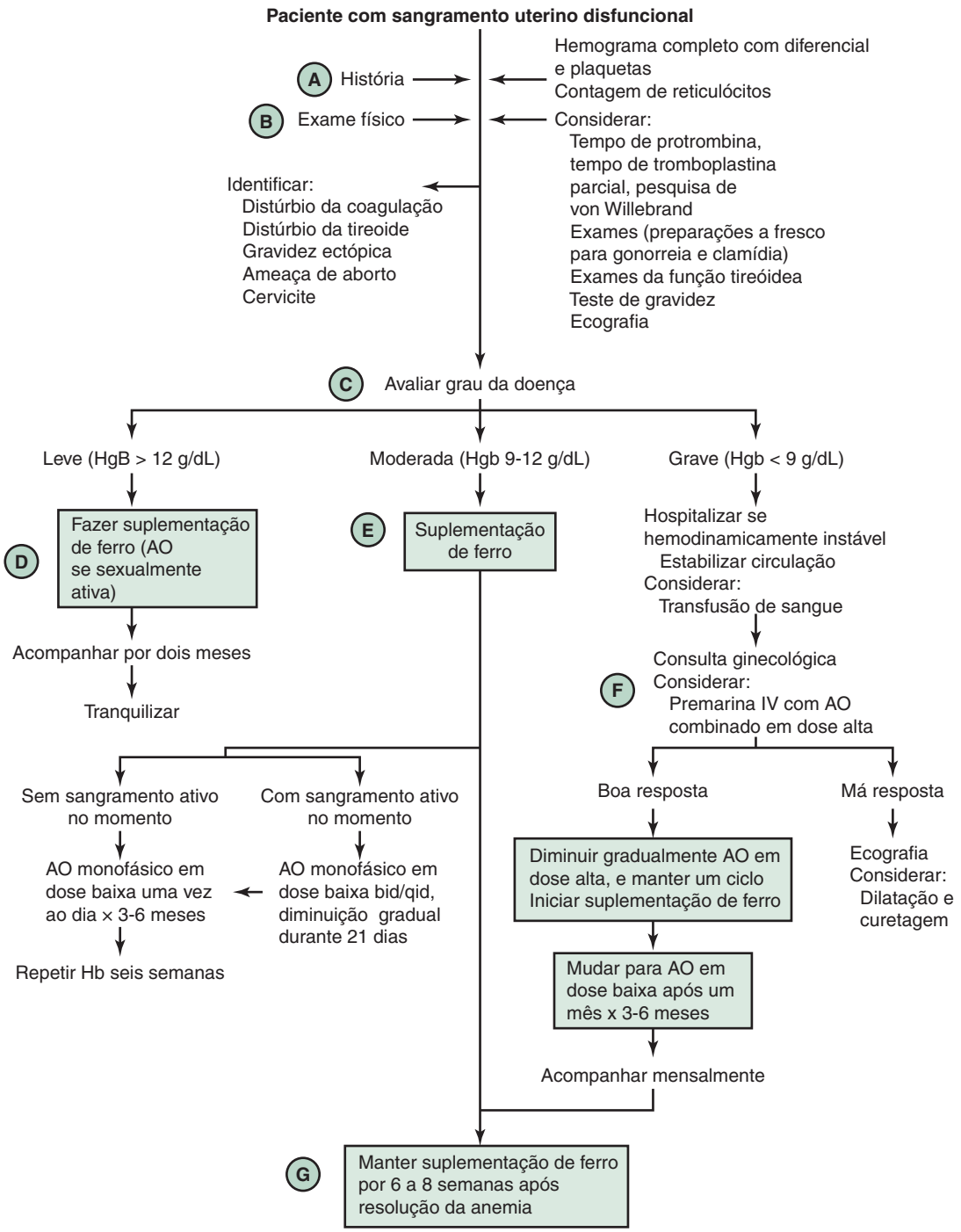
não representarem exacerbação de outro distúrbio subjacente. A SPM pode ser diagnosticada quando ao menos um sintoma físico ou psicológico incapacitante está presente por até duas semanas antes da menstruação, com remissão ao fim do fluxo menstrual. SPM grave com comprometimento funcional afeta 3-5% das mulheres em idade reprodutiva e está classificada no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 4ª Ed., texto revisado, como distúrbio disfórico pré-menstrual (DDPM). O diagnóstico clínico de DDPM requer cinco sintomas físicos e a ocorrência de ao menos um sintoma afetivo na maioria dos ciclos durante os últimos doze meses.

A patofisiologia da SPM não é bem compreendida; contudo, existem algumas evidências de desregulação da atividade serotoninérgica e/ou do funcionamento do receptor GABAérgico durante a fase lútea do ciclo menstrual com aumentada sensibilidade aos metabólitos da progesterona circulantes. A SPM e a DDPM estão altamente associadas a transtorno depressivo unipolar e transtornos de ansiedade, como transtornos obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada. Durante a adolescência, pode ser difícil determinar se os sintomas afetivos representam um transtorno do humor ou de ansiedade, uma exacerbação pré-menstrual de um transtorno psiquiátrico ou simples SPM.

O tratamento atual para SPM na adolescência se baseia nos achados de estudos em adultos e inclui recomendações de mudanças de estilo de vida e agentes farmacológicos que suprimem os picos e depressões dos esteroides ovarianos ou aumentam a serotonina. Os ISRSs são cada vez mais usados como terapia de primeira linha para SPM e DDPM em mulheres adultas e uma recente revisão pelo Grupo Cochrane dos ISRSs em SPM adulta grave determinou que ISRSs administrados de forma contínua ou durante a fase lútea eram efetivos na redução dos sintomas pré-menstruais. Uma vez feito o diagnóstico, educação, mudanças de estilo de vida (p. ex., aumentar a atividade física e parar de fumar), redução de estresse, terapia cognitivo-comportamental e aconselhamento nutricional para melhorar o consumo de cálcio e/ou suplementação de cálcio devem ser experimentados. Se contracepção ou controle do ciclo forem importantes, um anticoncepcional hormonal combinado pode ser benéfico. A pílula que contém 20 mcg de etinilestradiol e 3 mg de drospirenone com uma formulação 24/4 mostrou-se terapêutica em estudos de mulheres adultas com DDPM. Se estas intervenções não controlarem adequadamente os sintomas, a administração na fase lútea ou contínua de ISRS pode ser cogitada. Relatos de caso indicam que adolescentes com DDPM respondem bem à aplicação de fluoxetina na fase lútea na dosagem adulta padrão de 20 mg/dia. Não existem ISRSs oficialmente aprovados pelo FDA para tratamento de SPM ou DDPM em adolescentes.

6. Cistos ovarianos

Os cistos ovarianos são responsáveis por 20-50% dos tumores ovarianos benignos em adolescentes pós-púberes e são o resultado do processo normal de ovulação. Eles podem ser assintomáticos ou causar irregularidades menstruais ou dor pélvica. Cistos grandes podem causar constipação ou aumento da frequência urinária. Geralmente são unilaterais, têm diâmetro de menos de 3 cm e regridem espontaneamente em um ou dois meses. Ocorre dor quando o diâmetro do cisto aumenta, causando estiramento do córtex e da cápsula ovarianos sobrejacentes. Se a paciente estiver assintomática, pode ser examinada mensalmente, mantendo-se observação clínica até a resolução. Produtos anticoncepcionais hormonais que suprimem a ovulação podem ser iniciados para impedir a formação de novos cistos. As pacientes com cistos devem ser orientadas sobre os sinais e sintomas de torção ovariana e/ou tubária, que são complicações graves. A torção se apresenta com o início repentino de dor, náusea e vômitos. Febre baixa, leucocitose e desenvolvimento de sinais peritoneais com sinais de rebote e defesa podem ser encontrados. Torção é uma emergência cirúrgica devido ao risco de isquemia e necrose do ovário. As pacientes devem ser encaminhadas a um ginecologista para possível laparoscopia se o cisto tiver um componente sólido, medir mais de 6 cm na ecografia, se houver sinais ou sintomas de hemorragia ou torção, ou se o cisto não regredir em dois meses. Cistos no corpo lúteo ocorrem com menos frequência e podem ter de 5-10 cm de diâmetro. A paciente pode ter amenorreia associada, e, no momento em que o cisto se torna atrésico, sangramento vaginal intenso. Pode haver sangramento para o interior do cisto ou ruptura, com hemorragia intraperitoneal. Hematócrito e ecografias seriados podem ser usados para determinar se o sangramento é autolimitado. Se a paciente está estável, contracepção hormonal que iniba a ovulação pode ser iniciada para prevenir a formação de novos cistos e a paciente monitorada por três meses até que haja resolução do quadro. Laparoscopia pode ser indicada se o cisto tiver mais de 6 cm ou se houver dor ou hemorragia grave.



▲ **Figura 3-9** Avaliação de sangramento uterino disfuncional. Hb, hemoglobina; AO, anticoncepcional oral.

ACOG Practice Bulletin No.109: cervical cytology screening.Obstet Gynecol 2009;114(6):1409–1420. [PMID: 20134296].

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed, text revision. American Psychiatric Association, 2000.

Azziz R et al.: Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. Fertil Steril 2009;91(2):456–488.

Quadro 3-14 Manejo de sangramento uterino disfuncional

	Leve	Moderado	Grave
Valor de Hb	> 12 g/dL	Hb 9-12 g/dL	Hb < 9 g/dL (ou em queda); sinais e sintomas ortostáticos
Tratamento agudo	Calendário menstrual; suplementação de ferro; AINEs com menstruação pode ajudar a reduzir o fluxo. Considerar AOs se paciente é sexualmente ativa e deseja contracepção.	AOs monofásicos, até quatro pílulas por dia e retirada gradual durante 2-3 semanas; pode necessitar antiemético. Sangramento deve cessar em alguns dias. Iniciar redução gradual da dose 2-3 dias após cessação do sangramento. Provável fluxo de privação após última dose.	Reposição de fluidos, transfusão de sangue conforme necessário, hospitalizar se Hb < 7 g/dL ou se paciente estiver hemodinamicamente instável. Para hemostasia, considerar: estrogênios conjugados, 25 mg IV a cada 4-6 h por 24 h ou até cessar o sangramento. Medicação antiemética. Consulta ginecológica para avaliação adicional e possível dilatação e curetagem. Depois, AO ativo: pílulas qid até sangramento cessar, por até 4 dias pílulas tid por 2-3 dias bid por 2 dias 1 vez/dia por 2-3 semanas sangramento de privação por 7 dias
Manejo a longo prazo	Monitorar calendário menstrual e Hb. Revisão clínica em 2-3 meses.	Ciclo com: (1) AOs por 3-6 meses iniciando 5-7 dias após sangramento de privação inicial, ou (2) Acetato de medroxiprogesterona, 10 mg VO diariamente por 10-14 dias iniciando no 14º dia de cada ciclo durante 3-6 meses. Fazer suplementação de ferro. Monitorar Hb. Revisão clínica em 2-3 semanas e a cada três meses.	Depois: ciclo de AO (cartelas de 28 dias) por 3-6 meses. Duração do tratamento depende da resolução da anemia. Monitorar Hb. Revisão clínica em 2-3 semanas e a cada 3 meses.

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; AO, anticoncepcional oral; Hb, hemoglobina; VO, via oral.

Berlan ED, Emans SJ:Managing polycystic ovary syndrome in adolescent patients. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009;22(2): 137–140 [PMID: 19350748].

Bloomfield D: Secondary amenorrhea. Pediatr Rev 2006;27(3): 113–114 [PMID: 16510552].

Brown J et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009;15(2): CD001396 [PMID: 19370564].

Cremer M et al.: Adolescent comprehension of emergency contraception in New York City. Obstet Gynecol 2009;113(4): 840–844 [PMID: 19305328].

Dorn LD et al.: Menstrual symptoms in adolescent girls: association with smoking, depressive symptoms, and anxiety. *J Adolesc Health* 2009;44(3):237–243 [PMID: 19237109].

Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352(12): 1223–1236 [PMID: 15788499].

Laufer M: Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. Gynecol Obstet Invest 2008;66(Suppl 1):19–27 [PMID: 18936548].

Rapkin AJ Mikacich JA: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20(5):455–463 [PMID: 18797268].

Sanfilippo JS, lara-Torre E: Adolescent gynecology. Obstet Gynecol 2009;113(4):935–947 [PMID: 19305342].

CONTRACEPÇÃO

De acordo com a pesquisa sobre os comportamentos de risco dos jovens (Youth Risk Behavior Survey) realizada pelos CDC em 2007, nos EUA, quase a metade dos estudantes do ensino médio (48%) disseram que tinham tido experiências sexuais, e 35% disseram ser hoje sexualmente ativos. Sessenta e dois por cento disseram que usaram preservativo em sua última relação sexual. A maioria dos jovens tem sua primeira experiência sexual em torno dos 17 anos, mas não se casa até meados ou final da terceira década de vida. Isso significa que os jovens expõem-se ao risco de gravidez indesejada e de DSTs por quase uma década. Uma adolescente sexualmente ativa que não usa contracepção tem quase 90% de chances de engravidar no período de um ano.

Abstinência e tomada de decisão

Conversar com os adolescentes sobre sexo e suas implicações pode ajudá-los a tomar decisões informadas sobre envolver-se em atividade sexual. A AAP endossa uma abordagem abrangente para a educação sexual, que incorpora o incentivo à abstinência e, ao mesmo tempo, o oferecimento de orientação adequada sobre a redução dos riscos associados aos comportamentos sexuais.

O aconselhamento deve conter conversas sobre prevenção de DSTs e métodos contraceptivos, incluindo anticoncepção de emergência. Encorajar os adolescentes a usar contraceptivos quando têm vida sexual ativa não acarreta maiores níveis de atividade sexual. As adolescentes muitas vezes demoram para consultar um médico em busca de serviços contraceptivos depois de iniciarem atividade sexual. A preocupação com a ausência de sigilo é um motivo importante para esta demora.

Aconselhamento sobre método de contracepção

Os objetivos do aconselhamento de adolescentes sobre contracepção incluem promoção de comportamento sexual seguro e responsável pelo adiamento da iniciação da atividade sexual, reforço do uso regular de preservativo para aqueles que são sexualmente ativos e discussão das opções de contracepção que ofereçam proteção contra gravidez indesejada. Os provedores devem se familiarizar com as políticas de seus Estados sobre a possibilidade de que menores de idade autorizem procedimentos de saúde sexual e reprodutiva. Estes dados podem ser acessados na internet nas páginas do Guttmacher Institute (http://www.guttmacher.org) e do Center for Adolescent Health and the Law (http://www.adolescenthealthlaw.org).

O médico deve levar em consideração o estilo de vida da adolescente, as possíveis dificuldades de adesão ao método, a necessidade de sigilo em torno do uso de contracepção, as experiências prévias com contracepção, as razões para sua interrupção e ideias errôneas sobre as opções contraceptivas. Obstáculos no acesso à assistência médica, incluindo transporte e limitações financeiras, devem ser identificados. A prescrição de contracepção por outras razões médicas (p. ex., manejo de dismenorreia) pode criar oportunidades para que médicos e pacientes adolescentes conscientizem os pais sobre o uso de medicação e, ao mesmo tempo, mantenham os comportamentos sexuais em sigilo (Quadro 3-15).

Quadro 3-15 Eficácia contraceptiva

Método	Porcentagem de mulheres que tiveram gravidez inesperada no primeiro ano de uso	
	Uso típico	Uso perfeito
Nenhum método	85	85
Apenas espermicida	29	18
Retirada	27	4
Diafragma	16	6
Preservativo		
Feminino	21	5
Masculino	15	2
Anticoncepcional oral	8	0,3
Adesivo Evra	8	0,3
NuvaRing	8	0,3
Depo-Provera	3	0,3
DIU		
Paragard	0,8	0,6
Mirena	0,2	0,2
Implanon	0,05	0,05

DIU, dispositivo intrauterino.
Adaptado de Trussel J: Eficácia contraceptiva. In Hatcher RA et al. (editors): *Contraceptive Technology*, 19th ed. revisada, Ardent Media

Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação dos anticoncepcionais hormonais combinados que contêm estrogênio e progestogênio (AOs, adesivo transdérmico, anel intravaginal) e dos métodos com apenas progestogênio (AOs, DMPA e implante de etnogestrel) é a inibição da ovulação. O espessamento do muco cervical também dificulta a penetração do esperma, e a atrofia do endométrio diminui as chances de implantação. Iniciar qualquer método contraceptivo durante o período menstrual (seja no primeiro dia de sangramento ou no primeiro domingo de sangramento) produz uma supressão mais confiável da ovulação. Os anticoncepcionais orais convencionais, os emplastros transdérmicos e os anéis intravaginais geralmente exigem que a adolescente espere o próximo período menstrual para iniciar seu uso. Estudos demonstram que muitas mulheres que recebem prescrições ou mesmo amostras da medicação nunca iniciam o método. Ainda mais preocupante, essas mulheres podem engravidar enquanto estão esperando para iniciar o uso do método. A abordagem de "início imediato" é uma alternativa que permite que a paciente inicie a contracepção no dia da consulta, independentemente do dia do ciclo menstrual, após um teste negativo de gravidez. Esta abordagem tem sido estudada em adolescentes e aumenta a adesão ao método de escolha. Infelizmente, estes estudos também enfatizam a baixa adesão ao método contraceptivo a longo prazo nesta faixa etária.

Considerações médicas

A avaliação de uma adolescente que solicita contracepção inclui uma revisão de condições clínicas atuais e pregressas, medicações em uso e alergias, história menstrual, história social confidencial, incluindo história sexual, e história clínica familiar. Componentes importantes de uma história sexual incluem idade na primeira relação, número de parceiros ao longo da vida, história de DSTs e de doença inflamatória pélvica (DIP), uso de preservativo, uso atual e passado de outros contraceptivos e motivos da sua interrupção, e história e desfecho de gestações prévias. É útil ter o registro de peso, altura, IMC e pressão arterial basais da paciente. Um exame pélvico não é necessário antes de iniciar a contracepção. Entretanto, se a mulher é sexualmente ativa e apresenta atraso mentrual ou tem sintomas de gravidez, um teste de gravidez está justificado. A triagem para DSTs deve ser oferecida a uma mulher sexualmente experiente assintomática, e exames para DSTs são indicados se ela for sintomática.

A publicação *Improving Acess to Quality Care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use,* da

OMS, é um guia com base em evidências que fornece critérios para iniciar e manter métodos contraceptivos que se baseiam na avaliação de risco das características ou conhecida condição clínica preexistente de um indivíduo. O Quadro 3-16 relaciona as contraindicações absolutas (uma condição que representa um risco inaceitável à saúde se o método contraceptivo for usado) e relativas (uma condição em que os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de usar o método) de usar anticoncepcionais orais hormonais combinados. Essas contraindicações podem ser válidas para outros produtos hormonais que contenham estrogênio e progestogênio, incluindo o adesivo transdérmico e o anel intravaginal.

É importante avaliar os pacientes para possíveis fatores de risco para eventos tromboembólicos venosos (ETE) antes de iniciar qualquer produto contraceptivo que contenha estrogênio. O risco de ETE para mulheres em idade reprodutiva é extremamente baixo (4 por 100.000 mulheres por ano para mulheres não grávidas que não usam produto contraceptivo contendo estrogênio). O uso de estrogênio aumenta o risco de ETE para mulheres não grávidas (10-30 por 100.000 mulheres por ano); entretanto, a própria gravidez aumenta acentuadamente o risco de ETE (60 por 100.000 mulheres por ano). Em vista do baixo risco de ETE na população, não é economicamente vantajoso testar todas as mulheres em idade reprodutiva para trombofilia hereditária (fator V de Leiden, mutação da protrombina, proteína S, proteína C e deficiências de antitrombina). O Quadro 3-17 mostra perguntas de triagem úteis para a história pessoal e familiar de ETE. Se um familiar próximo teve um ETE, verifique se foi feito o exame para trombofilia hereditária. Se um defeito específico foi identificado, justifica-se testar a paciente para o defeito específico antes de iniciar um produto contendo estrogênio. Caso não haja informações sobre testes, mas a história familiar seja muito sugestiva de trombofilia hereditária, deve-se cogitar testar para todos os distúrbios trombofílicos hereditários antes de iniciar estrogênio. Além disso, se a testagem for indicada, mas não possível, deve-se cogitar o uso de produtos contraceptivos alternativos que não contenham estrogênio.

Quadro 3-16 Contraindicações para o uso de anticoncepcionais orais combinados (AOC)

Contraindicações absolutas

- Gravidez
- Amamentação (até 6 semanas de idade)
- Hipertensão PAS > 160 mmHg ou PAD > 100 mmHg
- História de tromboflebite; distúrbio tromboembólico atual, doença cardiovascular, ou doença cardíaca isquêmica
- Mutações trombogênicas conhecidas (fator V de Leiden, mutação da protrombina, proteína S, proteína C e deficiências de antitrombina)
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Doença cardíaca valvar com complicações (como hipertensão pulmonar; fibrilação atrial; história de endocardite bacteriana)
- Diabetes com nefropatia; retinopatia; neuropatia
- Doença hepática: hepatite viral ativa; cirrose grave; tumor (adenoma hepatocelular ou hepatoma)
- Câncer de mama (atual)
- Enxaquecas com aura
- Cirurgia extensa com imobilização prolongada

Contraindicações relativas

- Pós-parto (primeiras 3 semanas)
- Amamentação (de 6 semanas a 6 meses após o nascimento)
- Hipertensão (adequadamente controlada; história de HAS onde PA não pode ser avaliada; PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg)
- Enxaquecas sem aura (para manutenção de AOC)
- História de câncer de mama com remissão por 5 anos
- Doença ativa da vesícula biliar ou história de colestase induzida por AOC
- Uso de fármacos que afetam as enzimas hepáticas (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigine, inibidores de protease reforçados por ritonavir)

PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; HAS, hipertensão; PAS, pressão arterial sistólica.

Quadro 3-17 Perguntas de triagem para trombofilia hereditária

Você ou algum familiar seu em primeiro grau...	... já teve coágulos sanguíneos nas pernas ou nos pulmões? ... já esteve hospitalizado devido a coágulos sanguíneos nas pernas ou nos pulmões?
Quais foram as circunstâncias em que o coágulo ocorreu?	Câncer, viagem aérea, obesidade, imobilidade, pós-parto
Você ou algum familiar já precisou de medicação para afinar o sangue?	

Dicas para prescrição e monitoramento do uso de contraceptivos

Com pacientes adolescentes, é importante analisar detalhadamente as vantagens, as desvantagens, os possíveis efeitos colaterais e as instruções para uso dos métodos contraceptivos de uma maneira concisa e apropriada para sua idade. Instruções escritas que sejam claras e em um nível educacional adequado também podem ajudar (www.youngwomenshealth.org é uma fonte útil para instruções). Alguns consultórios usam formulários de consentimento para assegurar que a adolescente compreende plenamente o método contraceptivo escolhido. É preciso lembrar as adolescentes que a contracepção hormonal não vai protegê-las da transmissão de DSTs, e que preservativos devem ser usados sistematicamente. Incentivar as adolescentes a serem criativas no uso de métodos para não esquecer de tomar o contraceptivo (p. ex., ajustando o despertador do celular para que toque na hora de tomar a pílula) pode contribuir para a adesão. As adolescentes muitas vezes interrompem o controle de natalidade por motivos não médicos, ou por efeitos colaterais menores e devem ser incentivadas a contatar

seus médicos caso surjam dúvidas ou preocupações sobre o método escolhido para evitar gravidez involuntária. Consultas de acompanhamento com frequência de alguns meses também podem melhorar a adesão. Essas consultas também oferecem oportunidades para educação sobre saúde reprodutiva e triagem para DSTs.

De modo geral, os efeitos colaterais dos contraceptivos são leves e melhoram ou diminuem durante os três primeiros meses de uso. O Quadro 3-18 mostra os efeitos estrogênicos, progestogênicos e combinados (estrogênicos e progestogênicos) dos anticoncepcionais orais combinados (AOCs). De modo geral, estes sintomas também podem incluir outros métodos hormonais combinados. Se uma paciente que está tomando contraceptivos orais apresenta efeitos colaterais menores persistentes há mais de três meses, um tipo diferente de AOC pode ser experimentado para alcançar os efeitos hormonais desejados (p. ex., diminuir o conteúdo de estrogênio ou mudar o progestogênio). Sangramento inesperado é um efeito colateral comum nos primeiros meses de uso do AOC e geralmente se resolve sem intervenção. Caso o sangramento inesperado seja persistente, o médico deve descartar outras possíveis etiologias, como pílulas esquecidas, gravidez, infecção ou interação com outras medicações. Para mulheres que apresentam *spothing* ou sangramento antes de completarem as pílulas hormonais ativas, aumentar o conteúdo de progestogênio oferecerá mais suporte endometrial.

Métodos de barreira

Preservativos masculinos têm sido usados mais amplamente nas últimas décadas como resultado dos esforços educacionais e mercadológicos exigidos pela epidemia de Aids. Todos os adolescentes sexualmente ativos devem ser orientados a usar preservativos correta e regularmente em todos os comportamentos íntimos (sexo oral, vaginal e anal). Os preservativos oferecem proteção contra DST por proverem uma barreira mecânica. Preservativos de poliuretano podem ser usados por adolescentes com alergia a látex. Os espermicidas que contêm nonoxinol-9 não são mais recomendados, porque a exposição ao espermicida pode causar irritação genital, o que pode facilitar a aquisição de DSTs, inclusive HIV. As pacientes devem ser aconselhadas a usar lubrificantes à base de água com os preservativos.

Os métodos de barreira vaginal incluem o preservativo feminino, o diafragma e o capuz cervical. O preservativo feminino é uma bolsa vaginal feita de poliuretano que pode ser usada como alternativa ao preservativo masculino. Os preservativos femininos não têm a mesma eficácia na prevenção de gravidez e de DSTs e são mais caros do que os preservativos masculinos. Os diafragmas e capuzes cervicais podem não ser viáveis para adolescentes, pois exigem prescrição, adaptação profissional e habilidade para introduzi-los. Eles também apresentam taxas mais altas de falha com uso típico (20 e 40%, respectivamente; ver Quadro 3-15).

Quadro 3-18 Efeitos estrogênico, progestogênico e combinados dos AOCs por sistema

Sistema	Efeitos estrogênicos	Efeitos progestogênicos	Efeitos estrogênicos e progestogênicos
Geral		Intumescimento	Ganho de peso cíclico devido à retenção de líquido
Cardiovascular	Hipertensão		Hipertensão
Gastrintestinal	Náusea; adenomas hepatocelulares	Aumento do apetite e ganho de peso; aumento dos níveis de colesterol LDL; diminuição dos níveis de colesterol HDL; diminuição da tolerância a carboidratos; aumento da resistência insulínica	
Mama	Aumento no tamanho das mamas		Sensibilidade das mamas
Geniturinário	Leucorreia; eversão ou ectopia cervical		
Hematológico	Complicações tromboembólicas, incluindo êmbolos pulmonares (raro), trombose venosa profunda, acidente cerebrovascular, ou infarto do miocárdio (raro)	Aumento da sensibilidade ou do tamanho da mama	
Neurológico			Dores de cabeça
Pele	Telangiectasia, melasma	Acne, pele oleosa	
Psicológico		Depressão, fadiga, diminuição da libido	

AOC, anticoncepcional oral combinado; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.
Adaptado de Hatcher RA et al.: *Contraceptive Technology*, 19th ed. Ardent Media, 1998.

Métodos hormonais combinados

Contraceptivos orais, adesivo transdérmico e anel intravaginal

Os AOCs são o método contraceptivo mais comumente utilizado na faixa etária adolescente. Os AOCs também são usados para indicações não contraceptivas (Quadro 3-19). Todos os AOCs contêm estrogênio (etinilestradiol ou EE). Os AOCs "de dose baixa" contêm 20-35 mcg de etinilestradiol por pílula. Existe uma variedade de progestogênios, a maioria feitos a partir de testosterona com perfis androgênicos diferentes. A drospirenona é um progestogênio mais recente derivado da espironolactona que possui atividade antiandrogênica e antimineralocorticoide. Esta formulação é vantajosa para uso com pacientes que possuem SOP, mas não deve ser prescrita para pacientes com risco de hiperpotassemia (aquelas que sofrem de insuficiência renal, hepática ou suprarrenal ou que estão tomando certos medicamentos, incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II). Existem regimes de ciclo estendido que permitem que as mulheres diminuam a frequência menstrual de quatro ciclos menstruais por ano até formulações que consistem em pílulas hormonais diárias para o ano todo, eliminando totalmente os períodos menstruais. Novas formulações com menos pílulas de placebo (4 em vez de 7) diminuem a duração do período menstrual. Existe também um AOC mastigável para mulheres que não conseguem engolir comprimidos.

Adesivo transdérmico

O adesivo transdérmico Ortho Evra libera 20 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de norelgestromina diariamente. O adesivo é usado por sete dias e mudado semanalmente por três semanas consecutivas. O adesivo é uma alternativa vantajosa em relação aos AOCs para adolescentes que têm dificuldade para lembrar-se de tomar uma pílula todos os dias; contudo, a maior biodisponibilidade dos estrogênios liberados por via transdérmica (60% maior do que com AOCs de 35 mcg) trouxe a preocupação de que o adesivo poderia aumentar o risco de ETE em comparação com outros produtos contraceptivos que contêm estrogênio. Estudos que avaliaram este risco apresentam resultados conflitantes. O FDA atualizou o rótulo de segurança para o Ortho Evra em setembro de 2009 para incluir sua interpretação destes estudos, mostrando um aumento de zero a duas vezes no risco de eventos tromboembólicos. O FDA assegura que o Ortho Evra é um contraceptivo bem tolerado e válido para mulheres com perfil de baixo risco para ETE. Como no caso de outros produtos contraceptivos que contêm estrogênio, as pacientes devem ser aconselhadas a parar de fumar e considerar a interrupção planejada destes métodos nos períodos perioperatórios de cirurgia extensa e imobilização prolongada. Em estudos clínicos, os efeitos colaterais mais comuns incluíram distúrbios mamários (dor e edema), cefaleia, náuseas e irritação da pele. O adesivo pode ser menos efetivo em mulheres que pesam mais de 90 kg e naquelas com condições de pele que impedem a absorção.

Quadro 3-19 Benefícios não contraceptivos dos anticoncepcionais orais

Proteção contra condições potencialmente fatais
Câncer de ovário
Câncer endometrial
Doença inflamatória pélvica
Gravidez ectópica
Morbimortalidade por gravidez involuntária
Alívio de condições que afetam a qualidade de vida
Anemia ferropriva
Doença mamária benigna
Dismenorreia
Ciclos menstruais irregulares
Cistos ovarianos funcionais
Síndrome pré-menstrual
Acne

Anel intravaginal

O NuvaRing é um anel vaginal que libera 15 cmg de etinilestradiol e 120 mcg de etonogestrel por dia. A paciente coloca o anel dentro da vagina por três semanas e o remove no primeiro dia da quarta semana para permitir o sangramento de privação. Um novo anel é introduzido a cada mês. Em estudos clínicos, os efeitos colaterais mais comuns incluíram vaginite e corrimento vaginal, cefaleia, ganho de peso e náuseas.

Métodos com progestogênio isolado

Contraceptivos orais

As pílulas com progestogênios isolados (minipílula) não contêm estrogênio e são usadas em mulheres que apresentam contraindicações para produtos que contêm estrogênio ou efeitos colaterais inaceitáveis ligados aos estrogênios dos AOCs. A eficácia dos AOCs com progestogênio isolado na prevenção de gravidez é um pouco menor do que a dos AOCs combinados. Elas requerem adesão rigorosa e horários regulares de ingestão devido à meia-vida mais curta do progestogênio. Uma paciente deve tomar a minipílula diariamente na mesma hora (dentro de 3 h). Os mecanismos primários pelos quais a gravidez é prevenida incluem espessamento do muco cervical e diluição do revestimento endometrial. A ovulação é inibida em aproximadamente 50% das mulheres. O principal efeito colateral dos contraceptivos orais com progestogênio isolado é um padrão menstrual imprevisível. A necessidade de adesão rigorosa e a possibilidade de sangramento inesperado pode tornar este método menos desejável para as adolescentes.

Contraceptivos hormonais injetáveis

O acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), ou Depo-Provera, é um anticoncepcional injetável de longa ação. Ele é injetado no músculo glúteo ou deltoide a cada 12 semanas na dose de 150 mg. A primeira injeção deve ser administrada durante os primeiros cinco dias do ciclo menstrual, para assegurar proteção contraceptiva imediata. O método de início

rápido também pode ser usado com o DMPA. As adolescentes que foram sexualmente ativas nas últimas duas semanas devem ser informadas da possibilidade de gravidez e orientadas a retornar para fazerem um novo teste de gravidez duas semanas após terem iniciado o DMPA. Com uma taxa de falha de menos de 0,3%, sua ação prolongada reduzindo problemas de adesão, a reversibilidade e a ausência de efeitos colaterais relacionados aos estrogênios, esta é uma opção contraceptiva boa para muitas adolescentes. O hipoestrogenismo que resulta da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano pelo DMPA reduz o efeito do estrogênio que inibe a reabsorção óssea. Em 2004, o FDA emitiu um alerta em tarja preta de que o uso de DMPA a longo prazo (> 2 anos) poderia causar diminuição da densidade óssea. Este fator é especialmente preocupante, porque a adolescência é o período crítico de máxima agregação óssea. As atuais recomendações são de que o uso de DMPA a longo prazo deve ser limitado às situações em que outros métodos de contracepção são inadequados. Embora o uso de DMPA esteja associado à diminuição da densidade óssea, estudos demonstram que a densidade mineral óssea se recupera após a interrupção do DMPA. Até o presente momento, não existem estudos que possam responder à questão de saber se a diminuição da densidade óssea devido ao uso de DMPA em adolescentes aumenta o risco de osteoporose e fraturas na idade adulta. O consenso dos especialistas neste momento é que as vantagens de usar o DMPA em geral superam os riscos teóricos de fraturas posteriormente na vida. Tal como acontece com todos os outros métodos contraceptivos, os médicos precisam ajudar seus pacientes a pesar os prós e os contras de iniciar e continuar com este método de contracepção. As adolescentes que usam DMPA devem ser aconselhadas a ingerir quantidades suficientes de cálcio (1.300 mg/dia) e vitamina D (400 UI/dia) na alimentação, evitar o tabagismo e praticar atividade física regular, incluindo exercícios contra resistência para a saúde óssea em geral. Outros efeitos adversos do uso de DMPA incluem padrão menstrual imprevisível, ganho de peso (normalmente 2,2 kg por ano para os primeiros dois anos de uso) e alterações de humor.

Implante contraceptivo

Implanon é um implante de haste única contendo etonogestrel, que é um metabólito do desogestrel. Ele é colocado no tecido subcutâneo do braço não dominante da paciente e tem validade de três anos. É um contraceptivo reversível altamente eficaz de longa duração (LARC), com taxas de falha inferiores a 1%. O Implanon inibe a ovulação e adensa o muco cervical como o DMPA, mas não suprime a produção do estradiol ovariano nem induz um estado de hipoestrogenismo. O risco de diminuição da densidade óssea é menor do que o associado ao DMPA. A inserção deve ocorrer durante os primeiros cinco dias do período menstrual, ou a qualquer momento se a mulher estiver usando corretamente um método anticoncepcional hormonal diferente. O momento adequado minimiza a probabilidade de que o implante seja colocado durante o início de uma gravidez ou em uma mulher não grávida tarde demais para inibir a ovulação no primeiro ciclo de uso. Sangramento menstrual irregular é a razão mais comum para interromper o uso em ensaios clínicos. Em média, o volume de sangramento é semelhante ao dos períodos menstruais típicos da paciente, mas o calendário de sangramento é irregular e imprevisível. Outros efeitos colaterais incluem cefaleias, ganho de peso, acne, dor mamária e labilidade emocional. O retorno da fertilidade após a remoção é rápido. O Implanon não foi testado em mulheres com um IMC acima de 130% do ideal e pode ter sua eficácia diminuída nessas mulheres. Não é recomendado para mulheres que tomam regularmente medicamentos que são potentes indutores das enzimas hepáticas, porque os níveis de etonogestrel podem ser substancialmente reduzidos nessas mulheres. A inserção é um procedimento feito em consultório. Os provedores devem completar o treinamento formal do fabricante para estarem aptos a inserir o Implanon.

Sistemas e dispositivos intrauterinos

Sistemas (SIU) e dispositivos (DIU) intrauterinos não costumam ser escolhidos pelas adolescentes para a contracepção, apesar de sua utilidade em adolescentes nulíparas, alta eficácia (taxas de insucesso < 1%) e conveniência. O SIU liberador de levonorgestrel, Mirena, libera 20 mcg de levonorgestrel por dia e é aprovado para a contracepção por até cinco anos. Tem muitas ações contraceptivas, incluindo a espessamento do muco cervical, inibição da capacitação e sobrevivência espermática, supressão do endométrio e inibição da ovulação em algumas mulheres. O sangramento irregular é comum nos primeiros meses após a inserção, porque a supressão do endométrio leva vários meses para evoluir. O sangramento, então, diminui acentuadamente e pode ocorrer amenorreia secundária. Além da prevenção da gravidez, as mulheres com SIU relatam redução dos sintomas da dismenorreia e redução da dor da endometriose. Cólica é comum durante a inserção, e pode ocorrer expulsão espontânea. Perfuração uterina durante a inserção é um risco incomum. O DIU T 380A de cobre Paraguard não contém hormônios e pode garantir contracepção por até 10 anos. Suas ações contraceptivas incluem a liberação de íons de cobre que inibem a migração dos espermatozoides e o desenvolvimento de uma reação inflamatória estéril que é tóxica para os espermatozoides e óvulos e impede a implantação. Dor e sangramento menstrual intenso são as razões mais comuns para a interrupção do método. Um equívoco comum sobre o uso de SIU e DIU é que eles aumentam o risco de DIP. A pesquisa atual mostra que o risco de DIP é maior apenas no momento da inserção. Também foi comprovado que SIU e DIU não aumentam o risco de infertilidade tubária e de gravidez ectópica. Contraindicações para a colocação de SIU/DIU incluem gravidez, DIP, ou sepse pós-aborto nos últimos três meses, DST atual, cervicite, hemorragia vaginal anormal não diagnosticada, neoplasia maligna do trato genital, anomalias uterinas, ou leiomiomas, que distorcem a cavidade uterina, tornando a inserção incompatível. Alergia a qualquer componente do SIU/DIU é uma contraindicação. Pacientes com distúrbios do metabolismo do cobre (doença de Wilson) não devem usar o DIU que contém cobre. As adolescentes devem fazer triagem para DSTs antes da inserção de um SIU ou DIU.

Anticoncepção de emergência

A contracepção de emergência (CE) refere-se ao uso de medicamentos hormonais no prazo de 72 h após coito desprotegido

Quadro 3-20 Regimes de anticoncepção de emergência

AOC (progestogênio isolado)	Dose: uma vez
Plano B	2 comprimidos
Plano B em uma etapa	1 comprimido
AOC (estrogênio e progestogênio)	**Dose: repetição em 12 h**
Ovral, Ogestrel	2 comprimidos brancos
Levlen, Nordette	4 comprimidos laranja
Lo/Ovral, Low-ogestrel, Levora, Quasence, Cryselle	4 comprimidos brancos
Jolessa, Portia, Seasonale, Trivora	4 comprimidos cor-de-rosa
Triphasil, Tri-leven	4 comprimidos amarelos
Seasonique	4 comprimidos azul-verde-claro
Empresse	4 comprimidos laranja
Alesse, Lessina, Levlite	5 comprimidos cor-de-rosa
Aviane	5 comprimidos laranja
Lutera	5 comprimidos brancos

ou parcialmente protegido para prevenção da gravidez (Quadro 3-20). A CE foi estudada até 120 h após a relação sexual desprotegida, mas sua eficácia diminui com o tempo após o evento. A CE tem 90% de eficácia, se usada dentro de 24 h, 75% de eficácia, se usada dentro de 72 h, e aproximadamente 60% de eficácia se usada dentro de 60 h. Portanto, é importante orientar as pacientes a tomar a medicação assim que possível após uma relação desprotegida ou falha na contracepção. A CE poderia potencialmente prevenir cerca de 80% dos casos de gravidez indesejada e deve ser parte de orientação antecipatória dada a adolescentes sexualmente ativos de ambos os sexos. A prescrição antecipada para CE em consultas de manutenção da saúde deve ser considerada em adolescentes sexualmente ativas. Indicações para a CE incluem falha de métodos anticoncepcionais (rompimento do preservativo), falha na tomada de duas ou mais pílulas ativas de AOC, descolamento do adesivo contraceptivo, remoção do anel vaginal, ou injeção tardia de DMPA. A CE também é usada após violência sexual. O mecanismo exato da CE é desconhecido, mas acredita-se que ocorre interrupção do desenvolvimento folicular ou interferência na maturação do corpo lúteo. A CE não é teratogênica e não interrompe uma gravidez que já se implantou no revestimento do útero. O Plano B é um método de duas pílulas com progestogênio isolado que liberam 0,75 mg de levonorgestrel por comprimido, o qual causa significativamente menos náuseas e vômitos do que os métodos de estrogênio e progesterona combinados. Ele inicialmente foi prescrito com instruções para tomar uma pílula logo após a relação desprotegida, seguido por uma segunda pílula 12 h depois. Estudos atuais demonstram que tomar dois comprimidos ao mesmo tempo tem a mesma eficácia. O Plano B de uma etapa foi aprovado em julho de 2009 e é um esquema de uma pílula que contém 1,5 mg de levonorgestrel. Ambos os produtos são vendidos sem necessidade de receita médica e estão disponíveis para pacientes com idade superior a 17 anos. A prescrição é necessária para adolescentes menores de 17 anos. Se o Plano B não estiver disponível, alguns AOC combinados contendo levonorgestrel ou norgestrel podem ser usados para CE com o método de Yuzpe (ver Quadro 3-20). Um antiemético administrado 30 minutos antes dos comprimidos que contêm estrogênio pode ajudar a controlar a náusea. Não é necessário um teste de gravidez antes da prescrição e administração de CE. Uma consulta de acompanhamento deve ser realizada 10-14 dias depois para realização de teste de gravidez, triagem de DSTs e aconselhamento sobre saúde reprodutiva e uso de anticoncepcionais.

American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 392, December 2007. Intrauterine device and adolescents. Obstet Gynecol 2007;110(6):1493–495 [PMID: 18055754].

Cheng L et al.: Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD001324 [PMID: 18425871].

Eaton DK et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Youth Risk Behavior Surveillance—United States, 2007.

Surveillance Summaries, June 6, 2008. MMWR Surveill Summ 2008;57(4):1–131 [PMID: 18528314]. Available at: http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/pdf/yrbss07_mmwr.pdf.

Gavin L et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reproductive Health of Persons Aged 10–24 Years—United States, 2002–2007. Surveillance Summaries, July 17, 2009.

MMWR Surveill Summ 2009;58(6):1–58 [PMID: 19609250]. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss5806.pdf.

Lopez LM et ak: Skin patch and vaginal ring *versus* combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008;23(1):CD003552 [PMID: 18254023].

Nelson AL, Katz T: Initiation and continuation rates seen in 2-year experience with Same Day injections of DMPA. Contraception 2007;75(2):84–87 [PMID: 17241834].

Pitts SA, Emans SJ: Controversies in contraception. Curr Opin Pediatr 2008;20(4):383–389 [PMID: 18622191].

Sass AE, Neufeld EJ: Risk factors for thromboembolism in teen: when should I test? Cur Opin Pediatr 2002;14(4):370–378 [PMID: 12130896].

Tolaymat LL, Kaunitz AM: Long-acting contraceptives in adolescents. Curr Opin Obstet Gynecol 2007:19:453–460 [PMID: 17885461].

Trussell J: Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA et al. (editors): *Contraceptive Technology,* 19th ed revised. Ardent Media, 2007.

Von Hertzen H et al.: Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: A WHO multicentre randomized trial. Lancet 2002;360:1803–1810.

Westhoff C et al.: Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007;109(6):1270–1276 [PMID: 17540797].

World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case-control study. Lancet. 1995;346 (8990):1575–1582 [PMID: 7500748].

World Health Organization: *Improving Access to Quality care in Family Planning: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* World Health Organization, 2004. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562668.pdf.

GESTAÇÃO

Nos EUA, aproximadamente 750.000 adolescentes menores de 19 anos engravidam todos os anos. Os casos de gravidez na adolescência são, em sua maioria, indesejados. Cinquenta e sete por cento das gestações em adolescentes resultam em nascimentos vivos, 27% em aborto induzido e 16%, em aborto espontâneo. Os EUA têm a mais alta taxa de gravidez na adolescência no mundo desenvolvido. As taxas de gravidez de adolescentes negras hispânicas e negras não hispânicas de 15-19 anos de idade são muito mais altas (132,8 e 128,0 por 1.000, respectivamente) do que as de seus pares não hispânicos brancos (45,2 por 1.000). Nível socioeconômico e educação materna mais baixos são fatores de risco para gravidez na adolescência, independentemente do grupo racial ou étnico. As taxas de natalidade entre adolescentes de 15-19 anos diminuiu a cada ano entre 1991 e 2005, mas aumentou entre 2005 e 2007, de 40,5 nascidos vivos por 1.000 mulheres em 2005 para 42,5 em 2007.

Apresentação

A gravidez é a causa mais comum de amenorreia secundária e deve ser considerada como causa potencial na investigação de qualquer atraso menstrual, mesmo que de apenas um ciclo. O nível de negação sobre a possibilidade de gravidez é alto, e adolescentes com gravidez não diagnosticada podem apresentar dor abdominal, náuseas ou vômitos, sensibilidade mamária, aumento da frequência urinária, tontura ou outros sintomas inespecíficos. Além da negação, situações sociais difíceis podem retardar o diagnóstico e contribuir para a demora na procura de assistência pré-natal. Jovens adolescentes no início da gestação podem ter medo da violência de seu parceiro ou de serem abandonadas por sua família. Os menores indícios devem ser motivo para o médico suspeitar de gravidez e solicitar um teste para seu diagnóstico.

Diagnóstico

As gestações são datadas a partir do primeiro dia do último período menstrual (data da última menstruação — DUM). A data estimada do nascimento pode ser calculada adicionando-se sete dias à DUM, subtraindo-se três meses e adicionando um ano. Calendários para datar a gravidez estão amplamente disponíveis na internet. O exame especular não é obrigatório no momento do diagnóstico de gravidez para adolescentes assintomáticas. Se houver *spotting* ou sangramento vaginal, corrimento vaginal anormal, sintomas de DST, dor pélvica ou abdominal, um exame especular é necessário. As possibilidades de diagnóstico diferencial incluem infecção, aborto espontâneo, gravidez ectópica e outros distúrbios da gravidez precoce. Um útero com idade gestacional de 8 semanas é aproximadamente do tamanho de uma laranja, e um útero de 12 semanas é aproximadamente do tamanho de uma toranja no exame bimanual. O fundo uterino é apenas palpável na sínfise pubiana às 12 semanas de idade gestacional, a meio caminho entre a sínfise e a cicatriz umbilical às 16 semanas, e geralmente na cicatriz umbilical às 20 semanas. Se o útero é menor do que o esperado para as datas de gravidez, os diagnósticos possíveis incluem datas imprecisas, teste falso-positivo, gravidez ectópica, ou aborto incompleto ou não detectado. Um útero que é maior do que o esperado pode ser fruto de datas imprecisas, gestação gemelar, gravidez molar, ou cisto do corpo lúteo da gravidez. Kits de ensaio de imunoabsorção enzimática específicos para a subunidade β-hCG e sensível a menos de 50 mUI/mL de hCG sérico podem ser realizados na urina (de preferência na primeira urina da manhã, pois esta é mais concentrada) em menos de 5 minutos e são precisos na data prevista de ausência de menstruação em quase todas as pacientes. O radioimunoensaio sérico, também específico para a subunidade β, é preciso dentro de sete dias após a fertilização, sendo útil para descartar gravidez ectópica ou ameaça de aborto. O hCG sérico dobra aproximadamente a cada dois dias nas primeiras 6-7 semanas de gravidez e um saco gestacional é identificável por ecografia transvaginal em níveis de hCG de 1.000-2.000 mUI/mL. Na ausência de uma DUM precisa, ecografia para confirmação da presença de uma gravidez intrauterina e datação precisa podem ser obtidas.

Manejo

A. Aconselhamento no momento do teste de gravidez

Quando uma adolescente procura atendimento para realizar um teste de gravidez, é útil, antes de realizar o teste, indagar qual resultado ela está esperando e o que pretende fazer caso o teste resulte positivo. O diagnóstico da gravidez pode ser recebido com surpresa, medo, ansiedade, alegria ou, mais provavelmente, um misto de emoções. O médico deve discutir todas as opções com a paciente, inclusive interromper ou prosseguir com a gravidez e colocar o bebê para adoção ou criar a criança. As pacientes devem ser informadas sobre a idade gestacional e os prazos necessários para as diferentes opções. Se os médicos não se sentem à vontade para discutir a possibilidade de aborto induzido, a adolescente deverá ser encaminhada para um profissional que se sinta confortável com um aconselhamento mais abrangente das opções. Muitas adolescentes precisam de ajuda para contar e envolver os pais. Também é importante verificar a segurança das adolescentes e fazer encaminhamento adequado aos serviços sociais se houver preocupações legítimas em relação à familia. Se a paciente sabe o que quer fazer, ela deve ser encaminhada aos serviços apropriados. Se a adolescente estiver em dúvida sobre o que pretende fazer, é útil fazer um novo contato uma semana depois para assegurar que a decisão tenha sido tomada. Evitar uma decisão reduz as opções da adolescente e pode resultar em um mau prognóstico de sua gravidez. Os médicos podem ajudar a garantir que a paciente receba assistência pré-natal caso ela tenha optado por não interromper a gravidez. Além disso, é importante dar uma orientação sobre alimentação saudável, suplementação de ácido fólico (400 mcg/dia) e não uso de álcool, cigarro e outras drogas.*

B. Desfechos da gestação

Idade materna jovem, baixo peso materno pré-gestacional, ganho de peso insuficiente, atraso na assistência pré-natal, depressão materna, exposição à violência doméstica e baixo nível socioeconômico contribuem para o baixo peso ao nascer e maior mortalidade neonatal. O mau estado nutricional de algumas

* N. de R.T. No Brasil, a interrupção só é permitida nos casos especiais previstos em lei.

adolescentes, abuso de substâncias e alta incidência de DSTs também desempenham um papel na incidência de desfechos desfavoráveis. Comparadas com mulheres adultas, as adolescentes estão em maior risco para pré-eclâmpsia, eclâmpsia, anemia ferropriva, desproporção céfalo-pélvica, trabalho de parto prolongado, parto prematuro e morte materna.

Apoio familiar adequado, assistência pré-natal precoce e boa alimentação podem fazer diferença em vários destes problemas. O Quadro 3-21 relaciona as consequências psicossociais para a mãe adolescente e seu bebê. As adolescentes que estão grávidas necessitam de um apoio adicional de seus cuidadores. Clínicas multidisciplinares para jovens mães, se disponíveis, podem prestar os melhores serviços para adolescentes grávidas. Mães adolescentes tendem a ser mais negativas e autoritárias ao disciplinar seus filhos. Eles podem ter um conhecimento inadequado sobre comportamento e desenvolvimento normal. Os médicos podem ajudar a educar a mãe adolescente durante as consultas de rotina sobre disciplina adequada e expectativas para o comportamento do filho.

Aconselhamento contraceptivo e acompanhamento pós-parto podem ajudar a prevenir novas gestações. Nos casos em que não é realizado este acompanhamento, o risco de uma segunda gravidez indesejada nos dois anos seguintes é de aproximadamente 30%. As opções com anticoncepcionais hormonais combinados podem ser iniciadas seis semanas após o parto em adolescentes que não amamentam; métodos com progestogênios isolados podem ser iniciados imediatamente após o parto, mesmo em adolescentes que estão amamentando.

Quadro 3-21 Consequências psicossociais da gravidez para a mãe adolescente e seu bebê

Mãe	Bebê
Maior morbidade relacionada à gravidez	**Maiores riscos à saúde**
Maior risco de eclâmpsia, anemia, trabalho de parto prolongado, parto prematuro	Maior chance de baixo peso ao nascer ou de prematuridade
Maior chance de aborto espontâneo, natimorto	Maior risco de morte neonatal
Maior chance de mortalidade materna	Maior risco cumulativo de lesões acidentais e hospitalização ao atingir os 5 anos de idade
Diminuição do desempenho acadêmico	**Menor desempenho educacional**
Menor probabilidade de concluir o ensino médio, ingressar no ensino superior ou formar-se	Escores cognitivos mais baixos
Atraso na educação (em média, dois anos)	Menor desenvolvimento
Menor realização e prestígio ocupacional	Maior chance de atraso escolar/reprovação ou de precisar de auxílio para recuperação
Menos chance de emprego estável (alguma melhora com o tempo)	Menor chance de disciplinas avançadas
Menor satisfação no emprego	Atitude acadêmica inferior na adolescência e possível maior probabilidade de abandonar a escola
Menor renda e salários	**Consequências psicossociais**
Maior dependência de assistência pública	Maior risco de problemas de comportamento
Relacionamentos conjugais menos estáveis	Pobreza
Maiores proporções de mães solteiras	Maior probabilidade de viver em lar em conflito/desfeito durante o ensino médio
Casamento em idade precoce (embora menos comum do que no passado)	Maior risco de gravidez adolescente
Menor duração e intervalos entre casamento, separação, divórcio e novo casamento	
Ritmo mais acelerado de gestações subsequentes	
Alta taxa de nova gestação não planejada	
Mais nascimentos fora do casamento	
Menos espaçamento entre nascimentos	
Famílias maiores	

Gravidez ectópica

Nos EUA, aproximadamente 2% das gestações são ectópicas. As adolescentes têm a maior taxa de mortalidade por gravidez ectópica, provavelmente relacionada ao retardo no diagnóstico. Os fatores de risco incluem história de DIP ou DSTs. Infecções recidivantes por *Chlamydia* aumentam o risco de gravidez ectópica assim como o tabagismo. A concepção durante tratamento com métodos que incluem progestogênios isolados também aumenta o risco de gravidez ectópica devido à diminuição da motilidade tubária, mediada por progestogênio. O quadro clássico inclui atraso menstrual, dor abdominal e sangramento vaginal. O teste urinário de gravidez geralmente é positivo até o momento da apresentação. A paciente pode ter sensibilidade à palpação abdominal ou pélvica, sensibilidade anexial e/ou uma massa anexial ao exame. O útero tipicamente apresenta tamanho normal ou está ligeiramente aumentado. O diagnóstico se baseia nos níveis seriados de hCG sérico quantitativo e ecografia transvaginal. As pacientes devem ser encaminhadas com urgência para um ginecologista obstetra, para manejo, a fim de evitar a ruptura de uma gravidez ectópica, que é uma emergência cirúrgica. Estas pacientes frequentemente se apresentam em choque com um abdome agudo cirúrgico.

Gavin L et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reproductive Health of Persons Aged 10–24 Years—United States, 2002–2007. Surveillance Summaries, July 17, 2009.

MMWR Surveill Summ 2009;58(6):1–58 [PMID: 19609250]. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss5806.pdf.

Klein JD: Adolescent pregnancy: Current trends and issues. Pediatrics 2005;116(1):281–286 [PMID: 15995071].

Markovitz BP et al.: Socioeconomic factors and adolescent pregnancy outcomes: Distinctions between neonatal and post-neonatal deaths? BMC Public Health 2005;5:79 [PMID: 16042801].

Santelli JS et al.: Changing behavioral risk for pregnancy among high school students in the United States, 1991–2007. J Adolesc Health 2009;45(1):25–32 [PMID: 19541246].

Seeber B, Barnhart K: Suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006;107(2 Pt 1):399–413 [PMID: 16449130].

Ventura SJ et al. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990-2004. Natl Vital Stat Rep. 2008;56(15):1-25, 28. [PMID: 18578105].

Abuso de substâncias na adolescência

4

Paritosh Kaul, MD

O abuso de substâncias tende a ser uma doença crônica progressiva. O primeiro estágio, ou estágio de iniciação — de não usuário para usuário —, é uma característica tão comum de tornar-se um adulto americano que muitas autoridades o chamam de comportamento normativo. Nesta fase, o uso de substâncias tipicamente se limita à experimentação de cigarro ou álcool (as chamadas substâncias de porta de entrada). Durante a adolescência, espera-se que os jovens estabeleçam uma identidade autônoma, independente. Eles experimentam diversos comportamentos no contexto da segurança das famílias e do grupos de pares. Este processo, com frequência, envolve a experimentação de substâncias psicoativas, em geral em ambientes culturalmente aceitáveis. A evolução para a segunda fase — ou fase de continuação — do abuso de substâncias é um comportamento de risco não normativo com potencial de comprometer o desenvolvimento adolescente. A American Psychiatric Association delineou critérios para julgar a gravidade do uso de substâncias, que evolui além da fase de experimentação para o abuso ou dependência destas. A evolução dentro de uma classe de substâncias (p. ex., de cerveja para destilados) e a evolução entre classes de substâncias (p. ex., de álcool para maconha) são a terceira e quarta fases do abuso de substâncias. Os indivíduos que estão nessas fases abusam de múltiplas substâncias, e a maioria manifesta um ou mais sintomas de dependência, como tolerância ou abstinência. A transição de um estágio para o seguinte é um processo cíclico de regressão, de cessação e de recaída. Os Quadros 4-1 e 4-2 mostram os sintomas comuns e os efeitos fisiológicos da intoxicação (que podem ocorrer em qualquer etapa) e da abstinência (um sintoma de dependência) para as principais classes de substâncias.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th ed. Text Revision. American Psychiatric Association, 2000.

Briones DF et al.: Risk factors and prevention in adolescent substance abuse: A biopsychosocial approach. Adolesc Med Clin 2006;17:335–352 [PMID: 16814697].

Brown SA et al.: A developmental perspective on alcohol and youths 16 to 20 years of age. Pediatrics 2008;121(Suppl 4):S290–S310 [PMID: 18381495].

U.S. Department of Health and Human Services: *Healthy People 2010, 2nd ed, with Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health* (2 vols). U.S. Government Printing Office, 2000.

ESCOPO DO PROBLEMA

A melhor fonte atual de informações sobre a prevalência do abuso de substâncias entre crianças e adolescentes norte-americanos é o estudo Monitoring the Future (2008), o qual acompanha os comportamentos relacionados à saúde em uma amostra de 46.000 estudantes da oitava, décima e décima segunda séries em mais de 400 escolas nos EUA. Esse estudo provavelmente subestima a magnitude do problema de abuso de substâncias, porque exclui grupos adolescentes de alto risco — os que abandonam a escola, os fugitivos e aqueles que estão no juizado de menores. Este levantamento e outros mostram que o álcool é a substância de abuso mais frequente nos EUA. A experimentação de álcool tipicamente se inicia na escola intermediária ou antes disso. Ela é mais comum entre os rapazes do que entre as moças. Ela também é mais comum nos brancos, menos comum entre hispânicos e americanos nativos e ainda menos comum em negros e asiáticos. Mais de 75% dos jovens consomem álcool antes de se formarem no ensino médio. Dezoito por cento dos estudantes de oitava série e 55% dos estudantes do ensino médio disseram que se embriagaram ao menos uma vez em sua vida. A maconha é a droga ilícita mais frequentemente usada nos EUA. As primeiras experiências com maconha e com as substâncias listadas no Quadro 4-2 ocorrem durante a escola intermediária ou início do ensino médio. A iniciação do abuso de substâncias é rara após os 20 anos de idade.

O abuso de substâncias entre os jovens americanos aumentou nas décadas de 1960 e 1970, diminuiu nos anos 1980, voltou a aumentar nos anos 1990 e diminuiu um pouco desde então. Apesar da diminuição no uso de substâncias entre 1999 e 2008, ainda existe um padrão significativo de uso de drogas na adolescência. O uso de álcool, de cigarro e de drogas ilícitas duplica da oitava para a décima segunda série. O uso de álcool e cigarros mais do que triplica da adolescência (12-17 anos) ao início da idade

Quadro 4-1 Efeitos fisiológicos de entorpecentes de abuso comuns

Olhos/pupilas	
Midríase	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; glutetimida; estramônio; LSD. Abstinência de álcool e opiáceos
Miose	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opiáceos, PCP
Nistagmo	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, inalantes, PCP
Hiperemia conjuntival	LSD, maconha
Lacrimação	Inalantes, LSD. Abstinência de opiáceos
Cardiovasculares	
Taquicardia	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; LSD; maconha; PCP. Abstinência de álcool, de barbitúricos e de benzodiazepínicos
Hipertensão	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; LSD; maconha; PCP. Abstinência de álcool, de barbitúricos e de benzodiazepínicos
Hipotensão	Barbitúricos, opiáceos. Ortostática: maconha. Abstinência de tranquilizantes
Arritmia	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; inalantes; opiáceos; PCP
Respiratórios	
Depressão	Opiáceos, tranquilizantes, GHB
Edema pulmonar	Opiáceos, estimulantes
Temperatura corporal central	
Elevada	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; PCP; Abstinência de álcool, de barbitúricos, de benzodiazepínicos e de opiáceos
Diminuída	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, opiáceos, GHB
Resposta do sistema nervoso periférico	
Hiper-reflexia	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; LSD; maconha; PCP. Abstinência de álcool, de barbitúricos e de benzodiazepínicos
Hiporreflexia	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, inalantes, opiáceos
Tremores	Anfetaminas ou outros estimulantes, cocaína, LSD. Abstinência de álcool, de barbitúricos, de benzodiazepínicos e de cocaína
Ataxia	Álcool, anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; barbitúricos; benzodiazepínicos, inalantes; LSD; PCP; GHB
Resposta do sistema nervoso central	
Hipervigilância	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína
Sedação, sonolência	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, inalantes, maconha, opiáceos, GHB
Convulsões	Álcool, anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; inalantes; metaqualona; opiáceos (especialmente, meperidina, propoxifeno). Abstinência de álcool, de barbitúricos e de benzodiazepínicos
Alucinações	Anfetaminas, MDMA ou outros estimulantes; cocaína; inalantes; LSD; maconha; PCP. Abstinência de álcool, de barbitúricos e de benzodiazepínicos
Gastrintestinais	
Náusea, vômitos	Álcool, anfetaminas ou outros estimulantes; cocaína; inalantes; LSD; opiáceos; peiote; GHB. Abstinência de álcool, de barbitúricos, de benzodiazepínicos, de cocaína e de opiáceos

GHB, γ-hidroxibutirato; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MDMA, metilenedioximetanfetamina (*ecstasy*); PCP, cloridrato de fenciclidina. Adaptado, com permissão, de Schwartz B, Alderman EM: Substance Abuse. *Pediatr Ver* 1997; 18: 215.

Quadro 4-2 Efeitos de entorpecentes de abuso comuns

Substância	Farmacologia	Intoxicação	Abstinência	Uso Crônico
Álcool (etanol)	Depressor; 10 g/dose Dose: 340 mL de cerveja, 110 mL de vinho, 40 mL de destilados; uma dose aumenta o nível sanguíneo em aproximadamente 0,025 g/dL (variável conforme o peso)	Legal: 0,05-0,01 g/dL (varia conforme o estado) Leve (< 0,1 g/dL); desinibição, euforia, leve sedação e coordenação enfraquecida Moderada (0,1-0,2 g/dL): atividade mental e capacidade de julgamento enfraquecidas, fala arrastada, ataxia Grave: > 0,3 g/dL: confusão, estupor > 0,4 g/dL; coma, respiração deprimida	Leve: dor de cabeça, tremores, náusea e vômito ("ressaca") Grave: febre, suores, convulsão, agitação, alucinação, hipertensão, taquicardia *Delirium tremens* (uso crônico)	Hepatite, cirrose, doença cardíaca, encefalopatia de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Maconha (*cannabis*)	δ-9-Tetra-hidrocanabinol (THC); 4-6% na maconha; 20-30% no haxixe	Baixa: euforia, relaxamento, pensamento enfraquecido Alta: alterações de humor, despersonalização, alucinações Tóxica: pânico, delírios, paranoia, psicose	Irritabilidade, sono perturbado, tremor, nistagmo, anorexia, diarreia, vômito	Tosse, ginecomastia, baixo espermograma, infertilidade, síndrome amotivacional, apatia
Cocaína	Estimulante; libera aminas biogênicas; concentração varia com preparação e via de administração	Hipervigilância, aumento da energia, confiança, insônia, ansiedade, paranoia, pupilas dilatadas, tremores, convulsões, hipertensão, arritmia, taquicardia, febre, boca seca Tóxica: coma, psicose, convulsão, infarto do miocárdio, AVC, hipertermia, rabdomiólise	Ânsia pela droga, depressão, disforia, irritabilidade, letargia, tremores, náusea, fome	Ulceração do septo nasal, epistaxe, dano pulmonar, uso de drogas injetáveis
Opiáceos (heroína, morfina, codeína, metadona, ópio, fentanil, meperidina, propoxifeno)	Depressor; liga-se ao receptor opiáceo central; concentrações variáveis conforme substância	Euforia, sedação, pensamento enfraquecido, pressão arterial baixa, miose, retenção urinária Tóxica: hipotensão, arritmia, respiração deprimida, estupor, coma, convulsão, morte	Somente após > três semanas de uso regular: ânsia pela droga, rinorreia, lacrimação, dores musculares, diarreia, ansiedade, tremores, hipertensão, taquicardia	Uso de drogas injetáveis: celulite, endocardite, embolias, HIV
Anfetaminas	Estimulante; simpatomimético	Euforia, hipervigilância, hiperatividade, hipertensão, arritmia, febre, rubor, pupilas dilatadas, tremor, ataxia, boca seca	Letargia, fadiga, depressão, ansiedade, pesadelos, cãibras, dor abdominal, fome	Paranoia, psicose
MDMA (*ecstasy*)	Estimulante, psicodélico; libera serotonina, dopamina e norepinefrina; inibe recaptação de neurotransmissores; aumenta síntese de dopamina; inibe MAO	Empatia aumentada, euforia, aumento da energia e da autoestima, taquicardia, hipertensão, impulso psicomotor aumentado, realce sensório, ilusões, dificuldade de concentração e de retenção das informações, dores de cabeça, palpitações, rubor, hipertermia Tóxica: psicose ostensiva, coma, convulsões, hemorragia intracraniana, infarto cerebral, assistolia, edema pulmonar, falha múltipla de órgãos, insuficiência renal ou hepática aguda, SDR, CIVD, SIADH, morte	Nenhum	Psicose paranoide

(continua)

Quadro 4-2 Efeitos de entorpecentes de abuso comuns (*continuação*)

Substância	Farmacologia	Intoxicação	Abstinência	Uso Crônico
GHB (*ecstasy* líquido)	Depressor, transmissor endógeno do SNC; influencia a atividade dopaminérgica, maiores níveis de atividade GABA-B	10 mg/kg: sono 30 mg/kg: perda de memória 50 mg/kg: anestesia geral Tóxica: depressão do SNC e respiratória, agressividade, convulsões, bradicardia, apneia	Somente após uso crônico com aplicação a cada 3 h. Inicial: tremor leve, taquicardia, hipertensão, diaforese, ansiedade moderada, insônia, náusea, vômito Progressiva: confusão, *delirium*, alucinações, instabilidade autonômica, morte	Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Hipnóticos sedativos (barbitúricos, benzodiazepínicos, metaqualona)	Depressor	Sedação, letargia, fala arrastada, miose, hipotensão, psicose, convulsões Tóxica: estupor, coma, parada cardíaca convulsão, edema pulmonar, morte	Somente após semanas de uso: agitação, *delirium*, psicose, alucinações, febre, rubor, hiper/hipotensão, morte	Paranoia
Alucinógenos (LSD, peiote, mescalina, cogumelos, noz moscada, estramônio)	Inibição da liberação de serotonina	Ilusões, despersonalização, alucinação, ansiedade, paranoia, ataxia, pupilas dilatadas, hipertensão, boca seca Tóxica: coma, terror, pânico. "Sensação louca"	Nenhum	*Flashbacks*
Fenciclidina	Anestésico dissociativo	Dose baixa (< 5 mg): ilusões, alucinações, ataxia, hipertensão, rubor Dose moderada (5-10 mg): hipertermia, salivação, mioclonia Dose alta (> 10 mg); rigidez, convulsão, arritmia, coma, morte	Nenhum	*Flashbacks*
Inalantes (tolueno, benzeno, hidrocarbonetos e fluorocarbonetos)	Estimulação que evolui para depressão	Euforia, vertigem, discernimento enfraquecido, ataxia, rinorreia, salivação, alucinação Tóxico: depressão respiratória, arritmia, coma, estupor, *delirium*, morte súbita	Nenhum	Dano permanente aos nervos, fígado, coração, rins e cérebro
Nicotina	Libera dopamina, 1 mg de nicotina por cigarro	Relaxamento, taquicardia, tontura, anorexia	Ânsia pela droga, irritabilidade, ansiedade, fome, concentração enfraquecida	Dano permanente ao pulmão, coração e sistema cardiovascular
Esteroides anabolizantes[a]	Liga-se ao receptor de esteroides Empilhamento: uso de muitos tipos simultaneamente Piramidal: aumento da dosagem	Aumento da massa muscular, da força e da resistência, aumento do impulso, hipogonadismo, baixo espermograma, ginecomastia, diminuição da libido, virilização, menstruação irregular, hepatite, fechamento epifisário precoce, agressividade	Ânsia pela droga, disforia, irritabilidade, depressão	Ruptura de tendão, miocardiopatia, arteriosclerose, peliose hepática (derivados C17 da testosterona oralmente ativos são especialmente hepatotóxicos)

[a]Apesar das suposições convencionais, estudos científicos mostram que os esteroides anabolizantes não melhoram o desempenho atlético aeróbico e aumentam a força somente em atletas treinados em musculação, antes de começarem a usar esteroides, que continuam treinando e consomem uma dieta rica em proteínas. SDRA: síndrome da distrição respiratória aguda; SNC: sistema nervoso central; CIVD: coagulação intravascular disseminada; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, γ-hidroxibutirato; HIV: vírus da imunodeficiência humana; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MAO: monoaminoxidase; MDMA, metilenedioximetanfetamina; SIADH, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

adulta (18-25 anos). A prevalência do uso de maconha na vida entre estudantes da décima segunda série em 2008 foi de 42,6%. Nos últimos 10 anos, o uso de LSD, *ecstasy* e metanfetaminas diminuiu, ao passo que o uso de cocaína aumentou. Nos últimos 10 anos, houve um aumento no uso recreativo de medicamentos de prescrição e de xaropes para tosse e resfriado de venda livre. Estudos indicam que as variações na popularidade de uma substância são influenciadas por mudanças na percepção dos riscos e benefícios das substâncias entre os usuários adolescentes. O uso de inalantes estava crescendo até 2006, quando tanto a experiência quanto os esforços educacionais resultaram na percepção dessas drogas como substâncias "perigosas". À medida que a percepção do perigo diminui, drogas antigas podem voltar a se tornar comuns.

Berg TD et al.: The health and well being of adolescents in the United States, 2009. J Adolesc Health 2009;45:6 [PMID: 19541243].

Brady SS et al.:Violence involvement, substance use, and sexual activity among Mexican-American and European-American adolescents. J Adolesc Health 2008;43:285–295 [PMID: 18710684].

DiFranza JR et al.: Let the children be heard: Lessons from studies of the early onset of tobacco addiction. Pediatrics 2008;121:623–624 [PMID: 18310213].

Falck R et al.: The prevalence of dextromethorphan abuse among high school students.Pediatrics 2006;118:2267–2269 [PMID: 17079611].

Hahm HC et al.: Substance use among Asian Americans and Pacific Islanders sexual minority adolescents: Findings from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. J Adolesc Health 2008;42:275–283 [PMID: 18295136].

Johnston LD et al.: *Monitoring the Future. National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2008* (NIH Publication No. 09-7401).National Institute on Drug Abuse, 2009.

Mulye TP et al.: Trends in adolescent and young adult health in the United States. J Adolesc Health 2009 Jul;45(1):8–24 [PMID: 19541245].

Substance Abuse and Mental Health Services Administration: *Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: National Findings* (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-36, HHS Publication No. SMA 09-4434). National Survey on Drug Use and Health, 2009.

Swahn MH et al.: Gender, early alcohol use, and suicide ideation and attempts: Findings from the 2005 youth risk behavior survey. J Adolesc Health 2007;41:175–181 [PMID: 17659222].

Williams JF et al.: Abuse of proprietary (over-the-counter) drugs. Adolesc Med Clin 2006;17:733–750 [PMID: 17030289].

DADOS DE MORBIDADE

O uso e abuso de álcool e outras substâncias que alteram o humor entre adolescentes nos EUA está intimamente ligado a suas principais causas de morte, ou seja, acidentes com veículos automotores, ferimentos involuntários, homicídio e suicídio. O abuso de substâncias também está associado ao abuso físico e sexual. O uso e abuso de drogas contribui para outros comportamentos de alto risco, como atividade sexual insegura, gravidez indesejada e doenças sexualmente transmissíveis. Os adolescentes também estão envolvidos na comercialização de drogas.

Os riscos associados ao cigarro, ao álcool e à cocaína estão relacionados no Quadro 4-2. Menos conhecidas são as morbidades adolescentes a curto e longo prazo ligadas às drogas ilícitas atualmente mais populares: maconha e *ecstasy*. O ingrediente ativo na maconha, δ-9-tetra-hidrocannabinol (THC), causa taquicardia, hipertensão leve e broncodilatação. O uso regular pode causar alterações pulmonares semelhantes às que ocorrem em tabagistas. O uso pesado diminui a fertilidade em ambos os sexos e enfraquece a imunocompetência, além de estar associado a anormalidades da cognição, da aprendizagem, da coordenação e da memória. É possível que o uso pesado de maconha seja a causa da chamada síndrome amotivacional, caracterizada por desatenção aos estímulos ambientais e prejuízo do pensamento e do comportamento dirigido a metas. Análises de maconhas confiscadas recentemente demonstram um aumento da concentração de THC e adulteração com outras substâncias.

A popularidade e o fácil acesso ao *ecstasy* estão aumentando entre os adolescentes. O uso crônico está associado a declínio progressivo da memória imediata e retardada e a alterações no humor, sono e apetite que podem ser permanentes. Mesmo a primeira vez de uso pode acarretar psicose indistinguível de esquizofrenia no usuário. Miocardiopatia irreversível, edema pulmonar não cardiogênico e hipertensão pulmonar podem ocorrer com o uso prolongado. A *overdose* aguda pode causar hipertermia e falência múltipla de órgãos.

O abuso de medicamentos prescritos e vendidos livremente está aumentando entre os adolescentes. Medicamentos usados no manejo da dor crônica, da depressão, da ansiedade e do transtorno do deficit de atenção/hiperatividade podem ser drogas de abuso pelos próprios pacientes ou por quem os abastece com a droga.

A exposição ambiental e pré-natal a substâncias de abuso também implica riscos à saúde. O tabagismo parental está associado a baixo peso natal em recém-nascidos, síndrome da morte súbita do lactente, bronquiolite, asma, otite média e danos relacionados a fogo. O uso paterno de maconha durante a gravidez está associado a maior risco de síndrome da morte súbita do lactente. A exposição pré-natal ao álcool pode produzir malformações fetais, restrição do crescimento intrauterino e dano cerebral.

Bernat DH et al.: Adolescent smoking trajectories: Results from a population-based cohort study. J Adolesc Health 2008; 43:334–340 [PMID: 18809130].

DiFranza JR et al.: Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: The Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:704–710 [PMID: 17606835].

Ellickson PL et al.: Long-term effects of drug prevention on risky sexual behavior among young adults. J Adolesc Health 2009; 45:111–117 [PMID: 19628136].

Ellickson PL et al.: Reducing early smokers' risk for future smoking and other problem behavior: Insights from a five-year longitudinal study. J Adolesc Health 2008;43:394–400 [PMID: 18809138].

Foley JD: Adolescent use and misuse of marijuana. Adolesc Med Clin 2006;17:319–334 [PMID: 16814696].

Ford CA et al.: The influence of adolescent body mass index, physical activity, and tobacco use on blood pressure and cholesterol

in young adulthood. J Adolesc Health 2008;43:576–583 [PMID: 19027646].

Hanewinkel R et al.: Longitudinal study of exposure to entertainment media and alcohol use among German adolescents. Pediatrics 2009;123:989–995 [PMID: 19255030].

Hingson RW et al.: Age of drinking onset, alcohol use disorders, frequent heavy drinking, and unintentionally injuring oneself and others after drinking. Pediatrics 2009;123:1477–1484 [PMID: 19482757].

Hingson RW et al.: Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18–24, 1998–2005. J Stud Alcohol Drugs Suppl 2009;16:12–20 [PMID: 19538908].

Kerr JM et al.: Anabolic-androgenic steroids: Use and abuse in pediatric patients. Pediatr Clin North Am 2007;54:771–785 [PMID: 17723876].

Levine SB et al.: Nonmedical use of prescription medications: An emerging risk behavior among rural adolescents. J Adolesc Health 2009; 44:407–409 [Epub 2008] [PMID: 19306802].

Martino SC et al.: Multiple trajectories of peer and parental influence and their association with the development of adolescent heavy drinking. Addict Behav 2009;34:693–700 [PMID: 19423232].

Parkes SA et al.: Relationship between body image and stimulant use among Canadian adolescents. J Adolesc Health 2008;43:616–618 [PMID: 19027652].

Sherman SG et al.: Patterns of risky behaviors associated with methamphetamine use among young Thai adults: A latent class analysis. J Adolesc Health 2009;44:169–175 [PMID: 19167666].

USO E ABUSO DE SUPLEMENTOS

O uso de suplementos ou dietas especiais para aumentar o desempenho atlético remonta à antiguidade. Na atualidade, muitos atletas profissionais e amadores usam suplementos ergogênicos em uma tentativa de melhorar o desempenho. Os produtos mais populares usados pelos adolescentes são suplementos proteicos, creatina e pró-hormônios. Atletas de força (i.e., halterofilistas) usam suplementos proteicos em pó ou líquidos para aumentar o reparo e a massa muscular. A quantidade de proteína ingerida, com frequência, excede às recomendações diárias para halterofilistas e outros atletas de resistência (1,6-1,7 g/kg/dia). A AAP condena o uso de substâncias para aumentar o desempenho. O consumo excessivo de proteína não proporciona aumento da força ou da massa muscular, podendo provocar insuficiência renal na presença de disfunção renal subjacente.

À medida que o uso de suplementos e ervas aumenta, é cada vez mais importante que os profissionais de saúde estejam familiarizados com seus efeitos colaterais comuns. A internet tornou-se uma fonte de informações e distribuição destes produtos. O fácil acesso, o baixo risco percebido e o baixo custo destes produtos aumentam significativamente a probabilidade de que eles venham a se tornar substâncias de abuso pelos adolescentes.

Buzzini SR: Abuse of growth hormone among young athletes. Pediatr Clin North Am 2007;54:823–843 [PMID: 17723880].

Calfee R, Fadale P: Popular ergogenic drugs and supplements in young athletes. Pediatrics 2006;117:e577 [PMID: 16510635].

Casavant MJ et al.: Consequences of use of anabolic androgenic steroids. Pediatr Clin North Am 2007;54:677 [PMID: 17723870].

Dodge TL, Jaccard JJ: The effect of high school sports participation on the use of performance-enhancing substances in young adulthood. J Adolesc Health 2006;39:367 [PMID: 16919798].

Gregory AJM, Fitch RW: Sports medicine: Performance-enhancing drugs. Pediatr Clin North Am 2007;54:797 [PMID: 17723878].

Kerr JM, Congeni JA: Anabolic-androgenic steroids: Use and abuse in pediatric patients. Pediatr Clin North Am 2007;54:771 [PMID: 17723876].

Primack BA et al.: Media exposure and marijuana and alcohol use among adolescents. Subst Use Misuse 2009;44:722–739 [PMID: 19306219].

Strasburger VC: Children, adolescents and the media: What we know, what we don't know and what we need to find out (quickly!). Arch Dis Child 2009;94:655–657 [PMID: 19465581].

VandenBerg P et al.: Steroid use among adolescents: Longitudinal findings from Project EAT. Pediatrics 2007;119:476 [PMID: 17332200].

Wakefield M et al.: Effect of televised, tobacco company-funded smoking prevention advertising on youth smoking-related beliefs, intentions, and behavior. Am J Public Health 2006; 96:2154 [PMID: 17077405].

PREVENDO A EVOLUÇÃO DO USO PARA O ABUSO

Inicialmente, a maioria dos adolescentes usam substâncias que alteram o humor de maneira intermitente ou experimental. O desafio para os pediatras é reconhecer os sinais de aviso, identificar potenciais de abuso precocemente e intervir de maneira efetiva antes que o uso agudo ou crônico produza morbidade. O prognóstico da evolução do uso para o abuso é melhor compreendido dentro do modelo biopsicossocial. Ainda não se sabe por que apenas uma minoria dos jovens que apresentam as características de alto risco listadas no Quadro 4-3 evoluem para o abuso de substâncias. O abuso de substâncias é um sintoma de desadaptação pessoal e social na mesma frequência em que é uma causa disso. Uma vez que existe uma relação direta entre o número dos fatores de risco listados no Quadro 4-3 e a frequência de abuso de substâncias, uma combinação dos fatores é o melhor indicador do risco. Mesmo assim, a maioria dos adolescentes com características de múltiplo risco nunca evoluem para o abuso de substâncias, presumivelmente porque os fatores protetores listados no Quadro 4-3 lhes garantam resiliência para lidar com o estresse de modos mais adaptativos socialmente. Conhecer os domínios de risco (ver Quadro 4-3) pode ajudar os médicos a identificar os jovens que tendem a necessitar mais de aconselhamento sobre abuso de substâncias.

Allen ML et al.: The relationship between Spanish language use and substance use behaviors among Latino youth: A social network approach. J Adolesc Health 2008;43:372–379 [PMID: 18809135].

Bond L et al.: Social and school connectedness in early secondary school as predictors of late teenage substance use, mental health, and academic outcomes. J Adolesc Health 2007;40:357 [PMID: 17367730].

Clark DB et al.: Adolescent-onset substance use disorders predict young adult mortality. J Adolesc Health 2008;42:637–639 [PMID: 18486875].

Cleveland MJ et al.: The role of risk and protective factors in substance use across adolescence. J Adolesc Health 2008;43:157–164 [PMID: 18639789].

Corliss HL et al.: Sexual orientation disparities in longitudinal alcohol use patterns among adolescents: Findings from the Growing up Today Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:1071–1078 [PMID: 18981356].

Cuellar AE et al.: Incarceration and psychotropic drug use by youth. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:219–224 [PMID: 18316658].

Eisenberg ME et al.: Family meals and substance use: Is there a long-term protective association? J Adolesc Health 2008;43:151–156 [PMID: 18639788].

Fisher LB et al.: Predictors of initiation of alcohol use among US adolescents: Findings from a prospective cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:959–966 [PMID: 17909139].

Fletcher A et al.: How might schools influence young people's drug use? Development of theory from qualitative case-study research. J Adolesc Health 2009 Aug;45(2):126–132 [PMID: 19628138].

Garofalo R et al.: Methamphetamine and young men who have sex with men: Understanding patterns and correlates of use and the association with HIV-related sexual risk. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:591–596 [PMID: 17548765].

Herman-Stahl MA et al.: Moderation and mediation in the relationship between mothers' or fathers' serious psychological distress and adolescent substance use: Findings from a national sample. J Adolesc Health 2008;43:141–150 [PMID: 18639787].

Quadro 4-3 Fatores que influenciam a evolução do uso para o abuso de substâncias

Fatores de risco possibilitadores	Fatores potencialmente protetores
Sociais e comunitários	
Experimentação incentivada pela mídia Substâncias ilícitas disponíveis Privação econômica extrema Desorganização do bairro, excesso de pessoas Tolerância ao uso de substâncias lícitas e ilícitas	Envolvimento regular em atividades religiosas Apoio para normas e valores da sociedade Cumprimento rigoroso das leis que proíbem o uso de substâncias entre menores e abuso entre adultos Recursos do bairro, adultos apoiadores
Escola	
Falta de comprometimento com a escola ou educação Cábula Fracasso acadêmico Problemas de comportamento precoces persistentes	Forte comprometimento com a escola ou educação Metas orientadas ao futuro Orientado à realização
Família	
Modelos de abuso de substâncias e outros comportamentos não convencionais Estilos de criação disfuncionais; autoritarismo ou permissividade Alto nível de conflito familiar; baixo nível de laços de afeto	Modelos de comportamento convencional Apego aos pais Família coesa Estilos de criação nutridores
Pares	
Rejeição dos pares nas primeiras séries escolares Uso de substâncias prevalente entre pares Atitudes dos pares favoráveis ao abuso de substâncias e comportamento não convencional	Popular com pares Amigos abstinentes Atitudes dos pares favorecem comportamento convencional
Individuais	
Predisposição genética Diagnósticos psicológicos (transtorno do deficit de atenção/hiperatividade; personalidade antissocial) Depressão e baixa autoestima Alienação e rebeldia Abuso sexual ou físico Início precoce de comportamento desviante ou delinquência Início precoce de comportamento sexual Agressivo	Autoconceito positivo, boa autoestima Intolerância ao desvio Internamente motivado, enfrenta os problemas

Rostosky SS et al.: Is religiosity a protective factor against substance use in young adulthood? Only if you're straight! J Adolesc Health 2007;40:440–447 [PMID: 17448402].

Schinke SP et al.: Substance use among early adolescent girls: Risk and protective factors. J Adolesc Health 2008;43:191–194 [PMID: 18639794].

Skinner ML et al.: Predicting functional resilience among youngadult children of opiate-dependent parents. J Adolesc Health 2009;44:283–290 [PMID: 19237115].

Sutfin EL et al.: Protective behaviors and high-risk drinking among entering college freshmen. Am J Health Behav 2009;33:610–619 [PMID: 19296751].

Thompson MP et al.: Longitudinal associations between problem alcohol use and violent victimization in a national sample of adolescents. J Adolesc Health 2008;42:21–27 [PMID: 18155026].

Wells K: Substance abuse and child maltreatment. Pediatr Clin North Am 2009;56:345–362 [PMID: 19358920].

MANEJO DO ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

Triagem em consultório

O Committee on Substance Abuse da AAP recomenda que os pediatras incluam assuntos sobre abuso de substâncias como parte da assistência preventiva, iniciando com os pais na primeira visita pré-natal. Dada a alta incidência de abuso de substâncias e a sutileza de seus primeiros sinais e sintomas, uma avaliação psicossocial geral é a melhor forma de rastrear o abuso de substâncias entre os jovens. Técnicas e métodos de entrevista e aconselhamento para obter uma história psicossocial são discutidos no Capítulo 3. Em uma atmosfera de confiança e sigilo, os médicos devem fazer perguntas rotineiras de triagem a todos os pacientes e ficar atentos a doenças aditivas, reconhecendo o alto nível de negação frequentemente presente em pacientes dependentes. A abordagem de triagem universal delineada nas Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS) da American Medical Association (AMA) é um bom guia para triagem e diagnóstico de rotina. Os indicadores de possível abuso de substâncias incluem cábula de aula, más notas, problemas com relações interpessoais, delinquência, afeto depressivo, fadiga crônica, dores abdominais recorrentes, dores ou palpitações no peito, dor de cabeça, tosse crônica, corrimento nasal persistente e queixas recorrentes de dor de garganta. O abuso de substâncias deve ser incluído no diagnóstico diferencial de todos os problemas comportamentais, familiares, psicossociais e médicos. Os pediatras que atendem pacientes em departamentos de emergência, unidades de traumatologia ou prisões devem ter um nível especialmente alto de desconfiança. Uma história familiar de dependência ou abuso de drogas deve aumentar o nível de preocupação com abuso de drogas no paciente pediátrico. A posse de produtos promocionais, como camisetas e bonés com logotipos de cigarros ou bebidas alcoólicas, deve servir de alerta, pois os jovens que têm esses produtos são mais propensos a usar aquilo que anunciam.

Briones DF et al.: Risk factors and prevention in adolescent substance abuse: A biopsychosocial approach. Adolesc Med Clin 2006;17:335 [PMID: 16814697].

Collins RL et al.: Saturated in beer: Awareness of beer advertising in late childhood and adolescence. J Adolesc Health 2005;37:29 [PMID: 15963904].

Hassan A et al.: Primary care follow-up plans for adolescents with substance use problems. Pediatrics 2009;124:144–150 [PMID: 19564294].

Heyman RB: Screening for substance abuse in the office setting: A developmental approach. Adolesc Med State Art Rev 2009;20:9–21 [PMID: 19492688].

Schydlower M (editor): *Substance Abuse: A Guide for Health Professionals,* 2nd ed. American Academy of Pediatrics, 2002.

Diagnóstico

Embora poucas crianças e adolescentes terão abusado de substâncias por tempo suficiente para terem desenvolvido sinais e sintomas explícitos, é importante procurá-los no exame físico. Achados físicos positivos podem ser uma ferramenta para romper a negação do paciente e convencê-lo do significado do uso de álcool ou drogas.

Quando a história psicossocial sugere a possibilidade de uso de substâncias, as tarefas básicas da entrevista diagnóstica são idênticas às utilizadas para avaliar outros problemas médicos (Quadro 4-4).

Primeiro, informações específicas sobre a extensão do problema são reunidas. Obter informações por meio de questões de múltipla escolha é uma técnica útil. Por exemplo, "Alguma coisa realmente boa já aconteceu com você enquanto você estava no barato?" ou "Alguns dos meus pacientes gostam do barato porque se sentem bem; outros acham que isso ajuda a relaxar e a se relacionar com os amigos; e alguns acham que isso lhes ajuda a esquecer os problemas. Algum destes motivos se aplicam a você?"

Em segundo lugar, o médico deve determinar por que o paciente evoluiu da fase de iniciação para a fase de continuação ou manutenção do abuso de substâncias. A causa pode ser diferente em diferentes períodos de desenvolvimento. Embora as características do grupo de pares sejam um dos melhores preditores do uso de substâncias entre jovens no início e meados da adolescência, isso não se aplica a adolescentes mais velhos e jovens adultos. No ambiente de atenção primária, tempo insuficiente e falta de treinamento no manejo de triagens positivos são os maiores obstáculos para rastrear o abuso de drogas entre adolescentes. Questionários curtos podem ser usados caso não haja tempo para uma investigação mais detalhada. Um instrumento de triagem que foi rigorosamente estudado em ambientes de atenção primária é o questionário CAGE (Gaiola). CAGE, na língua inglesa, é uma mnemônica com as iniciais das primeiras quatro perguntas listadas no Quadro 4-5. Uma pontuação igual ou superior a 2 é altamente sugestiva de abuso de substâncias. Embora o questionário CAGE tenha sido desenvolvido como uma ferramenta para abuso de álcool em adultos, ele pode ser adaptado para obter informações sobre o uso de outras substâncias que alteram o humor entre pacientes pediátricos e pessoas próximas (p. ex., pais e irmãos mais velhos).

Quadro 4-4 Avaliação de triagens positivas para drogas

I. Defina a extensão do problema averiguando:
- Idade de início do uso de substâncias
- Quais substâncias estão sendo usadas
- Circunstâncias do uso
  - Onde?
  - Quando?
  - Com quem?
- Em que medida as substâncias estão sendo usadas?
  - Com que frequência?
  - Quanto (quantidade)?
  - Com que sintomas associados (p. ex., tolerância, abstinência)?
- Com que resultado?
  - O que o paciente ganha com o efeito da droga?
  - O paciente se envolve em situações de risco enquanto está sob o efeito da droga?
  - Enquanto está sob o efeito da droga, o paciente se envolve em comportamentos dos quais posteriormente se arrepende?

II. Defina as causas do problema desenvolvendo um diagnóstico diferencial

Por fim, os clínicos podem achar útil usar este tipo de questionário para estimular uma discussão sobre como o paciente encara seu uso de substâncias. Por exemplo, se um adolescente admite uma tentativa anterior de reduzir a bebida, isso oferece uma oportunidade para indagar sobre os fatos que podem ter levado à tentativa.

Knight JR et al.:Motivational interviewing for adolescent substance use: A pilot study. J Adolesc Health 2005;37:167 [PMID: 16026730].

Van Hook S et al.: The "Six T's": Barriers to screening teens for substance abuse in primary care. J Adolesc Health 2007;40:456 [PMID: 17448404].

Comorbidade

Comorbidades são comuns entre pacientes que abusam de substâncias, especialmente outros transtornos psiquiátricos (Quadro 4-6). Transtorno afetivo, transtorno de ansiedade e mania estão fortemente associados à dependência de álcool e drogas. O transtorno do deficit de atenção/hiperatividade está intimamente associado ao abuso de substâncias entre adolescentes. Adolescentes com depressão tendem a usar drogas em uma tentativa de sentir prazer, mas este tipo de automedicação pode exacerbar sua condição. Além de identificar comorbidades psiquiátricas, é imperativo que os médicos procurem condições médicas que se assemelhem aos sintomas de abstinência ou intoxicação por drogas. Embora com frequência seja difícil determinar qual diagnóstico é primário, é importante que os profissionais de assistência pediátrica reconheçam a possibilidade de uma condição comórbida e forneçam o tratamento adequado.

Quadro 4-5 Questionário CAGE

CUT DOWN (reduzir): Você alguma vez pensou que deveria reduzir seu consumo de álcool (ou de drogas)?

ANNOYED (irritado): As pessoas já te deixaram irritado por criticarem seu consumo de álcool (ou de drogas)?

GUILTY (culpado): Você já se sentiu mal com seu hábito de beber (ou de usar drogas)?

EYE OPENER (dose matinal): Você já bebeu (ou usou drogas) para se acalmar de manhã?

(Marque um ponto para cada resposta afirmativa; encaminhe caso o total seja ≥ 2)

Usado, com permissão, de Ewing JE; Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252:1905.

Quadro 4-6 Condições comórbidas comuns associadas ao abuso de substâncias em adolescentes

1. Transtorno do deficit de atenção/hiperatividade
2. Transtorno bipolar
3. Transtorno depressivo
4. Transtornos de ansiedade (frequentemente com transtornos depressivos)

Ernst M et al.: Behavioral predictors of substance-use initiation in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2006;117:2030 [PMID: 16740845].

Gee RL et al.: Adolescents with co-occurring mental health and substance use disorders in primary care. Adolesc Med Clin 2006;17:427–452 [PMID: 16814701].

Mariani JJ et al.: Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. Am J Addict 2007;16(Suppl 1):45–54 [PMID: 17453606].

Riggs P et al.: Comorbid psychiatric and substance abuse disorders: Recent treatment research. Subst Abus 2008;29:51–63 [PMID: 19042206].

Triagem farmacológica

O uso de exames de urina e de sangue para detectar o abuso de substâncias é controverso. O consenso é que a triagem farmacológica deve ser reservada para situações em que a disfunção comportamental é uma preocupação suficiente para superar os inconvenientes práticos e éticos dos testes. A AAP recomenda a triagem em determinadas circunstâncias (p. ex., um paciente inexplicavelmente prostrado no departamento de emergência), mas desestimula exames de rotina pelas seguintes razões: (1) programas de triagem voluntários raramente são verdadeiramente voluntários devido às consequências negativas para quem se recusar a participar; (2) usuários ocasionais ou indivíduos que não usaram substâncias recentemente podem ser perdidos, (3) confrontar indivíduos que abusam de substâncias com provas objetivas de sua utilização tem pouco ou nenhum efeito sobre

o comportamento e (4) a AAP recorda os médicos de que seu papel é aconselhar e tratar, e não aplicar a lei, e por isso, os testes para drogas não devem ser feitos com o objetivo de detectar o uso ilegal. Se os testes devem ser realizados, o médico deve discutir o plano de triagem com o paciente, explicando os motivos para isso, e obter consentimento informado. A AAP não considera um pedido e a autorização dos pais uma justificativa suficiente para a triagem involuntária de menores mentalmente competentes.

Além das preocupações éticas, há também preocupações de ordem prática. Se os testes precisam ser realizados, é imperativo que sejam feitos com precisão e que as suas limitações sejam compreendidas por todas as partes. Os testes variam desde testes baratos de mancha cromatográfica, que podem ser feitos em consultório, até a cromatografia gasosa e espectrometria de massa, as quais exigem equipamentos laboratoriais especializados e normalmente são reservadas para investigações forenses. A maioria dos laboratórios médicos comerciais utiliza a técnica de imunoensaio enzimático de multiplicação, em que uma amostra do líquido a ser testado é adicionada a um reagente que contém uma quantidade conhecida do fármaco radiomarcado em questão. Se a droga também está presente na urina ou soro do paciente, ela compete com a droga radiomarcada por sítios de ligação no anticorpo do *kit* de teste. O fármaco não ligado ou em excesso pode então ser quantificado com espectrofotômetro. A maioria das substâncias de abuso que alteram o humor, com exceção de solventes e inalantes, pode ser detectada por este método.

A interpretação dos resultados é complicada por falso-positivos decorrentes de reações cruzadas de anticorpos com alguns medicamentos e substâncias (Quadro 4-7) ou da exposição passiva do paciente a substâncias ilícitas. A causa mais comum de testes falso-negativos é o uso infrequente. O Quadro 4-8 mostra a duração da detectabilidade na urina após o último uso por classe de substância e tempo de uso. A detectabilidade varia de algumas horas para o álcool até várias semanas para uso regular de maconha. Resultados falso-negativos podem ocorrer se o paciente altera ou adultera a amostra. Alguns dos produtos comerciais usados para adulterar amostras incluem glutaraldeído, nitrito, clorocromato de piridínio, peroxidato e peróxido. Produtos domésticos, como alvejantes, vinagre, colírio Visine (para maconha), limpadores alcalinos fortes e detergentes, também são usados. (Os adolescentes devem ser avisados que, a despeito da mitologia popular, a ingestão destes compostos é um modo ineficaz e potencialmente perigoso de prevenir a detecção de drogas na urina.) Com atenta observação durante a coleta e pré-testagem da temperatura, gravidade específica e pH das amostras de urina, é possível detectar as tentativas de fraude.

Produtos para testagem de drogas em casa estão disponíveis na internet; contudo, esses produtos têm limitações e riscos potenciais. A AAP recomenda que testes para drogas não sejam aplicados em casa ou na escola até que a segurança e a eficácia destes procedimentos seja estabelecida. Ela recomenda adicionalmente que os pais sejam incentivados a consultar o médico de atenção primária do adolescente, em vez de confiar em testes caseiros para detecção de drogas.

Quadro 4-7 Causas de resultados falso-positivos em exames para detecção de drogas

Opiáceos
- Sementes de papoula
- Dextrometorfano
- Clorpromazina
- Difenoxilato

Anfetaminas
- Efedrina
- Fenilefrina
- Pseudoefedrina
- *N*-acetilprocainamida
- Cloroquina
- Procainamida

Fenciclidinas
- Dextrometorfano
- Difenidramina
- Clorpromazina
- Doxilamina
- Tioridazina

Committee on Substance Abuse, American Academy of Pediatrics; Council on School Health, American Academy of Pediatrics, Knight JR,Mears CJ: Testing for drugs of abuse in children and adolescents: Addendum—testing in schools and at home. Pediatrics 2007;119:627 [PMID: 17332219].

Quadro 4-8 Duração da positividade na urina para drogas selecionadas

Classe de drogas	Tempo de detecção
Anfetaminas	< 48 h
Barbitúricos	Curta duração: 1 dia Longa duração: 2-3 semanas
Benzodiazepínicos	Dose única: 3 dias Uso habitual: 4-6 semanas
Metabólitos da cocaína	Uso agudo: 2-4 dias Uso habitual: 2 semanas
Etanol	2-14 h
Metadona	Até 3 dias
Opiáceos	Até 2 dias
Propoxifeno	6-48 h
Canabinoide	Uso moderado: 5 dias Uso habitual: 10-20 dias
Metaqualona	2 semanas
Fenciclidina	Uso agudo: 1 semana Uso habitual: 3 semanas
Esteroides anabolizantes	Dias a semanas

Reproduzido, sob licença, de Woolf A, Shannon M: Clinical toxicology for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 1995;42.-317.

Goldberg L et al.: Outcomes of a prospective trial of student-athlete drug testing: The Student Athlete Testing Using Random Notification (SATURN) study. J Adolesc Health 2007;41: 421–429 [PMID: 17950161].

Jaffee WB et al.: Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. J Subst Abuse Treat 2007;33:33 [PMID: 17588487].

Knight J, Levy S: The national debate on drug testing in schools. J Adolesc Health 2007;41:419 [PMID: 17950160].

Levy S et al.: Results of random drug testing in an adolescent substance abuse program. Pediatrics 2007;119:e843 [PMID: 17403828].

TRATAMENTO E ENCAMINHAMENTO

Tratamento em consultório

A AMA e a AAP recomendam que todas as crianças e adolescentes recebam aconselhamento de seu médico de atenção primária sobre os perigos do uso e abuso de substâncias. Oferecendo serviços de assistência médica sigilosos e aconselhamento rotineiro sobre os riscos associados ao abuso de drogas, os médicos de atenção primária podem ajudar a maioria dos pacientes a evitar as consequências adversas da experimentação de substâncias que alteram o humor. Entretanto, jovens em ambientes onde o abuso de substâncias é considerado um comportamento recreativo aceitável requerem maior intervenção. As estratégias de aconselhamento apropriadas para pacientes que desejam mudar seu comportamento podem ser ineficazes para pacientes que não veem o uso de substâncias que alteram o humor como um problema. Portanto, pode ser preferível iniciar as conversas sobre o tratamento ajudando os jovens a considerar modos alternativos de atender as necessidades que atualmente estão sendo satisfeitas pelo uso de substâncias. O clínico pode, assim, ajudar o paciente a criar alternativas que sejam mais atraentes do que o uso de substâncias. De um ponto de vista realista, poucos adolescentes que abusam de substâncias irão optar por abandoná-las devido a uma única conversa, mesmo que com um profissional de saúde altamente respeitado. O recado é mais efetivo quando oferecido repetidamente de várias fontes — família, amigos, orientadores e professores. Intervenções breves para adolescentes indicam alguma melhora entre jovens com alto risco. Entrevistas motivacionais para adolescentes que abusam de substâncias parecem promissoras.

A avaliação da disposição do paciente para mudar é o primeiro passo na intervenção em consultório. Os clínicos devem considerar o construto apresentado no Quadro 4-9. Na teoria, os indivíduos percorrem esta série de estágios no curso de mudarem problemas de comportamento. Assim, para serem maximamente eficazes, os médicos devem adaptar suas mensagens de aconselhamento ao nível de prontidão do paciente para mudar.

Uma vez estabelecido que um paciente está preparado para agir com base em informações sobre tratamento, o passo seguinte é selecionar o programa que melhor se encaixa com as necessidades dele. A maioria dos programas de tratamento para drogas não visa a reconhecer e a atuar sobre as vulnerabilidades individuais que predispuseram o paciente ao abuso de substâncias. Quando os programas são individualizados, sessões de terapia breves (de 5-10 min) podem promover reduções no consumo de cigarros e bebidas alcoólicas. Esta estratégia parece ser mais eficaz quando a mensagem do médico faz parte de um programa abrangente, de modo que todo o pessoal de saúde reforce a mensagem de cessação com todos os pacientes.

Grenard JL et al.: Brief intervention for substance use among atrisk adolescents: A pilot study. J Adolesc Health 2007;40:188 [PMID: 17259065].

Grenard JL et al.: Motivational interviewing with adolescents and young adults for drug-related problems. Int J Adolesc Med Health 2006;18:53 [PMID: 16639859].

Cessação de tabagismo em pediatria

Embora mais da metade dos adolescentes que fumam regularmente digam que desejam e tentaram parar de fumar, apenas uma minoria relata ter sido aconselhada ou auxiliada a fazer isso por um médico de atenção primária. Os profissionais não familiarizados com abordagens de cessação do tabagismo podem sentir que as intervenções de cessação do fumo são demoradas, não reembolsáveis e impraticáveis em um consultório movimentado. Um guia fácil para os profissionais de saúde é o "Cinco

Quadro 4-9 Estágios de mudança e tarefas de intervenção

Estágio do paciente	Tarefas de motivação
Pré-contemplação	Criar dúvida, aumentar a consciência do paciente sobre os riscos e problemas com os atuais padrões de uso de substâncias
Contemplação	Ajudar o paciente a pesar os riscos e benefícios relativos à mudança do uso de substâncias; evocar razões para mudar e os riscos de não mudar; reforçar a autoeficácia do paciente para mudar o atual uso
Determinação	Ajudar o paciente a determinar o melhor curso de ação para mudar o uso de substâncias dentre as alternativas disponíveis
Ação	Ajudar o paciente a estabelecer um claro plano de ação para mudar o uso de substâncias
Manutenção	Ajudar o paciente a identificar e usar estratégias para prevenir recaídas
Recaída	Ajudar o paciente a renovar o processo de mudança a partir da contemplação

Reproduzido, sob licença, de Werner MJ: Principles of brief intervention for adolescent, alcohol, tobacco and other drug use. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:341.

As" para parar de fumar (Quadro 4-10), publicado pelo Public Health Service e apoiado pela AAP.

Parar de fumar é um processo que leva tempo. A recaída deve ser considerada uma parte normal do processo, mais do que um fracasso pessoal ou um motivo para abdicar de novas tentativas. Os pacientes podem inclusive se beneficiar com as recaídas se forem ajudados a identificar as circunstâncias que os levaram a isso e a criar estratégias para prevenir recaídas posteriores ou responder a elas de outra maneira.

A nicotina é uma substância que cria dependência física e psicológica. A terapia de reposição aumenta as taxas de cessação do fumo e pode aliviar os sintomas de abstinência. Dois tipos de terapias de reposição de nicotina estão disponíveis. A goma de nicotina e os emplastros transdérmicos de nicotina são recomendados para adolescentes.

Os médicos devem estar conscientes de que os adolescentes podem não apresentar os mesmos sintomas de dependência de nicotina que os adultos, e que a dependência pode se estabelecer em apenas quatro semanas. Os profissionais que não se sentem confortáveis para prescrever e monitorar tratamentos de reposição de nicotina devem limitar seu envolvimento com pacientes tabagistas àqueles que não apresentam sinais de dependência de nicotina (p. ex., pacientes que fumam menos do que um maço de cigarros por dia ou que não sentem ânsia de fumar seu primeiro cigarro do dia nos primeiros 30 minutos depois de acordarem). Além das terapias de reposição de nicotina, estudos randomizados comprovaram que métodos de liberação contínua dos antidepressivos bupropiona, clonidina e nortriptilina ajudam os fumantes a pararem de fumar e diminuem as taxas de recaída em cinco vezes.

Adachi-Mejia AM et al.: Influence of movie smoking exposure and team sports participation on established smoking. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:638–643 [PMID: 19581547].

Adelman WP: Tobacco use cessation for adolescents. Adolesc Med Clin 2006;17:697 [PMID: 1703028].

Bagot KS et al.: Tobacco craving predicts lapse to smoking among adolescent smokers in cessation treatment. Nicotine Tob Res 2007;9:647 [PMID: 17558821].

Fagan P et al.: Addressing tobacco-related health disparities. Addiction 2007;102(Suppl 2):30 [PMID: 17850612].

Kulig JW; American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse: Tobacco, alcohol, and other drugs: The role of the pediatrician in prevention, identification, and management of substance abuse. Pediatrics 2005;115:816 [PMID: 15741395].

Primack BA et al.: Association of various components of media literacy and adolescent smoking. Am J Health Behav 2009;33:192–201 [PMID: 18844513].

Prokhorov AV et al.; Tobacco Consortium, American Academy of Pediatrics Center for Child Health Research: Youth tobacco use: A global perspective for child health care clinicians. Pediatrics 2006;118:e890 [PMID: 16950972].

Ziedonis D et al.: Adolescent tobacco use and dependence: Assessment and treatment strategies. Adolesc Med Clin 2006;17:381 [PMID: 16814699].

Quadro 4-10 Os "Cinco As" para a cessação do tabagismo

Ask (pergunte) a todos os pacientes sobre o uso de cigarro
Advise (aconselhe) todos os tabagistas a pararem de fumar
Assess (avalie) a disposição e a motivação do tabagista para fazer uma tentativa de parar
Assist (ajude) na tentativa de parar
Arrange (planeje) um acompanhamento

Adaptado de Fiore MC et al. *Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.

Encaminhamento

Não há consenso sobre quais pacientes que abusam de substâncias podem ser adequadamente tratados em consultório, quais requerem encaminhamento e quais exigem hospitalização. Os fatores a considerar são resumidos no Quadro 4-11. Quando existe dúvida sobre a gravidade do problema ou a adequação do manejo em consultório, um especialista deve ser consultado.

Embora a maioria dos pediatras de atenção primária não assuma a responsabilidade pelo tratamento de jovens que abusam de substâncias, os clínicos podem contribuir para motivar os pacientes a buscar tratamento e dirigi-los aos recursos terapêuticos adequados. Adolescentes com dependência química devem ser tratados em instituições de tratamento para jovens. Apesar das semelhanças entre o abuso de substâncias em adultos e em adolescentes, os programas para adultos geralmente são inadequados e ineficazes para adolescentes. Como discutido no Capítulo 3, muitos adolescentes pensam em termos

Quadro 4-11 Fatores a considerar antes do encaminhamento por abuso de substâncias

Duração e frequência do uso de substâncias
Tipo de substância que está sendo usado
Presença de outros transtornos psicológicos
Transtorno do deficit de atenção/hiperatividade
Depressão
Transtorno da personalidade antissocial
Presença de outras morbidades sociais
Fracasso escolar
Delinquência
Falta de moradia
Abuso físico ou sexual no presente ou no passado
Avaliação de programa
Concepção do abuso de substância como transtorno primário *versus* sintoma
Oferece avaliação abrangente do paciente e pode manejar problemas associados identificados na avaliação inicial (p. ex., condições comórbidas)
Adesão à filosofia de abstinência
Proporção pacientes/funcionários
Programas de tratamento separados para adolescentes e para adultos
Acompanhamento e assistência continuada

concretos. Sua incapacidade de raciocinar dedutivamente, em especial sobre questões emocionalmente carregadas, dificulta sua compreensão de conceitos abstratos (como negação) que são um componente da maioria dos programas para adultos. Isso invariavelmente frustra os terapeutas, que interpretam de forma errônea a falta de compreensão como resistência à terapia e respostas concretas como evidência de fraude.

Os programas de tratamento variam desde programas ambulatoriais escolares de baixa intensidade, que contam com o auxílio de pares e não profissionais, até programas hospitalares compostos por psiquiatras e outros profissionais. Os programas terapêuticos ambulatoriais são mais apropriados para pacientes motivados que não têm problemas comportamentais ou de saúde mental significativos e não estão em risco de abstinência. Alguns estudiosos mencionaram a preocupação de que em ambientes pediátricos, usuários pouco problemáticos podem, na realidade, experimentar um fortalecimento da subcultura das drogas por associarem-se a usuários altamente problemáticos em terapia de grupo. Programas de tratamento diurno mais intensivos estão disponíveis para aqueles que requerem um ambiente estruturado. O tratamento ambulatorial deve ser considerado para pacientes que precisam de assistência médica e desintoxicação, além de psicoterapia, educação e terapia familiar.

Finalmente, existem instituições especiais de duplo diagnóstico para dependentes químicos que também têm outras condições psicológicas. Estes pacientes são difíceis de diagnosticar e tratar porque muitas vezes não está claro se seus sintomas são uma consequência do uso de substâncias ou um sintoma de um transtorno psicológico comórbido. O reconhecimento desses transtornos é imprescindível, porque estes jovens devem ser tratados em programas que incluam conhecimentos psiquiátricos.

As abordagens no tratamento de abuso de substâncias em crianças e adolescentes costumam tomar como modelo os programas de tratamento para adultos. Os elementos-chave de um programa de tratamento efetivo para adolescentes incluem: correspondência entre avaliação e tratamento, abordagem terapêutica integrada e abrangente, envolvimento da família, programa apropriado para o nível de desenvolvimento, envolvimento e retenção dos jovens, pessoal qualificado, competência de gênero e cultural, assistência continuada e resultados de tratamento. Vários estudos sobre os programas de tratamento para abuso de substâncias em adolescentes demonstraram que muitos deles não contemplam adequadamente todos os componentes importantes da terapia.

Deas D: Evidence based treatments for alcohol use disorders in adolescents. Pediatrics 2008 Apr; 121(Suppl 4):S348–S354 [PMID: 18381498].

Fletcher A et al.: School effects on young people's drug use: A systematic review of intervention and observational studies. J Adolesc Health 2008;42:209–220 [PMID: 18295128].

Homer JF et al.: Economic evaluation of adolescent addiction programs: Methodologic challenges and recommendations. J Adolesc Health 2008;43:529–539 [PMID: 19027640].

Horigian VE et al.: Cultural differences in adolescent drug abuse. Adolesc Med Clin 2006;17:469 [PMID: 16814703].

Williams JF, Storck M; American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse; American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health: Inhalant abuse. *Pediatrics* 2007;119:1009–1017 [PMID: 17473104].

PREVENÇÃO

A prevenção do abuso de substâncias tem sido uma prioridade de saúde pública desde 1980. Os profissionais de pediatria são importantes como defensores e educadores da comunidade e do governo sobre programas adequados. Os programas de *nível primário* focalizam na prevenção da iniciação do uso de substâncias. O Drug Awareness and Resistance Education (D.A.R.E.) é um exemplo conhecido de um programa de prevenção primária que tenta educar os estudantes do ensino fundamental e médio sobre as consequências negativas do abuso de substâncias e capacitá-los a resistir à pressão dos colegas.

Os programas de *nível secundário* são dirigidos a populações com maior risco para uso de substâncias. O objetivo é prevenir a evolução da iniciação para a continuidade e manutenção, contando com uma intervenção individualizada para reduzir o risco e aumentar os fatores de proteção indicados no Quadro 4-3. Esta abordagem permite que o médico concentre os recursos escassos naqueles que têm mais probabilidade de se beneficiar deles. O Alateen, que apoia filhos de pais alcoólatras, tipifica a prevenção de nível secundário.

Os programas de *prevenção terciária* têm como alvo os jovens que foram identificados como abusadores de substâncias. O objetivo é prevenir as consequências mórbidas do uso de substâncias. Um exemplo é identificar os adolescentes que abusam de álcool e drogas em festas e garantir-lhes um retorno seguro para casa. Uma vez que a prevenção é mais eficaz quando voltada para a redução da iniciação do uso de substâncias do que para a diminuição do uso, a prevenção terciária é o método menos eficaz.

Muito poucos programas populacionais são submetidos a uma avaliação científica rigorosa. É consenso entre os educadores de drogas que os programas de prevenção primária, como o D.A.R.E., têm um efeito mínimo na redução do uso de substâncias ilícitas.

Pais e outras pessoas devem compreender que a maioria dos adolescentes que abusam de álcool e drogas não o fazem apenas pelo "barato". Pelo contrário, estes comportamentos muitas vezes são estratégias de enfrentamento intencionais, adequadas para seu nível de desenvolvimento. Na medida em que esses comportamentos atendem às necessidades de desenvolvimento dos jovens, eles tendem a não ser abandonados, a menos que alternativas igualmente atraentes estejam disponíveis. Por exemplo, apesar de muitos adolescentes citarem o estresse e a ansiedade como razões para o tabagismo, os programas de cessação do tabagismo para adolescentes raramente atendem sua necessidade de estratégias de enfrentamento alternativas, oferecendo educação no manejo do estresse. De modo semelhante, para o jovem que cresce em áreas urbanas empobrecidas, os reais custos do abuso de substâncias podem ser muito baixos e as compensações altas demais para serem influenciadas somente por conversas e informações.

É insensato esperar que uma intervenção com base em conversas mude as atitudes e os comportamentos em uma direção que seja contrária à do ambiente social do jovem. A eficácia dos modelos de prevenção e intervenções mais promissoras tende a diminuir com o passar do tempo, a menos que mudanças no ambiente social ofereçam às crianças e aos adolescentes modos alternativos realistas de satisfazerem suas necessidades de desenvolvimento.

Goldberg L et al.: Drug testing athletes to prevent substance abuse: Background and pilot study results of the SATURN (Student Athlete Testing Using Random Notification) study. J Adolesc Health 2003;32:16 [PMID: 12507797].

Perry CL et al.: A randomized controlled trial of the middle and junior high school D.A.R.E. and D.A.R.E. Plus programs. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:178 [PMID: 12580689].

REFERÊNCIAS

Recursos *on-line*

American Lung Association (site for and by teens): http://www.lungusa.org/smokefreeclass

Monitoring the Future Study (detailed information and longitudinal data): http://www.monitoringthefuture.org

National Clearinghouse Drug and Alcohol Abuse (information and resources, including free publications for providers, parents, and adolescents): http://www.health.org

National Institute on Drug Abuse: http://www.nida.nih.gov Substance Use and Mental Health Services Administration (SAMSA; resources for both substance use and mental health services): http://www.samhsa.gov

Transtornos alimentares

5

Eric J. Sigel, MD

Os adolescentes, bem como indivíduos mais jovens, desenvolvem comportamentos alimentares desordenados em uma taxa alarmante, e muitos desenvolvem transtornos alimentares parciais ou completos. O espectro dos transtornos alimentares inclui anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), transtornos alimentares sem outra especificação (TASOE) e transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP). Esses transtornos são melhor definidos em um contexto biopsicossocial.

ETIOLOGIA

Há indícios crescentes de uma base genética para os transtornos alimentares. A incidência de AN é de 7% em familiares de primeiro grau de pacientes anoréxicos, comparada com 1-2% na população em geral. A taxa de concordância em gêmeos monozigóticos é de 55% contra 7% em gêmeos dizigóticos. Estudos de gêmeos estimam a herdabilidade da AN em 33-84% e de BN, em 28-83%. Mulheres que são familiares de primeiro grau de homens com AN têm um risco relativo de AN 20 vezes maior. A maioria dos estudos também encontra uma maior incidência de transtornos alimentares em familiares de primeiro grau de pacientes bulímicos. Demonstrou-se que uma família de proteínas — as neurotrofinas — está envolvida na regulação do comportamento alimentar e do metabolismo energético. Elas têm sido intensamente estudadas para avaliar o seu possível papel na suscetibilidade genética para transtornos alimentares (TAs). Em um estudo de famílias europeias com TAs, Mercader encontrou uma forte associação entre rs7180942 — uma proteína localizada no gene NTRK3 — e a presença de TAs, com uma subtransmissão deste genótipo heterozigótico e uma supertransmissão do genótipo homozigótico associadas à maior expressão fenotípica de TAs.

Há evidências de função serotonérgica e dopaminérgica alteradas na AN. Outras alterações de neuropeptídeos e peptídeos do intestino ocorrem tanto na AN quanto na BN. A adiponectina encontra-se elevada na AN, embora não esteja claro se isto é apenas secundário ao estado de desnutrição. A colecistocinina está diminuída na BN, contribuindo talvez para a falta de saciedade após a ingestão que perpetua a alimentação compulsiva. Uma alteração da dopamina também foi reconhecida, embora o seu significado não esteja claro. A grelina — um peptídeo intestinal — encontra-se elevada em pacientes com AN e não diminui normalmente após uma refeição nesses pacientes. A obestatina, um peptídeo intestinal que inibe o apetite, também está elevada na AN.

A fisiologia da leptina está perturbada em pacientes com AN. Anormalidades da leptina podem mediar as alterações de energia que afetam o eixo hipotálamo-hipófise e desempenhar um papel na perpetuação da AN. Os níveis de leptina aumentam excessivamente quando os indivíduos com AN recuperam o peso. Os níveis anormalmente elevados de leptina podem contribuir para a dificuldade que um paciente tem ao tentar recuperar o peso, pois os altos níveis de leptina sinalizam o corpo para diminuir o consumo de energia. A leptina também desempenha um papel significativo em algumas das sequelas da AN, com baixos níveis sinalizando o hipotálamo para inibir a produção de hormônios reprodutivos.

Apesar da pesquisa na neurobiologia dos transtornos alimentares, ainda não está claro se as alterações de neurotransmissores contribuem para o desenvolvimento de transtornos alimentares ou são uma consequência das alterações fisiológicas associadas aos transtornos. Os pacientes com BN ou com TCAP parecem ter uma resposta serotoninérgica embotada à ingestão e à saciedade. Com uma resposta de saciedade diminuída, os pacientes continuam comendo, levando a um "empanzinamento". O tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) tende a equilibrar a regulação da saciedade.

Alguns especialistas conjeturaram que o ambiente intrauterino hormonal poderia explicar as diferenças na prevalência de TAs entre homens e mulheres. Procópio estudou o risco de desenvolvimento de AN em pares de gêmeos do mesmo sexo e de sexos opostos quando um gêmeo sofre de AN. Os homens que tinham uma irmã gêmea com AN apresentavam um risco cerca de oito vezes maior de desenvolver AN do que os homens que tinham um irmão gêmeo com AN. Embora o estudo não pudesse isolar as influências ambientais, indícios de modelos animais sugerem que uma maior exposição ao estrogênio e/ou uma menor exposição aos androgênios influencia o desenvolvimento do cérebro e pode desempenhar um papel na determinação de quais indivíduos estão em risco para AN.

A teoria psicológica tradicional sugeriu muitos fatores ambientais que podem promover o desenvolvimento de transtornos alimentares. O vínculo da mãe com a filha, a ponto de a adolescente não poder desenvolver sua própria identidade (um marcador-chave do desenvolvimento da adolescência), pode ser um fator predisponente. A adolescente pode responder afirmando o controle sobre o alimento ao sentir sua falta de controle na esfera do desenvolvimento. Uma segunda teoria envolve o distanciamento entre pai e filha. Com o avanço da puberdade e o afloramento da sexualidade da menina, o pai pode ter dificuldade em lidar com sua filha como um ser sexual e pode responder retraindo-se emocional e fisicamente. A adolescente pode, de modo intuitivo, reconhecer isso e subconscientemente diminuir sua ingestão alimentar, a fim de retornar à pré-puberdade. Uma terceira teoria está relacionada à puberdade em si. Algumas adolescentes podem ter medo ou não gostam das mudanças em seus corpos. Ao restringir a ingestão de alimentos, elas perdem peso, param de menstruar e efetivamente revertem o desenvolvimento púbere.

A sociedade tem promovido a mensagem de que ser magro ou musculoso é necessário para ser atraente e bem-sucedido. A facilidade de acesso a produtos dietéticos — alimentos e remédios para emagrecer — bem como orientações na internet (*sites* pró-anorexia) induzem os adolescentes a embarcar em uma busca por magreza ou musculosidade.

Predisposição genética, fatores psicológicos e fatores ambientais se combinam para criar um ambiente social que promove o desenvolvimento de transtornos alimentares.

Bailer UF, Kaye WH: A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. Curr Drug Target CNS Neurol Disord 2003;2:53 [PMID: 12769812].

Bosanac P et al: Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: A role for atypical antipsychotics? Aust N Z J Psychiatry 2005;39:146 [PMID: 15701063].

Bulik CM, Tozzi F: Genetics in eating disorders: State of the science. CNS Spectrums 2005;9:511 [PMID: 15208510].

Chan JL, Manzoros CS: Role of leptin in energy deprived states: Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. Lancet 2005;366:74 [PMID: 15993236].

Germain N et al: Ghrelin/obestatin ratio in two populations with low bodyweight: Constitutional thinness and anorexia nervosa. Psychoneuroendocrinology 2009;34(3):413–419 [PMID: 18995969].

Mercader JM et al: Association of NTRK3 and its interaction with NGF suggest an altered cross-regulation of the neurotrophin signaling pathway in eating disorders. Hum Mol Genet 2008;17 (9):1234–1244.

Modin-Moses D et al: Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. J Clin Endo Metab 2007;92:1843 [PMID: 17327386].

Procopio M, Marriott P: Intrauterine hormonal environment and risk of developing anorexia nervosa. Arch Gen Psych 2007;64 (12):1402.

Strober M et al:Males with anorexia nervosa: A controlled study of eating disorders in first-degree relatives. Int J Eat Disord 2001;29:263 [PMID: 11262504].

INCIDÊNCIA

A anorexia nervosa é a terceira doença crônica mais comum de meninas adolescentes nos EUA. Sua incidência vem aumentando constantemente nos EUA desde a década de 1930. Embora seja difícil determinar a incidência exata, a maioria dos estudos mostra que 1-2% dos adolescentes desenvolvem AN e 2-4% desenvolvem BN. Os adolescentes superam os adultos em número em uma proporção de 5 para 1, ainda que o número de adultos com transtornos alimentares esteja aumentando. A incidência também está aumentando entre crianças. Pacientes pré-púberes frequentemente têm diagnósticos psiquiátricos associados. Os homens constituem cerca de 10% dos pacientes com transtornos alimentares, e esta prevalência parece estar aumentando. A prevalência da síndrome completa ou parcial de BN é de 1,1% nos homens e de 3,2% nas mulheres (relação homens-mulheres de 1:2,9). A prevalência da síndrome completa ou parcial de AN é de 0,9% nos homens e de 1,8% nas mulheres (relação homens-mulheres de 1:2). O número crescente de homens com transtornos alimentares se correlaciona com a ênfase crescente na mídia ao físico musculoso escultural como o ideal masculino.

A literatura recente sobre pré-adolescentes com transtornos alimentares sugere que pacientes com menos de 13 anos têm mais probabilidade de serem do sexo masculino e maior probabilidade de terem DASOE. Pacientes mais jovens são menos propensos a desenvolver comportamentos característicos da BN. Eles apresentam perda de peso mais rápida e menor percentil de peso corporal do que os adolescentes.

A prevalência de transtornos no *comportamento* alimentar relatada pelos próprios adolescentes é muito maior do que a incidência oficial de AN ou BN. No levantamento mais recente (Youth Risk Behavior Survey) dos adolescentes dos EUA (2007), 60 por cento das mulheres e 30 por cento dos homens tentaram perder peso durante os últimos 30 dias. Doze por cento estavam em jejum por mais de 24 h para perder peso, e 5,9% eram usuários de medicamentos para perder peso (7,5% das meninas e 4,2% dos meninos). Vômitos autoinduzidos ou uso de laxantes foram relatados por 6,4% das mulheres e 2,2% dos homens. Quarenta e seis por cento das mulheres e 30% dos homens relataram pelo menos um episódio de ingestão compulsiva de alimentos durante sua vida. Embora o número de jovens com transtornos alimentares de espectro total seja baixo, é alarmante que tantos jovens experimentem métodos de controle de peso prejudiciais à saúde. Estes sinais podem ser precursores do desenvolvimento de transtornos alimentares, e os médicos devem investigar estas práticas com todos os pacientes adolescentes.

Eaton DK et al: Youth Risk Behavior Surveillance: United States 2007. MMWR Surveill Summ 2008;57(4):1–131. Available at: www.cdc.gov/HealthyYouth/yrbs/pdf/yrbss07_mmwr.pdf.

Halmi KA: Anorexia nervosa: An increasing problem in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci 2009;11(1):100–103 [PMID: 19432392].

Peebles R et al: How do children with eating disorders differ from adolescents with eating disorders at initial evaluation? J Adolesc Health 2006;39:800 [PMID: 17116508].

Woodside DB et al: Comparisons of men with full or partial eating disorders, men without eating disorders, and women with eating disorders in the community. Am J Psychol 2001;158:570 [PMID: 11282690].

FATORES PREDISPONENTES

Jovens que praticam ginástica, patinação artística e dança — atividades que enfatizam corpos magros — estão em maior risco para AN do que crianças que praticam esportes que não enfatizam a imagem corporal. As adolescentes que acreditam que ser magra representa o quadro ideal para uma mulher, as que estão insatisfeitas com seus corpos e aquelas com história de dieta estão em maior risco para transtornos alimentares. Mudanças repentinas nos hábitos alimentares, como tornar-se vegetariana, podem ser um primeiro sinal de anorexia, especialmente se a mudança for abrupta e sem motivo aparente.

O paciente bulímico típico tende a ser impulsivo e adotar comportamentos de risco, como uso de álcool, uso de drogas e experiências sexuais. Os pacientes bulímicos com frequência têm um peso adequado para a altura ou estão um pouco acima do peso. Eles têm desempenho escolar mediano. Alguns estudos relatam que 50% dos pacientes bulímicos sofreram abuso sexual. Jovens com diabetes têm um risco aumentado de BN. Nos homens, a luta livre predispõe à BN, e a orientação homossexual está associada à ingestão compulsiva.

Shaw H et al: Body image and eating disturbances across ethnic groups: More similarities than differences. Psychol Addict Behav 2004;18:8 [PMID: 15008651].

Striegel-Moore RH, Bulik CM: Risk factors for eating disorders. Am Psychol 2007;62:181 [PMID: 17469897].

ANOREXIA NERVOSA

O Quadro 5-1 relaciona os critérios diagnósticos para AN, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR). Existem duas formas de AN. No tipo restritivo, os pacientes não costumam apresentar ingestão compulsiva ou purgação. No tipo purgativo, a AN é combinada com ingestão compulsiva ou comportamento de purgação, ou ambos. A distinção entre os dois é importante, pois possuem diferentes implicações para o prognóstico e o tratamento. Há um debate em curso sobre os critérios de AN. Alguns especialistas sugerem eliminar a amenorreia como um critério. Embora os pacientes possam não apresentar todas as características de AN, eles podem apresentar os sintomas deletérios associados à AN.

Quadro 5-1 Critérios diagnósticos para a anorexia nervosa

A. Recusa em manter o peso corporal igual ou acima do peso mínimo normal para a idade e altura (p. ex., perda de peso que leva à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, ou incapacidade de adquirir o peso esperado durante um período de crescimento, levando a um peso corporal inferior a 85% do esperado).
B. Medo intenso de ganhar peso ou de ficar gordo, mesmo abaixo do peso.
C. Perturbação no modo em que o peso ou a forma corporal são experienciadas, indevida influência do peso ou da forma corporal na autoavaliação, ou negação da gravidade do baixo peso corporal atual.
D. Nas mulheres após a menarca, amenorreia, ou seja, ausência de pelo menos três ciclos menstruais. (Uma mulher é considerada amenorreica se seus ciclos ocorrem apenas após administração de hormônio, por exemplo, estrogênio.)

Reproduzido, sob licença, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, texto revisado, 4th ed. Copyright 2002. American Psychiatric Association.

Quadro 5-2 Perguntas de triagem para ajudar a diagnosticar anorexia nervosa e bulimia nervosa

Como você se sente em relação a seu corpo?
Existem partes de seu corpo que você mudaria?
Quando você se olha no espelho, você se vê como acima do peso, abaixo do peso ou com peso satisfatório?
Se acima do peso, quanto você gostaria de pesar?
Se seu peso é satisfatório, houve uma época que você estava preocupado/a com o excesso de peso?
Se acima do peso [abaixo do peso], o que você mudaria?
Você alguma vez já fez dieta?
O que você já fez para emagrecer?
Você conta calorias ou gramas de gordura?
Você mantém a sua ingestão limitada a um determinado número de calorias?
Você já usou suplementos nutricionais, remédios para emagrecer ou laxantes para emagrecer?
Você já provocou vômito para livrar-se da comida ou emagrecer?

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os médicos devem reconhecer os primeiros sinais e sintomas de AN, porque uma intervenção precoce pode prevenir o pleno desenvolvimento da síndrome. Os pacientes podem apresentar alguns dos comportamentos e psicologia da AN, como redução de gordura na dieta e intensa preocupação com a imagem corporal, mesmo antes de haver perda de peso ou amenorreia.

Fazer o diagnóstico da AN pode ser um desafio porque os adolescentes podem tentar esconder sua doença. Avaliar a imagem corporal do paciente é essencial para determinar o diagnóstico. O Quadro 5-2 lista perguntas de triagem que ajudam a identificar as percepções da imagem corporal. Outras ferramentas de rastreamento diagnóstico (p. ex., o Eating Attitudes Test) avaliam uma série de comportamentos alimentares e dietéticos. As observações dos pais são fundamentais para determinar se um paciente expressou insatisfação com seu *habitus* e quais técnicas para perda de peso ele usou. Caso o adolescente não esteja disposto a compartilhar suas preocupações com a imagem corporal, o médico pode encontrar pistas para o diagnóstico, considerando cuidadosamente a presença de outros sintomas. A perda de peso a partir de uma linha de base normal é um alerta claro para a presença de um transtorno alimentar. Além disso, AN deve ser considerada em qualquer garota com amenorreia secundária que tenha perdido peso.

Os sintomas físicos geralmente são secundários à perda de peso e proporcionais ao grau de desnutrição. O corpo efetivamente entra em hibernação, tornando-se funcionalmente hipotireóideo (doente eutireóideo) para economizar energia. A temperatura do corpo diminui, e os pacientes dizem sentir frio. Desenvolve-se bradicardia, especialmente na posição supina. Tonturas, fraqueza mental e síncope podem ocorrer como resultado de hipotensão ortostática e hipotensão secundária à insuficiência cardíaca. A massa ventricular esquerda está diminuída (assim como

a massa de todos os músculos estriados), o volume sistólico está comprometido e a resistência periférica aumenta, contribuindo para a disfunção sistólica ventricular esquerda. Os pacientes podem desenvolver síndrome do QTc prolongado e aumento da dispersão do QT, colocando-os em risco de arritmias cardíacas. A circulação periférica está reduzida. Mãos e pés podem ficar azuis e frios. O cabelo se afina, as unhas tornam-se quebradiças e a pele resseca. Ocorre desenvolvimento de uma lanugem como uma resposta primitiva à fome. O trato gastrintestinal pode ser afetado. Incapacidade de absorção de quantidades normais de alimentos, saciedade precoce e refluxo gastresofágico podem desenvolver-se à medida que o corpo se adapta à ingestão reduzida. O reflexo gastrocólico normal pode ser perdido devido à falta de estímulo pelo alimento, causando edema e obstipação intestinal. Retardo do esvaziamento gástrico pode estar presente nos tipos restritivo e purgativo de AN. A reabilitação nutricional melhora o esvaziamento gástrico e os sintomas dispépticos no tipo restritivo de AN, mas não nos indivíduos que vomitam. Neurologicamente, os pacientes podem sofrer declínio cognitivo, incapacidade de concentração, aumento da irritabilidade e depressão, que podem estar relacionados às mudanças estruturais do cérebro e à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral.

A combinação de desnutrição e estresse causa hipogonadismo hipotalâmico. O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal se desliga à medida que o corpo luta para sobreviver, direcionando recursos energéticos finitos às funções vitais. Isto pode ser mediado pelo efeito da leptina sérica baixa sobre o eixo hipotálamo-hipófise. O desenvolvimento púbere e o crescimento esquelético podem ser interrompidos, e os adolescentes podem experimentar diminuição da libido.

A avaliação nutricional é fundamental. Muitas vezes, os pacientes eliminam a gordura de suas dietas e chegam a ingerir apenas 100-200 kcal/dia. Pesar o paciente após a micção e vestindo o mínimo de roupas é o modo mais preciso de avaliar o peso. Os pacientes tendem a usar roupas volumosas, podendo esconder pesos nos bolsos ou bebendo água excessivamente para enganar o médico. Calcular o índice de massa corporal (IMC) — o peso em quilos dividido pela altura em metros ao quadrado — é uma maneira eficiente de interpretar o grau de desnutrição. Um IMC abaixo do 25º percentil indica risco de desnutrição, e um IMC abaixo do quinto percentil, desnutrição significativa. O peso corporal saudável (PCS) para a altura deve ser calculado usando o 50º percentil do IMC para a idade. Um peso inferior a 85% do PCS é um dos critérios diagnósticos para AN.

A amenorreia ocorre por dois motivos. O eixo hipotálamo-hipófise-ovário é desativado sob estresse, causando amenorreia hipotalâmica. Além disso, o tecido adiposo é necessário para converter estrogênios à sua forma ativada. Quando a perda de peso é significativa, não há substrato suficiente para ativar o estrogênio. O reinício da menstruação ocorre apenas quando o peso e a gordura corporal aumentam. Aproximadamente, 73% das meninas pós-menárquicas voltam a menstruar caso alcancem 90% do PCS. Uma adolescente precisa de cerca de 17% de gordura corporal para reiniciar a menstruação e de 22% de gordura corporal se estiver com amenorreia primária. Algumas evidências sugerem que o ganho de peso a ser atingido para o retorno da menstruação é de aproximadamente um quilo acima do peso em que a menstruação havia cessado. Outros estudos indicam que o retorno da menstruação ocorreu depois que 27,1% do percentil médio do IMC foi alcançado.

Quadro 5-3 Achados laboratoriais: anorexia nervosa

Aumento da creatinina e nitrogênio ureico sanguíneos secundário à insuficiência renal
Diminuição dos leucócitos, plaquetas e, menos comumente, das hemácias e do hematócrito secundária à supressão da medula óssea ou atrofia da gordura da medula óssea
Aumento da AST e da ALT secundário à desnutrição
Aumento do colesterol, que se acredita relacionado ao metabolismo dos ácidos graxos
Diminuição da fosfatase alcalina secundária à deficiência de zinco
Hormônio estimulante da tireoide e tiroxina baixos ou normais baixos
Diminuição do hormônio folículo estimulante, do hormônio luteinizante, do estradiol e da testosterona secundária à desativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
Eletrólitos anormais relacionados ao estado de hidratação
Diminuição do fósforo
Diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina
Aumento do cortisol
Diminuição da gravidade específica da urina em casos de intoxicação intencional por água

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase

B. Achados laboratoriais

A maioria dos sistemas orgânicos sofre algum grau de dano no paciente anoréxico, relacionado com a gravidade e com a duração da doença (Quadro 5-3). A triagem inicial deve incluir hemograma completo com diferencial; níveis séricos de eletrólitos, ureia, creatinina, fósforo, cálcio, magnésio e hormônio estimulante da tireoide, testes de função hepática e sumário de urina. Um aumento dos lipídeos ocorre em 18% dos pacientes com AN, com posterior retorno ao normal quando o peso é restaurado. Um eletrocardiograma deve ser realizado, porque significativas alterações eletrocardiográficas podem estar presentes, sendo a mais importante a síndrome de QT prolongado. A densitometria óssea deve ser feita se a amenorreia persistir por seis meses, pois as pacientes começam a acumular risco de osteoporose.

Diagnóstico diferencial

Se o diagnóstico não estiver claro (ou seja, o paciente perdeu uma quantidade significativa de peso, mas não tem a distorção da imagem corporal típica ou fobia de gordura), o médico deve considerar o diagnóstico diferencial para perda de peso em adolescentes. Isso inclui doença inflamatória intestinal, diabetes, hipertireoidismo, neoplasias malignas e depressão. Diagnósticos menos comuns incluem insuficiência suprarrenal e síndromes de má absorção, como doença celíaca. A história e o exame físico devem orientar a avaliação laboratorial e radiológica específica.

Complicações (Quadro 5-4)

A. Complicações a curto prazo

1. Saciedade precoce — Os pacientes podem ter dificuldade em tolerar mesmo quantidades modestas de alimentos à medida que

Quadro 5-4 Complicações da anorexia e da bulimia nervosa

Cardiovasculares
- Bradicardia
- Hipotensão postural
- Arritmia, morte súbita
- Insuficiência cardíaca congestiva (durante a retomada da alimentação)
- Derrame pericárdico
- Prolapso da valva mitral
- Alterações eletrocardiográficas (QT prolongado, baixa voltagem, anormalidades da onda T, defeitos de condução)

Endócrinas
- ↓LH, FSH
- ↓T3, ↑rT3, ↓T4, TSH
- Menstruação irregular
- Amenorreia
- Hipercortisolismo
- Retardo do crescimento
- Puberdade tardia

Gastrintestinais
- Erosão dentária
- Edema de parótida
- Esofagite, fendas esofagianas
- Esvaziamento gástrico retardado
- Dilatação gástrica (raramente ruptura)
- Pancreatite
- Obstipação
- Diarreia (abuso de laxantes)
- Síndrome da artéria mesentérica superior
- Hipercolesterolemia
- ↑Testes de função hepática (infiltração gordurosa do fígado)

Hematológicas
- Leucopenia
- Anemia
- Trombocitopenia
- ↓TSE
- Imunidade mediada por células prejudicada

Metabólicas
- Desidratação
- Acidose
- Hipocaliemia
- Hiponatremia
- Hipocloremia
- Alcalose hipoclorêmica
- Hipocalcemia
- Hipofosfatemia
- Hipomagnesemia
- Hipercarotenemia

Neurológicas
- Atrofia cortical
- Neuropatia periférica
- Convulsões
- Anormalidades termorregulatórias
- ↓ de sono REM e de ondas lentas

Renais
- Hematúria
- Proteinúria
- Capacidade de concentração renal

Esqueléticas
- Osteopenia
- Fraturas

ECG, eletrocardiograma, VHS, velocidade de hemossedimentação, FSH, hormônio folículo-estimulante, LH, hormônio luteinizante, REM, movimento rápido dos olhos, rT_3, absorção de resina tri-iodotironina, T_3, tri-iodotironina, T_4, tiroxina, TSH, hormônio estimulante da tireoide.

seu corpo se adapta ao aumento da ingestão. O esvaziamento gástrico é fraco. A secreção pancreática e biliar está diminuída. Os pacientes podem se beneficiar de um agente de esvaziamento gástrico, tal como a metoclopramida. Esta complicação geralmente desaparece depois que o paciente se acostuma com refeições maiores.

2. Síndrome da artéria mesentérica superior — À medida que os pacientes ficam desnutridos, a almofada de gordura entre a artéria mesentérica superior e o duodeno encolhe, e a compressão do duodeno transverso pode causar obstrução e vômitos, principalmente com alimentos sólidos. O estudo radiológico gastrintestinal superior mostra circulação de bário para a frente e para trás no duodeno descendente e transverso proximal à obstrução. O tratamento envolve dieta líquida ou alimentação nasoduodenal até que ocorra restauração da almofada, coincidente com ganho de peso.

3. Obstipação intestinal — Os pacientes podem estar muito obstipados. Dois mecanismos contribuem — perda do reflexo gastrocólico e perda do tônus muscular do cólon. Normalmente, os laxantes não são eficazes porque o cólon diminuiu a amplitude peristáltica. Agentes que induzem o peristaltismo, como o bisacodil, bem como agentes osmóticos, como solução de polietilenoglicol com eletrólitos (MiraLax), são úteis. A obstipação intestinal pode persistir por até 6-8 semanas após a retomada da alimentação. Ocasionalmente, são necessários enemas.

4. Síndrome de realimentação — Descrito na seção de Tratamento a seguir.

B. Complicações a longo prazo

1. Osteoporose — Aproximadamente 50% das mulheres com AN têm diminuição da massa óssea em uma ou mais áreas. Por ter a rotatividade mais rápida, a coluna lombar tende a ser a área afetada em primeiro lugar. As causas de osteopenia e osteoporose são múltiplas. O estrogênio e a testosterona são essenciais para potencializar o desenvolvimento dos ossos. Maior nível de grelina é um preditor independente da densidade óssea em adolescentes saudáveis; contudo, não parece contribuir para a perda óssea em pacientes com AN. Os adolescentes estão particularmente em risco porque acumulam 40% dos seus minerais ósseos durante a adolescência. O baixo peso corporal é mais preditivo de perda óssea. A amenorreia tem alta correlação com a osteoporose. Os minerais ósseos começam a ser reabsorvidos na ausência de estrogênio. Níveis elevados de cortisol e diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I também contribuem para a reabsorção óssea. Estudos mostram que apenas seis meses de amenorreia estão associados à osteopenia ou osteoporose. Os homens podem desenvolver osteoporose devido à diminuição da testosterona e elevação do cortisol.

O único tratamento comprovado para a perda óssea em mulheres com AN é recuperar peso e gordura corporal o suficiente

para reiniciar o ciclo menstrual. A maioria dos estudos não corrobora o uso da terapia de reposição hormonal para melhorar a recuperação óssea; entretanto, algumas evidências indicam que a terapia de reposição hormonal pode parar a perda óssea adicional, podendo ser particularmente benéfica para as pacientes com peso muito baixo (< 70% do peso ideal). Alguns profissionais usam a terapia de reposição hormonal quando a amenorreia está presente há mais de um ano e a paciente não é capaz de atingir o peso corporal normal. Os bisfosfonatos usados no tratamento da osteoporose pós-menopáusica estão sendo estudados em adolescentes. Dois pequenos estudos controlados randomizados mostraram pequenos efeitos positivos sobre a densidade óssea com alendronato e risedronato, mas a eficácia clínica ainda não foi determinada. Tratamentos mais recentes com possível eficácia, incluindo injeção do fator recombinante de crescimento semelhante à insulina I e de-hidroepiandrosterona, ainda estão sob investigação.

2. Alterações cerebrais — Com a acentuação da desnutrição, há perda de tecido cerebral — tanto da substância cinzenta quanto da branca —, com um aumento compensatório no líquido cefalorraquidiano em sulcos e ventrículos. Estudos de acompanhamento de pacientes anoréxicos que recuperaram o peso mostram uma perda persistente de massa cinzenta, mas retorno da substância branca ao normal. Funcionalmente, não parece existir uma relação direta entre a cognição e a perda de tecido cerebral, embora alguns estudos tenham demonstrado uma diminuição da capacidade cognitiva e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes muito desnutridas. Conscientizar as pacientes e familiares de que o tecido cerebral pode ser perdido pode melhorar sua percepção da gravidade da doença. Há uma literatura crescente sobre a imagiologia funcional do cérebro e as alterações relacionadas aos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Alterações neuroquímicas ocorrem como resultado da privação de alimentos, levando à alteração do metabolismo nas regiões frontal, cingulada, temporal e parietal (para uma revisão detalhada, consulte Kaye, 2009).

3. Efeitos sobre futuros filhos — Esta área de estudo é muito recente. Os resultados sugerem que pode haver problemas de alimentação em bebês que nascem de mães com AN ou BN. Bebês com mães anoréxicas apresentam mais dificuldades de alimentação nos primeiros 6 meses de vida e tendem a ter menos peso (30º percentil em média). Os bebês de mães bulímicas são mais propensos a estar acima do peso e têm taxas de crescimento mais rápidas do que os controles. O pediatra deve averiguar história de transtornos alimentares nas mães de seus pacientes que estão tendo problemas de alimentação.

Asiero D, Frishman WH: Cardiovascular complications of eating disorders. Cardiol Rev 2006;14:227 [PMID: 16924163].

Castro J et al: Bone mineral density in male adolescents with anorexia nervosa. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:613 [PMID: 12014794].

Golden NH et al: Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3179 [PMID: 15784715].

Golden NH et al: Treatment goal weight in adolescents with anorexia nervosa: Use of BMI percentiles. Int J Eat Disord 2008;41(4):301–306.

Kaye WH, Fudge JL, Paulus M: New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. Nat Rev Neurosci 2009;10(8):573–584 [PMID: 19603056].

Kerem NC,Katzman DK: Brain structure and function in adolescents with anorexia nervosa. Adolesc Med State Art Rev 2003;14:109 [PMID: 12529195].

Micali N, Simonoff E, Treasure J: Infant feeding and weight in the first year of life in babies of women with eating disorders. J Pediatr 2009;154(1):55–60.e1 [PMID: 18783793].

Yager J, Anderson AA: Anorexia nervosa. N Engl J Med 2005; 353:1481 [PMID:16207850].

C. Mortalidade

Pacientes com transtornos alimentares estão em maior risco de morte do que a população em geral. Metanálises indicam que o risco de morrer é de 5,9% em tais pacientes. As estimativas de mortalidade variam entre zero e 18%, dependendo da população de pacientes e da duração do acompanhamento. Um estudo demonstrou um risco de morte de 0,56% ao ano. A morte em pacientes anoréxicos ocorre por suicídio, eletrólitos anormais e arritmias cardíacas.

Tratamento

A. Abordagem geral

Os fatores que determinam as intervenções de tratamento são a gravidade, a duração e as manifestações específicas da doença, as formas de tratamento anteriores e os resultados, a disponibilidade do programa, os recursos financeiros e a cobertura do plano de saúde. As opções de tratamento incluem manejo ambulatorial, tratamento hospitalar diurno e hospitalização médica ou psiquiátrica. O tratamento residencial é mais frequentemente usado quando o manejo ambulatorial ou internação de curto prazo falha e o transtorno alimentar torna-se crônico. O tratamento residencial geralmente dura de 2-6 meses. Programas de tratamento diurno são uma boa intervenção para pacientes que ainda não precisam de internação, mas que não estão melhorando com o tratamento ambulatorial. O tratamento é caro. Muitos pacientes não têm os benefícios de plano de saúde que cobrem adequadamente o custo do tratamento, deixando pais e profissionais com profundos dilemas a respeito de como fornecer o melhor tratamento diante de problemas financeiros. Legalmente, porém, os transtornos alimentares são hoje reconhecidos em muitos Estados como um diagnóstico de saúde mental equivalente, o que aumentou a facilidade de obtenção de cobertura dos planos de saúde, nos EUA.*

Uma abordagem multidisciplinar é mais eficaz e deve incluir acompanhamento médico, terapia nutricional e psicoterapia individual e familiar por profissionais experientes. A terapia familiar é especialmente útil com os adolescentes mais jovens, ao passo que os adolescentes mais velhos tendem a beneficiar-se mais com a terapia individual. A terapia familiar é um importante meio de ajudar as famílias a compreender o desenvolvimento da doença, abordando questões que possam ser obstáculos

* N. de R.T. No Brasil, os planos de saúde são regulados a nível nacional pela ANS — Agência Nacional de Saúde Suplementar, não havendo diferenças estaduais quanto a coberturas de doenças, as quais variam apenas em relação aos diferentes tipos de contrato.

para a recuperação. Ambos os tipos de terapia são incentivados na maioria dos programas de tratamento, e a recuperação sem psicoterapia é incomum. A duração média do tratamento é de cerca de 6-9 meses, embora alguns indivíduos possam continuar a terapia por longos períodos. Modalidades adjuvantes incluem a arte-terapia e a horticultura terapêutica, a terapia recreacional e a massagem terapêutica.

Uma abordagem mais recente da terapia familiar — a terapia familiar manualizada —, desenvolvida na Grã-Bretanha por Maudsley e adaptada por Lock e LeGrange, mudou a abordagem terapêutica para adolescentes com AN. A terapia tradicional permitia que o adolescente controlasse sua alimentação, e que os pais não se envolvessem com o aspecto alimentar da recuperação. A abordagem manualizada restitui o poder e o controle aos pais. O tratamento é prescrito durante 20 sessões semanais. As primeiras 10 semanas são dedicadas a capacitar os pais, colocá-los no controle da alimentação e do exercício físico de seus filhos. Os pais são instruídos sobre os perigos da má nutrição e orientados a fiscalizar cada refeição. A fase seguinte, as sessões de número 11-16, devolve o controle da alimentação para o/a adolescente contanto que ele/a aceite as exigências dos pais. A última fase do tratamento, nas sessões de 17-20, ocorre quando o paciente está mantendo um peso saudável, retirando-se o foco do transtorno alimentar para, em vez disso, examinar o impacto que ele teve no estabelecimento de uma identidade adolescente saudável. Relata-se que os resultados desta abordagem são bons ou intermediários em 90% dos adolescentes tratados.

Uma orientação nutricional minuciosa ajuda o adolescente e a família a desfazerem equívocos sobre nutrição, identificarem objetivos nutricionais realistas e normalizarem a alimentação. Inicialmente, a educação nutricional pode ser a intervenção mais importante enquanto o adolescente trabalha lentamente sobre seu temor por alimentos que contêm gordura e por ganho de peso. O adolescente começa a confiar no nutricionista e recupera o peso corporal, paulatinamente voltando a se alimentar de uma maneira equilibrada e saudável.

A chave para determinar o nível de intervenção é o grau de desnutrição, a rapidez da perda de peso, o grau de comprometimento da saúde e a presença de anormalidades eletrolíticas potencialmente fatais. Não existem critérios absolutos para determinar o nível de intervenção. O médico deve examinar o grau de comprometimento da saúde e considerar os riscos imediatos e a possibilidade do indivíduo reverter a situação por conta própria.

B. Tratamento hospitalar

O Quadro 5-5 lista os critérios para internação hospitalar geralmente utilizados na comunidade médica. Em geral, é muito difícil que um paciente que está perdendo peso rapidamente (> 900 g/semana) consiga reverter a perda de peso, porque o corpo está em um estado catabólico.

Os objetivos de hospitalização incluem interrupção da perda de peso e estabilização hemodinâmica. A nutrição é a medicação hospitalar mais vital. Os médicos podem iniciar com um plano de refeições contendo aproximadamente 250 kcal a mais do que o paciente vem ingerindo habitualmente, o que em geral pode ser realizado por via oral. Os pacientes devem começar com um plano de refeições equilibrado, com proporções adequadas de carboidratos, proteínas e gordura. A alimentação por via oral geralmente é tolerada, mas é importante que ela seja supervisionada por uma equipe médica. Caso o paciente relute, a alimentação nasogástrica ou intravenosa pode ser usada. Além das necessidades calóricas, o médico deve considerar a hidratação do paciente e incluir a quantidade adequada de líquido com o plano de refeição. A desidratação deve ser corrigida lentamente. A via oral é adequada. Deve-se evitar a administração agressiva intravenosa de líquidos, porque a massa ventricular esquerda está comprometida e um rápido aumento de volume pode não ser tolerado. A regulação da ingestão de líquidos é importante, porque a intoxicação por água pode contribuir para eletrólitos anormais e pesos falsos.

Quadro 5-5 Critérios para tratamento hospitalar da anorexia nervosa

Peso corporal < 75% do peso corporal ideal
Frequência cardíaca supina < 45/min
Hipotensão ou síncope sintomática
Hipocaliemia: K^+ < 2,5 mEq/L
Rápida perda de peso que não pode ser interrompida em tratamento ambulatorial
Falha do tratamento ambulatorial
Rejeição alimentar aguda

Durante a introdução inicial dos alimentos, o médico deve monitorar o paciente para a síndrome de realimentação, um fenômeno que ocorre quando a ingestão calórica é aumentada muito rapidamente. Sinais da síndrome de realimentação são: diminuição do fósforo sérico (pois o corpo retoma a síntese de trifosfato de adenosina), diminuição do potássio sérico (pois a insulina aumentada faz com que o K^+ seja deslocado do líquido extracelular para células empobrecidas de K^+) e, raramente, edema relacionado a desvios de líquido ou insuficiência cardíaca congestiva.

Embora não existam diretrizes específicas, muitos profissionais iniciam suplementação de fósforo se os pacientes estiverem gravemente desnutridos (< 70% do PI) ou se sua ingestão calórica é sempre inferior a 500 kcal/dia.

A ingestão calórica pode ser aumentada em 250 kcal/dia, desde que a síndrome de realimentação não ocorra. As metas de peso variam dependendo da abordagem programática. Normalmente, o consumo é ajustado para alcançar a meta de ganho de peso de 0,1-0,25 kg/dia.

O monitoramento da bradicardia durante a noite é útil na avaliação do grau de comprometimento metabólico. Em geral, quanto mais rápida e grave for a perda de peso, pior é a bradicardia. A melhora da bradicardia correlaciona-se com a recuperação de peso. A hipotensão ortostática é mais grave por volta do quarto dia de hospitalização, melhorando constantemente e corrigindo-se até a terceira semana da reabilitação nutricional. Um eletrocardiograma deve ser obtido, pois o paciente está em risco de síndrome de QT prolongado e de arritmias juncionais relacionadas à gravidade da bradicardia.

Normalmente são necessárias duas a três semanas para que os objetivos iniciais da internação sejam atingidos — ganho de peso estável, tolerância à dieta via oral sem sinais da síndrome de realimentação, bradicardia corrigida (frequência cardíaca > 45 batimentos/minuto por três noites consecutivas) e correção

de ortostase. Critérios de peso específicos são utilizados por muitos programas quando se considera a alta hospitalar. Isso depende, em parte, do peso do paciente ao ser hospitalizado. Idealmente um paciente ganha no mínimo 5% de seu peso ideal. Alguns programas fixam a alta em 80%, 85% ou 90% do PCS. Os resultados dos pacientes são melhores quando a alta é dada com maior peso corporal. Há evidências de que os pacientes se saem melhor se receberem alta quando atingirem 95% de seu peso ideal. Muitas vezes, os planos de saúde não pagam por estadias hospitalares além da estabilização médica rigorosa (sinais vitais e eletrólitos normais). Na experiência de muitos profissionais, a taxa de recaída é alta se os pacientes recebem alta com menos de 75% do PCS.

Os pacientes extremamente desnutridos podem, de início, não se beneficiar com a psicoterapia individual ou com a orientação nutricional devido ao seu comprometimento cognitivo. Iniciar a psicoterapia familiar primeiro, com a adição de psicoterapia individual após a primeira semana de retomada da alimentação, pode ser mais eficaz.

C. Farmacoterapia

O uso de medicamentos psicotrópicos é comum no tratamento da AN, apesar da falta de provas sólidas de sua eficácia. A classe de medicamentos mais promissores é a dos antipsicóticos atípicos. Vários ensaios clínicos abertos corroboram o uso de antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina), que atuam especificamente sobre a distorção da imagem corporal desses pacientes. Uma análise constatou que a olanzapina (2,5-15 mg/dia) estava associada à melhora do peso, à diminuição do pensamento delirante, à melhora da imagem corporal e à diminuição da agitação e ansiedade antes das refeições. Ainda não foram publicados estudos randomizados e controlados com placebo sobre os antipsicóticos atípicos, mas vários estudos estão em andamento.

Demonstrou-se repetidamente que os ISRSs não são úteis no tratamento inicial de AN. Contudo, uma vez que o doente tenha atingido cerca de 85% do PI, os ISRSs (fluoxetina, citalopram ou sertralina) podem ajudar a prevenir uma recaída.

A deficiência de zinco é comum na AN, e vários estudos apoiam a sua utilização como suplemento alimentar durante as fases iniciais do tratamento. Como a deficiência de zinco afeta negativamente os neurotransmissores, a administração de zinco ajuda a restaurar a ação dos neurotransmissores ao nível normal. Além disso, o zinco pode recuperar o apetite e melhorar o humor depressivo. O zinco deve ser administrado por cerca de dois meses desde o início da terapia, com pelo menos 14 mg de zinco elementar ao dia.

Em razão do deficit nutricional global, recomenda-se também um polivitamínico com ferro diariamente. O tratamento sintomático para os distúrbios do sistema gastrintestinal deve ser utilizado de forma adequada até os sintomas desaparecerem.

D. Tratamento ambulatorial

Nem todos os pacientes com AN necessitam de tratamento hospitalar, especialmente se os pais e os médicos reconhecerem os sinais de alerta precocemente. Esses pacientes podem receber tratamento em regime ambulatorial, empregando a mesma abordagem de equipe multiprofissional. O tratamento familiar manualizado, descrito em Abordagem Geral, é ideal para o ambiente ambulatorial caso haja um terapeuta treinado disponível. O aconselhamento nutricional adequado é fundamental para orientar o paciente e a família durante os estágios iniciais da recuperação. Enquanto o nutricionista está trabalhando para aumentar a ingestão calórica do paciente, um médico precisa monitorar o peso e os sinais vitais do paciente. Muitas vezes, o nível de atividade precisa ser reduzido para ajudar a reverter o estado catabólico. Uma meta razoável de ganho de peso pode ser 0,2-0,5 kg/semana. Se a perda de peso persistir, a monitoração cuidadosa dos sinais vitais, incluindo a frequência cardíaca em decúbito dorsal, será importante para determinar se um aumento do nível de cuidado é necessário. Concomitantemente, o paciente deve ser encaminhado a um psicoterapeuta e, se indicado, avaliado por um psiquiatra.

Birmingham CL, Gritzner S: How does zinc supplementation benefit anorexia nervosa? Eat Weight Disord 2006; 11:e109 [PMID:17272939].

Claudino AM et al: Antidepressants for anorexia nervosa. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD004365 [PMID: 16437485].

Dunican KC, DelDotto D: The role of olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. Ann Pharmacother 2007;41:111 [PMID: 17190846].

LeGrange D et al:Manualized family-based treatment for anorexia nervosa: A case series. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:41 [PMID: 15608542].

Mondraty N et al: Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa. Australas Psychiatry 2005;13:72 [PMID: 15777417].

Swenne I: Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss, and secondary amenorrhea. Acta Paediatr 2004;93:1449 [PMID: 08035253].

BULIMIA NERVOSA

O Quadro 5-6 lista os critérios diagnósticos para BN. Compulsão alimentar é a ingestão de quantidades excessivas de alimentos durante uma refeição normal ou fazer uma refeição mais longa do que o habitual. Indivíduos bulímicos se sentem fora de controle enquanto comem, sendo incapazes ou relutantes em reconhecer os sinais de saciedade. O episódio de ingestão compulsiva pode envolver qualquer tipo de alimento, mas carboidratos ou *fast-food* são os mais comuns. A culpa extrema costuma estar associada ao episódio. Em algum momento, antes ou durante um episódio, os indivíduos bulímicos geralmente decidem purgar-se como um meio de impedir o ganho de peso. As formas mais comuns de purgação são a autoindução de vômito, exercícios e uso de laxantes. Algumas pessoas vomitam várias vezes durante um episódio de purgação, após a utilização de grandes quantidades de água para limpar seu sistema. Isso pode induzir importantes alterações eletrolíticas, como hiponatremia e hipocaliemia, que podem colocar o paciente em risco de arritmia aguda ou convulsão. Outros métodos de purificação incluem diuréticos, pílulas dietéticas, catárticos e suplementos nutricionais, incluindo o Metabolife.

Diagnosticar a BN pode ser difícil, a menos que o adolescente seja cooperativo ou os pais ou cuidadores possam fornecer observações diretas. Os pacientes bulímicos geralmente

Quadro 5-6 Critérios diagnósticos para BN

A. Episódios recorrentes de ingestão compulsiva. Um episódio de ingestão compulsiva é caracterizado por dois fatores:
   (1) Comer, em um período limitado de tempo (p. ex., dentro de qualquer período de 2 h), uma quantidade de comida que é definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período de tempo semelhante e em circunstâncias semelhantes
   (2) Um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante os episódios (p. ex., um sentimento de que não é possível parar de comer ou controlar o que ou quanto se está comendo)
B. Comportamento compensatório inadequado e recorrente, a fim de evitar o ganho de peso, como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos; jejum; ou exercícios excessivos
C. A compulsão periódica e comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média pelo menos duas vezes por semana durante três meses
D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso corporais
E. O transtorno não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa

Reproduzido, sob licença, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª ed. Texto revisado. Copyright 2002. American Psychiatric Association.

têm peso corporal mediano ou ligeiramente acima da média e não têm anormalidades físicas. A triagem de todos os adolescentes para preocupações com a imagem corporal é crucial. Se o adolescente manifesta preocupação com o excesso de peso, o médico precisa sondar o paciente sobre seus métodos de fazer dieta. O diagnóstico pode ser esclarecido perguntando se os pacientes têm ingestão compulsiva, sentem-se fora de controle quando estão comendo ou se não conseguem parar de comer. Os pais podem relatar que uma quantidade significativa de alimentos está em falta ou desaparecendo mais rapidamente do que o normal. Se o médico tiver uma suspeita, o questionamento direto sobre todas as formas de purgação deve ser feito. Declarar primeiramente que o comportamento não é incomum pode tornar as perguntas menos ameaçadoras e aumentar as chances de obter uma resposta verdadeira. Por exemplo, o médico pode dizer: "Alguns adolescentes que tentam perder peso provocam vômito depois de comer. Você já pensou em fazer ou já fez isso?" (ver Quadro 5-2 para as perguntas de triagem adicionais).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas estão relacionados com o mecanismo de purgação, e os distúrbios gastrintestinais são mais proeminentes. A dor abdominal é comum. O refluxo gastresofágico ocorre quando o esfíncter inferior do esôfago fica comprometido devido a vômitos repetitivos. Vômitos frequentes também podem causar esofagite e gastrite, pois a mucosa fica irritada com a exposição ácida. Saciedade precoce, vômitos involuntários e queixas de que a comida está "subindo" sozinha são frequentes. Hematêmese e ruptura esofágica foram relatadas. Os pacientes podem relatar diarreia ou constipação, especialmente se laxantes foram usados. Sialadenite (dor e alargamento da parótida) pode ser causada por vômitos frequentes. A erosão do esmalte dentário resulta do aumento da exposição ácida oral durante o vômito. Uma vez que a comorbidade com depressão é comum na BN, os pacientes podem relatar dificuldade para dormir, diminuição da energia, diminuição da motivação e dores de cabeça. Tontura ou síncope secundária à desidratação podem ocorrer.

É importante notar que a maioria dos métodos de purga são ineficazes. Quando "se empanzinam", os pacientes podem consumir milhares de calorias. A digestão começa rapidamente. Embora o paciente possa ser capaz de vomitar parte dos alimentos, grande parte deles é digerida e absorvida. Os laxantes agem no intestino grosso, levando à perda de líquidos e eletrólitos. As calorias consumidas ainda são absorvidas no intestino delgado. O uso de diuréticos pode resultar em diminuição do peso líquido e desequilíbrio eletrolítico.

No exame físico, os pacientes bulímicos podem estar desidratados e ter hipotensão ortostática. Sialadenite, perda de esmalte dentário, cáries dentárias e desconforto abdominal são os achados mais comuns. Pode ocorrer desgaste das articulações interfalangeanas proximais secundário a raspar os dedos contra os dentes durante a indução do vômito. Raramente se ouve um sopro cardíaco. Podem ocorrer miocardiopatia irreversível secundária ao uso de ipeca, e taquicardia e hipertensão arterial secundárias ao uso de cafeína e de pílulas para emagrecer.

B. Achados laboratoriais

Distúrbios eletrolíticos são comuns em pacientes bulímicos. O método de purgação resulta em alterações específicas. Vomitar causa alcalose metabólica, hipocaliemia e hipocloremia. O uso de laxantes provoca o desenvolvimento de uma acidose metabólica com hipocaliemia e hipocloremia. A amilase pode aumentar secundariamente à estimulação crônica das parótidas.

Complicações

A. Complicações a curto prazo

Complicações em pacientes bulímicos com peso normal estão relacionadas aos mecanismos de purgação, e muitas dessas complicações estão listadas na seção anterior. Se o paciente bulímico está significativamente desnutrido, as complicações podem ser as mesmas que as encontradas no paciente anoréxico. Outras complicações da bulimia incluem ruptura esofágica, esofagite aguda ou crônica e, raramente, síndrome de Barrett. O vômito crônico pode levar à alcalose metabólica, e o abuso de laxantes pode causar acidose metabólica. Os pacientes podem desenvolver pneumonia por aspiração de vômito. O uso de pílulas para emagrecer pode causar insônia, hipertensão, taquicardia, palpitações, convulsões e morte súbita.

Os pacientes que param de tomar laxantes podem ter obstipação grave. Tratar a obstipação pode ser psicologicamente difícil, porque o médico necessita prescrever agentes semelhantes às drogas de abuso utilizadas durante o transtorno alimentar.

B. Mortalidade

A taxa de mortalidade de pacientes bulímicos é semelhante à de pacientes anoréxicos. A morte normalmente resulta de suicídio ou de distúrbios eletrolíticos.

Tratamento

O tratamento da BN depende da frequência da ingestão compulsiva e purgação e da gravidade da desorganização bioquímica e psiquiátrica. Um nível de K^+ abaixo de 3,0 mEq/L justifica uma hospitalização. Normalmente, o K^+ extracelular é poupado à custa do K^+ intracelular, de modo que um paciente pode se tornar hipocaliêmico vários dias depois que a concentração sérica de K^+ parece estar corrigida. Geralmente a cessação da purga é suficiente para corrigir a concentração de K^+, sendo a intervenção recomendada para K^+ acima de 3,0 mEq/L. Se K^+ estiver em 2,5-2,9 mEq/L, a suplementação oral é sugerida. Recomenda-se terapia intravenosa se K^+ estiver abaixo de 2,5 mEq/L. Os suplementos podem ser interrompidos depois que os níveis de K^+ estiverem acima de 3,5 mEq/L. O potássio corporal total pode ser considerado normal quando o K^+ sérico está corrigido e permanece normal dois dias após a descontinuação dos suplementos. O prolongamento da hospitalização depende do estado psicológico do paciente.

Muitos pacientes bulímicos abusam de laxantes e podem ficar cronicamente desidratados. O sistema renina-angiotensina-aldosterona e o nível do hormônio antidiurético podem estar elevados para compensar. Esses sistemas não são desligados automaticamente quando os laxantes são interrompidos, o que pode resultar em uma retenção de líquidos de até 10 kg/semana. Isso coloca os pacientes em risco de insuficiência cardíaca congestiva, podendo assustá-los com o drástico aumento de peso. Diurese frequentemente ocorre após 7-10 dias. Os pais e os pacientes devem ser avisados dessa possível complicação da terapia inicial para ajudar a manter a sua confiança no plano de tratamento.

Outro motivo para internação de pacientes bulímicos é a impossibilidade do manejo em ambulatório. O ciclo de ingestão compulsiva e purga vicia, e os pacientes podem ter dificuldade de interrompê-lo por conta própria. A hospitalização pode oferecer uma pausa forçada no ciclo, permitindo que os pacientes normalizem sua alimentação, interrompam o comportamento vicioso e recuperem a capacidade de reconhecer os sinais de saciedade.

O tratamento ambulatorial pode ser realizado se os pacientes estiverem clinicamente estáveis. A terapia cognitivo-comportamental é fundamental para ajudar os pacientes bulímicos a compreender sua doença e oferecer sugestões para diminuir a ingestão compulsiva e purgação. A terapia nutricional oferece modos de regular os padrões alimentares para que os pacientes possam evitar a necessidade de comer compulsivamente. O acompanhamento médico deve ser feito para verificar eletrólitos periodicamente, dependendo do método de purga utilizado.

Os ISRS geralmente são úteis no tratamento do ciclo de ingestão compulsiva e purga. A fluoxetina tem sido estudada mais extensivamente; uma dose de 60 mg/dia é mais eficaz entre os adolescentes. Outros ISRS também parecem ser eficazes e podem ser usados em pacientes que o experimentam efeitos colaterais da fluoxetina. O tratamento para refluxo gastresofágico e gastrite deve ser usado quando necessário. Dor e edema das glândulas parótidas podem ser aliviados chupando-se balas adstringentes e com aplicação de calor.

Quadro 5-7 Critérios diagnósticos para transtorno de ingestão compulsiva periódica

A. Episódios recorrentes de ingestão compulsiva. Um episódio de ingestão compulsiva é caracterizado por dois fatores:
   (1) Comer, em um período limitado de tempo (p. ex., dentro de qualquer período de 2 h), uma quantidade de comida que é definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período de tempo semelhante e em circunstâncias semelhantes
   (2) Um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante os episódios (p. ex., um sentimento de que não é possível parar de comer ou controlar o que ou quanto se está comendo)
B. Os episódios de ingestão compulsiva estão associados a três (ou mais) dos seguintes:
   (1) Comer muito mais rapidamente do que o normal
   (2) Comer até sentir-se desconfortavelmente cheio
   (3) Comer grandes quantidades de alimentos quando não fisicamente faminto
   (4) Comer sozinho por sentir-se constrangido pela quantidade que está comendo
   (5) Sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa depois de comer em excesso
C. Sofrimento acentuado em relação à ingestão compulsiva no presente
D. A compulsão periódica ocorre, em média, ao menos dois dias por semana durante seis meses
E. A ingestão compulsiva não está associada ao uso regular de comportamentos compensatórios inadequados (p. ex., purgação, jejuns, exercícios excessivos) e não ocorre exclusivamente durante o curso de anorexia nervosa ou da bulimia nervosa

Reproduzido, sob licença, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Texto revisado, 4ª ed. Copyright 2002. American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, text revision. American Psychiatric Association, 2000.

Bacaltchuk J et al: Antidepressant versus placebo for the treatment of bulimia nervosa: A systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2000;34:310 [PMID: 10789536].

Benini LT et al: Gastric emptying in patients with restricting and binge/purging subtypes of anorexia nervosa. Am J Gastroenterol 2004;99:1448 [PMID: 15307858].

Mehler P: Bulimia nervosa. N Engl J Med 2003;349:875 [PMID: 12944574].

Panagiotopoulos C et al: Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders. Pediatrics 2000;105:1100 [PMID: 10790469].

TRANSTORNO DE INGESTÃO COMPULSIVA PERIÓDICA

A categoria diagnóstica de transtorno de ingestão compulsiva periódica foi criada no DSM-IV. Oficialmente, ela ainda é considerada um diagnóstico da pesquisa. Estudos mostram que a maioria dos adultos que tem transtorno de ingestão compulsiva (uma prevalência de 2-4%) apresenta sintomas durante a adolescência. O Quadro 5-7 lista os critérios diagnósticos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O transtorno da ingestão compulsiva periódica ocorre mais frequentemente em indivíduos com sobrepeso ou obesos. Dezoito por cento desses pacientes relatam ao menos um episódio de ingestão compulsiva nos últimos doze meses. Pacientes com transtorno de ingestão compulsiva têm uma maior incidência de depressão e de abuso de substâncias. Utilizando os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR como um guia para avaliação, a possibilidade do transtorno de ingestão compulsiva deve ser levantada para qualquer paciente que esteja significativamente acima do peso. Questionários específicos estão disponíveis para avaliar pacientes com essa suspeita.

B. Achados laboratoriais

O médico deve avaliar as causas e as complicações da obesidade, e a avaliação laboratorial deve incluir testes da função tireóidea e medição dos níveis de colesterol e triglicérides.

Tratamento

Uma combinação de terapia cognitivo-comportamental e medicação antidepressiva tem sido usada no tratamento do transtorno de ingestão compulsiva periódica em adultos. O uso de ISRS para o transtorno de ingestão compulsiva periódica em adolescentes não foi estudado, mas em adultos a fluoxetina e o citalopram ajudam a diminuir os episódios de compulsão, melhoram os sintomas depressivos e possivelmente diminuem o apetite. Essas evidências sugerem que os ISRS também podem ser usados em adolescentes com transtorno de ingestão compulsiva. O transtorno de ingestão compulsiva periódica só foi reconhecido recentemente, e os resultados ainda não foram estudados. A intervenção com um ISRS parece ajudar na compulsão, mas pouco se sabe sobre o prognóstico a longo prazo.

Fairburn CG et al: The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. Arch Gen Psychiatry 2000;57:659 [PMID: 10891036].

Johnson WG et al: Measuring binge eating in adolescents: Adolescent and parent versions of the questionnaire of eating and weight patterns. Int J Eat Disord 1999;26:301 [PMID: 10441246].

McElroy SL et al: Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: A placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2003;64:807 [PMID: 12934982].

Schneider M: Bulimia nervosa and binge eating disorder in adolescents. Adolesc Med State Art Rev 2003;14:119 [PMID: 12529196].

TRANSTORNO ALIMENTAR SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO

Uma categoria diagnóstica adicional do DSM-IV-TR é o transtorno alimentar sem outra especificação (TASOE). TASOE é o diagnóstico de transtornos alimentares mais comum, mas também o menos estudado. Os pacientes não preenchem todos os critérios de AN ou BN, mas têm características de um ou de ambos. O Quadro 5-8 lista os critérios diagnósticos. Esta tornou-se uma categoria "que pega tudo", e alguns pesquisadores a descrevem como um transtorno alimentar atípico ou transtorno alimentar com síndrome parcial. Estima-se que o TASOE acomete 0,5-14% da população geral de adolescentes. Pistas para o diagnóstico podem ser obtidas observando-se atentamente o interesse dos pacientes pelo peso corporal e seu comportamento em relação a dietas. Os sintomas e as sequelas dependem do comportamento do paciente. Alguns pacientes com TASOE vão desenvolver AN ou BN plena, e o reconhecimento e tratamento precoces podem diminuir ainda mais as complicações.

Quadro 5-8 Critérios diagnósticos para transtorno alimentar sem outra especificação

A categoria de transtorno alimentar sem outra especificação aplica-se aos transtornos alimentares que não satisfazem os critérios para qualquer transtorno alimentar específico. São exemplos:

1. Para mulheres, todos os critérios para anorexia nervosa são satisfeitos, exceto pela presença de menstruação regular
2. Todos os critérios para anorexia nervosa são satisfeitos, exceto pelo fato de que, apesar da significativa perda de peso, o peso atual do indivíduo está na faixa normal
3. Todos os critérios para bulimia nervosa são satisfeitos, exceto pelo fato de que a ingestão compulsiva e os mecanismos compensatórios inadequados ocorrem em uma frequência inferior a duas vezes por semana ou por um período de menos de três meses
4. O uso regular de comportamentos compensatórios inadequados por um indivíduo de peso normal após a ingestão de pequenas quantidades de alimentos (p. ex., autoindução de vômito após o consumo de duas bolachas)
5. Repetidamente mastigar e cuspir fora, mas não engolir, grandes quantidades de alimento

Reproduzido, sob licença, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Texto revisado, 4ª ed. Copyright 2002. American Psychiatric Association.

PROGNÓSTICO

Os desfechos em transtornos alimentares, especialmente AN, têm sido amplamente estudados. Infelizmente, a maioria dos estudos se concentrou em programas específicos de tratamento hospitalar, poucos avaliaram os pacientes menos graves que não necessitam de internação. Cerca de 40-50% dos pacientes que recebem tratamento se recuperam, 20-30% têm recaídas intermitentes e 20% têm doença crônica incessante. À medida que o tempo desde o episódio inicial se prolonga, a taxa de recuperação diminui e a mortalidade associada à AN e BN aumenta.

O curso de AN frequentemente inclui oscilações de peso significativas ao longo do tempo e pode ser uma questão de anos até que a recuperação esteja certa. O curso da BN, com frequência, inclui a reincidência de comer compulsivamente e vomitar, embora os pacientes bulímicos inicialmente se recuperem mais rapidamente do que os pacientes anoréxicos. Até 50% dos pacientes anoréxicos podem desenvolver bulimia, além das principais complicações psicológicas, incluindo depressão, ansiedade

e transtorno de abuso de substâncias. Os pacientes bulímicos também desenvolvem transtornos psicológicos semelhantes, mas raramente desenvolvem anorexia. Sequelas médicas a longo prazo, afora o baixo peso corporal e a amenorreia, não foram estudadas em um formato de desfecho clínico, embora se saiba que a AN tem várias consequências médicas, incluindo a osteoporose e as mudanças estruturais do cérebro.

Não está claro se a idade de início afeta o desfecho, mas um intervalo de tempo mais curto entre o início dos sintomas e o tratamento tende a melhorar o resultado. Diversas modalidades de tratamento podem ser igualmente eficazes. Desfechos favoráveis foram obtidos com internação médica breve e com internação psiquiátrica ou residencial longa. Maior peso na alta, assim como ganho de peso mais rápido durante o tratamento hospitalar (> 0,8 kg/semana) parecem melhorar o resultado inicial. É difícil comparar os regimes de tratamento, porque os números são pequenos e o tipo de paciente e de doença varia entre os estudos. Não há estudos que comparem o tratamento ambulatorial com hospitalização ou os efeitos do tratamento diurno na recuperação.

Chamay-Weber C et al: Partial eating disorders among adolescents: A review. J Adolesc Health 2005;37:417 [PMID: 16227132].

Eddy KT et al: Eating disorder not otherwise specified in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47(2):156–164.

Fichter MM et al: Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2006;39:87 [PMID: 16231345].

Fisher M: The course and outcome of eating disorders in adults and in adolescents: A review. Adolesc Med State Art Rev 2003;14:149 [PMID: 12529198].

Lund BC et al: Rate of inpatient weight restoration predicts outcome in anorexia nervosa. Int J Eat Disord 2009;42(4):301–305 [PMID: 19107835].

Steinhausen HC: Outcome of eating disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009;18(1):225–242. [PMID: 19014869].

Strober M et al: The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: Survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors of 10–15 years in a prospective study. Int J Eat Disord 1997;22:339 [PMID: 9356884].

REFERÊNCIAS

Kreipe RE, Birndorf SA: Eating disorders in adolescents and young adults. Med Clin North Am 2000;84:1027 [PMID: 10928200].

Rome E et al: Children and adolescents with eating disorders: State of the art. Pediatrics 2003;111:e98 [PMID: 12509603].

Transtornos psiquiátricos da criança e do adolescente e aspectos psicossociais da pediatria

6

Brian Stafford, MD, MPH

A doença mental afeta entre 14 e 20% das crianças e adolescentes. A prevalência é maior para os jovens que vivem em más condições socioeconômicas. Infelizmente, a escassez de profissionais de saúde mental, o estigma ligado aos serviços de saúde mental, o subfinanciamento crônico, as barreiras institucionais do sistema público de saúde mental e os benefícios de planos de saúde díspares têm contribuído para que apenas 2% dessas crianças sejam realmente atendidas por especialistas em saúde mental. Cerca de 75% das crianças com transtornos psiquiátricos são atendidas em ambientes de atenção primária, e a metade de todas as visitas aos consultórios pediátricos envolvem preocupações comportamentais, psicossociais ou educacionais. Pais e filhos muitas vezes preferem discutir esses assuntos com alguém que já conhecem e em quem confiam. Como resultado disso, médicos e profissionais pediátricos de atenção primária são obrigados a desempenhar um papel importante na prevenção, na identificação, na iniciação, no manejo e na coordenação de cuidados de saúde mental em crianças e adolescentes.

Apesar de estarem estrategicamente posicionados como os guardiões de identificação dessas preocupações, os médicos de atenção primária identificam menos de 20% das crianças com problemas emocionais e comportamentais durante as visitas de supervisão de saúde quando tais preocupações também estão presentes. Além disso, esses problemas não são identificados quando iniciam (e são mais facilmente passíveis de tratamento). Este papel de guardião tornou-se mais importante ao longo da última década, pois os avanços na conscientização e nos tratamentos de saúde mental melhoraram as oportunidades para a identificação e a intervenção precoces. Este papel é especialmente crítico, pois a psiquiatria infantil continua sendo uma especialidade médica carente de profissionais, com apenas 7.000 psiquiatras de crianças e adolescentes licenciados nos EUA. Ao contrário, os mais de 50 mil pediatras licenciados e inumeráveis profissionais pediátricos de nível médio nos EUA estão em uma posição única para identificar problemas que afetam a saúde emocional das crianças e iniciar o tratamento ou encaminhamento para outros profissionais.

Os problemas emocionais que se desenvolvem durante a infância e adolescência podem ter um impacto significativo no desenvolvimento, podendo prolongar-se na idade adulta. A maioria dos transtornos psiquiátricos "adultos" têm seu início na infância. Grande parte dos transtornos não se apresenta como um fenômeno de "tudo-ou-nada"; em vez disso, eles evoluem de preocupações de ajustamento a perturbações no funcionamento e a perturbações significativas e transtornos graves. Os pediatras têm a capacidade de gerenciar problemas emocionais e condições comportamentais logo no início, quando é possível obter uma melhora com intervenções menos intensivas. Caso os pediatras e as escolas não identifiquem adequadamente os problemas de saúde mental, forneçam educação sobre os benefícios da intervenção e incentivem e iniciem a intervenção, os transtornos com início na infância são mais propensos a persistir, causar o agravamento do deficit e levar a uma espiral descendente de dificuldades escolares e sociais, reduzidas oportunidades de emprego e pobreza na idade adulta.

Os pediatras e outros profissionais de atendimento pediátrico podem ser os primeiros ou, às vezes, os únicos profissionais de saúde em condições de identificar um problema de saúde mental. Este capítulo analisa a prevenção, a vigilância e a triagem de doenças mentais; situações que podem surgir no contexto de tais avaliações; doenças que muitas vezes são diagnosticadas durante a infância ou adolescência; atuais recomendações para intervenções e uso de medicamentos psicotrópicos; e indicações para encaminhamento a profissionais de saúde mental.

Belfer ML: Child and adolescent mental disorders: The magnitude of the problem across the globe. J Child Psychol Psychiatry 2008 Mar;49(3):226–236 [PMID: 18221350].

Costello EJ, Egger H, Angold A: 10-year research update review: The epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:972–986 [PMID: 16175102].

Costello EJ, Foley DL, Angold A: 10-year research update review: The epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. Developmental epidemiology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 Jan;45(1):8–25 [PMID: 16327577].

Roberts RE, Roberts CR, Xing Y: Prevalence of youth-reported DSM-IV psychiatric disorders among African, European, and Mexican American adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 Nov;45(11):1329–1337 [PMID: 17075355].

MODELOS DE ASSISTÊNCIA QUE INCLUEM SAÚDE MENTAL NO AMBIENTE DE ATENÇÃO PRIMÁRIA

Dados os muitos obstáculos para receber cuidados de saúde mental, novas abordagens para identificar problemas e fornecer serviços profissionais de saúde mental foram recentemente exploradas.

O **atendimento pediátrico habitual ou típico** para problemas emocionais e comportamentais está relacionado com o nível de conforto do profissional pediátrico individual e com os recursos disponíveis. A eficácia da vigilância sob a forma de orientação e aconselhamento antecipatórios adequados é variável; o tempo médio gasto é de 2,5 minutos. No entanto, como dito, a maioria dos problemas emocionais e comportamentais não é identificada neste modelo de atendimento. Além disso, quando são identificados, a logística de encaminhamento pode ser problemática. Embora os pediatras muitas vezes façam o encaminhamento a profissionais de saúde mental, apenas 50% das famílias irão de fato a uma consulta, e o número médio de consultas realizadas é pouco superior a um. Com base no nível de conforto e de formação, o médico principal, neste modelo, tende a ser o responsável pelos medicamentos psiquiátricos porventura prescritos.

As intervenções tecnológicas que podem melhorar a identificação de problemas e sintomas-alvo específicos para a avaliação incluem o Child Health and Interactive Developmental System (CHADIS) (http://www.childhealthcare.org). Nesse sistema, os pais usam um programa de computador para observar o seu nível de preocupação com diversos comportamentos, o que desencadeia entrevistas algorítmicas para cada preocupação com base em critérios diagnósticos psiquiátricos. O sistema CHADIS fornece uma planilha eletrônica dos resultados analisados, ferramentas de comunicação escolar, bem como outros recursos.

O **atendimento aprimorado** é um modelo de atenção em que um pediatra especialista em desenvolvimento ou comportamento é incorporado à clínica, contribuindo, assim, para o melhor encaminhamento, comunicação e manejo. Essa "colocalização" facilita o acesso dos pacientes e melhora sua comunicação com os profissionais de saúde mental.

As **consultas telefônicas** ou **telepsiquiatria** com equipes de consulta em saúde mental com uma abordagem de atendimento escalonado permitem maior acesso aos profissionais de saúde mental, especialmente para crianças em comunidades rurais. A oferta de consultas com prestadores de cuidados pediátricos também proporciona aos profissionais pediátricos uma educação continuada, com o objetivo final de que eles aprendam a manejar estas questões por conta própria.

O **atendimento colaborativo** oferece cuidados de alta qualidade, multidisciplinares e cooperativos por meio da colocalização de educadores, consultores ou prestadores de serviços de saúde mental diretos na clínica. O atendimento colaborativo bem-sucedido resulta em uma maior participação dos especialistas por neutralizar obstáculos de identificação e encaminhamento e de outros sistemas de atendimento. Os componentes do sucesso incluem uma equipe de liderança, médicos de atenção primária, especialistas em saúde mental e em desenvolvimento infantil, administradores, especialistas de informática clínica e gerentes de atendimento. O atendimento colaborativo implica que quase todas as consultas são feitas em conjunto, e que os profissionais de saúde mental estão sempre disponíveis para consulta, ao contrário da abordagem do atendimento aprimorado, a qual requer o agendamento de uma consulta com um especialista em saúde mental na clínica. Essas intervenções podem ser realizadas com a colaboração entre profissionais de saúde mental e de atenção primária, sistemas de saúde mental e clínicas de atenção primária e em ambientes acadêmicos com a cooperação entre departamentos. Normalmente, doações de fundações filantrópicas ou de outro tipo são necessárias para iniciar um programa de colaboração para que as preocupações de reembolso e de sustentabilidade sejam identificadas e corrigidas.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Committee on Health Care Access and Economics Task Force on Mental Health: Improving mental health services in primary care: Reducing administrative and financial barriers to access and collaboration. Pediatrics 2009 Apr;123(4):1248–1251 [PMID: 19336386].

Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health and Task Force on Mental Health: Policy statement—the future of pediatrics:Mental health competencies for pediatric primary care. Pediatrics 2009 Jul;124(1):410–421 [PMID: 19564328].

Connor DF et al.: Targeted child psychiatric services: A new model of pediatric primary clinician—child psychiatry collaborative care. Clin Pediatr 2005;45:423 [PMID: 16891275].

Kelleher KJ et al.: Management of pediatric mental disorders in primary care: Where are we now and where are we going? Curr Opin Pediatr 2006;18:649 [PMID: 17099365].

Kelleher KJ, Stevens J: Evolution of child mental health services in primary care. Acad Pediatr 2009 Jan–Feb;9(1):7–14 [PMID: 19329085].

Williams J et al.: Co-location of mental health professionals in primary care settings: Three North Carolina models. Clin Pediatr (Phila) 2006;45;537 [PMID: 16893859].

Yellowlees PM et al.: A retrospective analysis of a child and adolescent e Mental Health program. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008 Jan;47(1):103–107 [PMID: 18174831].

IDENTIFICAÇÃO PRECOCE E PREVENÇÃO DE PROBLEMAS DE DESENVOLVIMENTO E SOCIOEMOCIONAIS

O papel do pediatra de atenção primária continua se expandindo para incluir a saúde pública, a saúde mental e as preocupações da comunidade. A Policy Statement on Community Pediatrics, da AAP, aborda o fato de que as crianças e as famílias de hoje vivem em um período de rápida mudança social e declínio das condições econômicas. Além disso, a organização econômica dos sistemas de assistência médica e de serviços sociais nos EUA está passando por mudanças profundas. Para muitos profissionais pediátricos, os esforços para promover a saúde das crianças têm sido direcionados para atender as necessidades de determinadas crianças em um ambiente clínico, de modo individual e lhes proporcionando um lar médico. Esta abordagem, aliada aos interesses e comprometimentos comunitários pessoais dos próprios pediatras, tem sido muito bem-sucedida. Cada vez mais, no entanto, as principais ameaças à saúde das crianças nos EUA — a nova morbidade — são decorrentes de problemas que não podem ser adequadamente resolvidos pelo modelo de atendimento sozinho. Esses problemas incluem taxas de mortalidade

infantil inaceitavelmente elevadas em determinadas comunidades, níveis extraordinários de lesões intencionais e não intencionais, dependência química, consequências comportamentais e de desenvolvimento de atendimento e experiência inadequados, disfunção familiar, doenças sexualmente transmissíveis, gravidez não planejada e nascimentos ilegítimos e ausência de um lar médico. A Declaração de Política conclui que "temos de trabalhar em parceria, ou nos tornaremos cada vez mais irrelevantes para a saúde das crianças".

O pediatra comunitário de hoje procura oferecer um quadro clínico muito mais realista e completo, assumindo a responsabilidade por todas as crianças em uma comunidade, fornecendo serviços preventivos e curativos e compreendendo os determinantes e as consequências da saúde e da doença da criança, bem como a eficácia dos serviços prestados.

Bright futures

Bright futures é uma iniciativa nacional de promoção da saúde e prevenção de doenças que aborda as necessidades de saúde das crianças no contexto da família e da comunidade. Além do uso na prática pediátrica, muitos Estados aplicam princípios, diretrizes e instrumentos do *Bright futures* para reforçar a ligação entre os programas estaduais e municipais, atendimento pediátrico, famílias e comunidades locais. As *Bright futures guidelines*, agora em sua 3ª ed., foram desenvolvidas para fornecer diretrizes de supervisão de saúde abrangentes, incluindo recomendações sobre vacinas, exames médicos de rotina e orientação antecipatória. Além disso, as *Bright futures for mental health* oferecem inúmeras orientações, ferramentas e estratégias para aperfeiçoar a identificação, a avaliação, a implementação, o gerenciamento e a coordenação de saúde mental.

Plano de ação nacional do Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde dos EUA também recomenda que a pediatria continue evoluindo para incluir estilo de vida, sistema de saúde e outras áreas psicossociais. A Agenda de Ação Nacional em Saúde Mental do Ministério da Saúde dos EUA inclui várias convocações para pediatras de atenção primária, incluindo o seguinte: contratar outras organizações profissionais na formação de prestadores de serviços de linha de frente em diferentes sistemas (p. ex., professores, médicos, enfermeiros, pessoal de emergência hospitalar, pessoal de creches, técnicos de reinserção social e outros prestadores de cuidados de saúde infantil) no desenvolvimento da criança; dotá-los de competência para tratar e melhorar a saúde mental das crianças; e treiná-los para reconhecer os primeiros sintomas de problemas emocionais ou comportamentais para intervenção próativa. Essa formação deve centrar-se nas diferenças culturais e de desenvolvimento no funcionamento cognitivo, social, emocional e comportamental, e a compreensão destas questões no contexto familiar e ecológico.

Rushton FE Jr: American Academy of Pediatrics Committee on Community Health Services: The pediatrician's role in community pediatrics. Pediatrics 2005;115:1092 [PMID: 15805396].

American Academy of Pediatrics: Children's Mental Health in Primary Care. Available at: http://www.aap.org/mentalhealth/index.html

Bright Futures Mental Health. Available at: http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/index.html

http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/tools.html

Massachusetts Child Psychiatry Access Project. Available at: http://mcpap.typepad.com

U.S. Surgeon General's National Action Agenda: http://www.surgeongeneral.govlcmh/childreport.htm

Zero to Three. Available at: http://www.zerotothree.org

Um resumo do papel do pediatra

Dadas estas convocações para um novo papel do pediatra como guardião para a saúde socioemocional, a expansão do papel do profissional pediátrico de atenção primária engloba as seguintes categorias gerais: prevenção, identificação, avaliação, implementação, gerenciamento, coordenação e colaboração (Quadro 6-1).

IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DURANTE CONSULTAS DE MANUTENÇÃO DE SAÚDE

A maioria das famílias procura a ajuda de seus médicos de atenção primária quando está preocupada com a saúde, o crescimento ou o desenvolvimento da criança. Historicamente, o indicador mais eficiente para revelar problemas psicossociais é a história fornecida pelos pais ou responsáveis e a entrevista e

Quadro 6-1 O papel do pediatra de atenção primária na saúde mental

Papel	Atividades específicas
Prevenção	Triagem e abordagem de fatores de risco social na admissão Triagem e encaminhamento por risco socioemocional precoce
Identificação	Preocupação familiar compartilhada Vigilância Triagem
Avaliação	Entrevista Ferramentas de avaliação Condições comórbidas
Implementação	Psicoeducação sobre a doença e opções de tratamento • Esperar e observar • Encaminhar para saúde mental, para avaliação suplementar • Encaminhar para terapia • Iniciar medicação
Gerenciamento	Monitorar melhora da condição Monitorar efeitos colaterais
Coordenação	Assistente social, terapeuta, psicólogo ou psiquiatra
Cooperação	Profissionais de saúde mental Proteção à criança Escolas locais

observação da criança. As possíveis abordagens para identificação de problemas incluem vigilância, triagem e avaliação.

A *vigilância* é composta pelos seguintes elementos: receber, extrair preocupações, fazer perguntas abertas, observar e esperar, ouvir os sinais de alerta, identificar fatores de risco e acompanhar de perto ao longo do tempo. Como os sinais vitais, que constituem um componente essencial da avaliação física, os componentes essenciais da vigilância da atenção primária para a saúde mental deverão, de modo geral, incluir uma análise do funcionamento geral dos jovens em diferentes aspectos de sua vida. Cinco perguntas (cujas iniciais em inglês formam a mnemônica *PSYCH*) podem ser feitas a pais e jovens como um meio de vigilância para revelar áreas de interesse.

1. ***P**arent-child interaction* (interação genitor-filho) Como vão as coisas com você e seus pais? Ou entre você e seu bebê (ou criança)?
2. ***S**chool* (escola): Como vão as coisas na escola (ou creche)? (em termos acadêmicos e comportamentais)
3. ***Y**outh* (juventude): Como vão suas relações com os colegas?
4. **C**asa: Como vão as coisas em casa? (incluindo irmãos, conflitos familiares e relacionamento com os pais)
5. ***H**appiness* (felicidade): Como você descreveria o seu humor?

Muitas clínicas pediátricas são prejudicadas pela falta de continuidade e pelo tempo insuficiente para realizar uma vigilância em profundidade. Além disso, a vigilância é notoriamente ligada às características do consultório e do médico. Dadas as atuais restrições de tempo para as consultas pediátricas e o fato de que apenas 18% dos pais que relatam problemas de comportamento elevados em crianças realmente informaram seus médicos sobre isso, a vigilância é atualmente considerada abaixo do ideal. Embora faça parte da entrevista clínica com famílias, a vigilância não é, sob o atual Medicaid e planos de plano de saúde, um serviço separado e cobrável, ao passo que a triagem formal é.

A *triagem* é o processo de utilização de instrumentos padronizados para determinar a existência de um problema. Exames de triagem neonatal, da audição, da visão e do desenvolvimento são comuns na prática pediátrica da atualidade. No entanto, a morbidade associada a problemas de desenvolvimento, emocionais e psicossociais exige que a triagem socioemocional para identificar a presença de sintomas de transtornos emocionais, comportamentais ou de relacionamento também seja realizada. As ferramentas de seleção são breves, fáceis de usar e podem ser administradas como um questionário ou usando um formato de entrevista. Uma triagem positiva garante uma avaliação mais completa. O uso de ferramentas de triagem também pode levar à identificação precoce e interromper o percurso de adaptação-irregularidade-perturbação-transtorno. Novos métodos de extração de preocupações socioemocionais e de comportamento foram desenvolvidos (ver seção a seguir). Informações úteis podem ser obtidas a partir de listas de verificação de triagens amplas e de questionários de sintomas específicos (como inventários de autorrelato para depressão ou ansiedade). As perguntas podem ser incorporadas às formas gerais de triagem em consultório pediátrico, ou questionários específicos podem ser usados.

Ferramentas para exames de saúde mental no consultório

Dadas as baixas taxas de identificação de problemas psicossociais pela vigilância pediátrica, o uso de ferramentas de triagem padronizada tornou-se uma prática corrente. Normalmente, rastreadores amplos que extraem informações de múltiplos domínios são empregados em primeiro lugar e são seguidos por rastreadores específicos para tratar da sintomatologia, da gravidade, do comprometimento e do contexto.

Multiple Screening Tools. Available at: http://mcpap.typepad.com/ http://www.schoolpsychiatry.org
http://www.wpic.pitt.edu/research
http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/tools.html

A. Ferramentas de triagem ampla ou geral

1. Questionários de virtudes e dificuldades (QVD) — Os QVD são questionários de triagem comportamental breves para pacientes entre 3-16 anos. Eles existem em várias versões para atender às necessidades de pesquisadores, médicos e educadores. Foram bem validados e estão disponíveis na internet, sem custo. Os resultados podem influenciar o modo como a avaliação é realizada e quais profissionais podem precisar ser envolvidos nessa avaliação. Os QVD estão disponíveis em mais de 40 idiomas. Para mais informações, consulte o seguinte *site*: http://sdqinfo.com.

Vostanis P: Strengths and Difficulties Questionnaire: Research and clinical applications. Curr Opin Psychiatry 2006 Jul;19(4):367–372 [PMID: 16721165].

2. Lista de verificação de sintomas pediátricos (LVSP) — A LVSP é um questionário de uma página que lista uma ampla gama de problemas emocionais e comportamentais infantis que refletem as impressões dos pais sobre o funcionamento psicossocial de seus filhos. Uma versão de autoavaliação do adolescente também está disponível para crianças com idade superior a 11 anos. A LVSP foi desenvolvida inicialmente para crianças com mais de 5 anos de idade, mas pontuações de corte para crianças pré-escolares e escolares indicando níveis clínicos de disfunção foram empiricamente derivadas. O questionário é fácil de pontuar, é gratuito e está disponível em inglês e espanhol nos seguintes *sites*: http://brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/ped_symptom_chklst.pdf; http://psc.partners.org/psc_order.htm.

Kostanecka A et at: Behavioral health screening in urban primary care settings: Construct validity of the PSC-17. J Dev Behav Pediatr 2008 Apr;29(2):124–128 [PMID: 18408533].

3. Avaliação dos pais da condição de desenvolvimento (APCD) — A APCD é um rastreador válido para questões socioemocionais, de desenvolvimento e comportamentais em crianças com idade entre 1 mês e 8 anos. Ela exige mais tempo para pontuar do que outras ferramentas de triagem geral e precisa ser adquirida. Seus benefícios incluem dados de validade

amplos e rotas úteis para determinar o nível de preocupação e encaminhamento. Está disponível em inglês, vietnamita e espanhol. Para mais informações, consulte o seguinte *site*: http://www.pedstest.com.

Brothers KT et al.: PEDS: Developmental milestones—an accurate brief tool for surveillance and screening. Clin Pediatr (Phila) 2007;Dec 5 [Epub ahead of print] [PMID: 18057141].

4. Idades e estágios — Socioemocional (SE) — O Idades e Estágios — SE é um companheiro para a Triagem Desenvolvimentista de Idades e Estágios. É uma ferramenta fácil de usar, com um foco profundo e exclusivo no comportamento socioemocional de bebês e crianças pequenas, sendo econômica, fotocopiável e culturalmente sensível para uso em clínicas pediátricas. Triagens estão disponíveis para as consultas dos 6, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses, e em inglês, francês, espanhol e coreano.

Briggs-Gowan MJ, Carter AS: Social-emotional screening status in early childhood predicts elementary school outcomes. Pediatrics 2008 May;121(5):957–962 [PMID: 18450899].

Ages and Stages, SE (technical data): http://www.brookespublishing.com/store/books/bricker-asq/asq-technical.pdf

5. Triagem psicossocial da família — (Kemper KJ, Kelleher KJ. 1996). Disponível em: http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/ped_intake_form.pdf psico-social.

6. WE CARE — Disponível no apêndice do artigo. (Garg A et al.: Improving the management of family psychosocial problems at low income children´s well-child care visits: The WE CARE Project. Pediatrics 2007; Sep;120 (3):547-558 [PMID: 17766528]).

Avaliação dos sinais e sintomas comportamentais e emocionais

Quando um problema emocional ou doença mental é referido pelo paciente ou por seus pais, revelado por uma entrevista, ou identificado por um instrumento de triagem, uma avaliação completa é indicada. Pelo menos 30 minutos devem ser agendados, e consultas adicionais podem ser necessárias para coletar informações ou realizar testes para esclarecer o diagnóstico. Exemplos de perguntas e observação mais aprofundadas são apresentados no Quadro 6-2. Instrumentos de triagem para avaliação direcionada também são úteis na determinação da gravidade, da comorbidade e do contexto do deficit.

É importante, primeiro, ver os pais e a criança juntos, depois os pais sozinhos e, depois, a criança sozinha. Essa sequência permite ao médico observar as interações entre os membros da família e dá aos pais e à criança a oportunidade de falar confidencialmente sobre suas preocupações. Pais e filhos sentem vergonha e culpa sobre alguma inadequação pessoal que consideram ser a causa do problema. O médico pode facilitar a avaliação, reconhecendo que a família está tentando enfrentar o problema, e que a tarefa suprema da avaliação é buscar soluções, e não atribuir culpa. Uma atitude investigativa sem julgamento pode ser comunicada com declarações de apoio, como: "Vamos ver se conseguimos descobrir o que pode estar acontecendo aqui e encontrar alguma forma de tornar as coisas melhores".

A. História do problema apresentado

Em primeiro lugar, obter uma descrição detalhada do problema.

- Quando começou?
- Onde e com quem ocorre?
- Houve tensões incomuns naquela época?
- Como a vida da criança e o funcionamento familiar são afetados?
- O que a criança diz sobre o problema?
- Quais foram as tentativas feitas para solucionar o problema?
- Os pais têm alguma opinião sobre a causa do problema?

B. Técnicas para entrevistar crianças e adolescentes

1. Entrevista com a criança pré-escolar — A maioria das crianças pré-escolares deve ser entrevistadas com seus pais. Enquanto os pais discutem as suas preocupações, o médico pode observar o comportamento da criança, incluindo o seu nível de atividade e quaisquer comportamentos ou sintomas incomuns. É útil ter figuras humanas, animais ou bonecos de brinquedo e lápis e papel disponíveis que a criança possa usar para se expressar. Depois de ouvir a história dos pais e observar e conversar com a criança, o médico pode começar a desenvolver uma impressão sobre o problema e formular um plano de tratamento para discutir com a família.

2. Entrevista com a criança em idade escolar — A maioria das crianças em idade escolar já superou a ansiedade de separação o suficiente para suportar pelo menos uma breve entrevista a sós com o médico. Além disso, elas podem ter informações importantes para compartilhar sobre suas próprias preocupações. A criança deve ser informada previamente pelos pais ou por um médico (ou ambos) que o doutor vai querer falar com a criança sobre seus sentimentos. Crianças em idade escolar compreendem e até apreciam a preocupação dos pais com descontentamento, preocupações e dificuldades em conviver com as pessoas. No início, é útil explorar as ideias da criança sobre certas questões levantadas pelos pais e perguntar se ela pensa que existe um problema (p. ex., descontentamento, ansiedade ou perturbação do sono) e outras preocupações que a criança pode ter. O médico deve pedir à criança que descreva o problema em suas próprias palavras e perguntar o que ela acha que está causando o problema. É importante perguntar à criança como o problema afeta a criança e a família. No final da entrevista com a criança, é importante compartilhar ou reiterar os pontos centrais derivados da entrevista e declarar que o próximo passo é falar com os pais sobre maneiras de melhorar as coisas para a criança. Nessa ocasião, é bom conversar sobre as eventuais preocupações ou dúvidas que a criança tem em relação a compartilhar informações com os pais, para que o direito da criança à privacidade não seja arbitrariamente violado. A maioria das crianças quer melhorar as coisas e, assim, permitirá que o médico compartilhe preocupações adequadas com os pais.

Quadro 6-2 Avaliação dos problemas psicossociais

História de desenvolvimento
1. Revisar os marcos do desenvolvimento psicossocial
2. Resumir as características temperamentais da criança
3. Revisar eventos de vida estressantes e as reações da criança a eles
   a. Separações
   b. Perdas
   c. Conflitos conjugais
   d. Doenças, lesões e internações
4. Obter detalhes de problemas de saúde mental no passado e seu tratamento

História familiar
1. História do relacionamento conjugal
   a. Satisfação geral com o casamento/parceria
   b. Conflitos ou desacordos dentro do relacionamento
   c. Quantidade e qualidade de tempo juntos, longe das crianças
   d. Se a criança separa ou é uma fonte de conflito entre os pais
   e. História conjugal antes de ter filhos
2. História da criação do filho
   a. Sentimentos sobre a maternidade/paternidade
   b. Se os pais se sentem unidos ao lidar com a criança
   c. "A divisão do trabalho" no cuidado da criança
   d. Energia ou nível de estresse dos pais
   e. Regimes de sono
   f. Privacidade
   g. Atitudes sobre a disciplina
   h. Interferência com a disciplina de fora da família (p. ex., ex-cônjuges, avós)
3. Estresses da família
   a. Problemas com emprego
   b. Problemas financeiros
   c. Mudanças de residência
   d. Doenças, lesões e óbitos
4. História familiar de problemas de saúde mental
   a. Depressão? Quem?
   b. Tentativas de suicídio? Quem?
   c. Internações psiquiátricas? Quem?
   d. "Esgotamento nervoso"? Quem?
   e. Abuso de substâncias ou problemas? Quem?
   f. Nervosismo ou ansiedade? Quem?

Observação dos pais
1. Eles concordam sobre a existência do problema ou preocupação?
2. Eles não cooperam ou se opõem à avaliação? (Traços de temperamento)
3. Os pais parecem deprimidos ou oprimidos? (Reações a eles)
4. Os pais apresentam uma imagem coerente do problema e de sua vida familiar?
5. Os pais aceitam certa responsabilidade pelos problemas da criança, ou eles atribuem a culpa a forças fora da família e além de seu controle?
6. Eles parecem sobrecarregados de culpa pelo problema da criança?

Observação da criança
1. A criança reconhece a existência de um problema ou preocupação?
2. A criança quer ajuda?
3. Ela não coopera ou se opõe à avaliação?
4. Qual é o humor ou atitude predominante da criança?
5. O que a criança gostaria que fosse diferente (p. ex., "três desejos")?
6. A criança apresenta algum comportamento incomum (nível de atividade, maneirismos, temores)?
7. Qual é o nível cognitivo aparente da criança?

Observação da interação entre pais e filhos
1. Os pais demonstram preocupação com os sentimentos da criança?
2. A criança controla ou interrompe a entrevista conjunta?
3. A criança responde aos limites e controle dos pais?
4. Os pais respondem de forma inadequada às perguntas dirigidas à criança?
5. Existe tensão óbvia entre os membros da família?

Dados de outras fontes
1. Observações dos funcionários na sala de espera do consultório
2. Escola (professor, enfermeiro, assistente social, orientador, recreacionista)
3. Departamento de serviços sociais
4. Outros cuidadores: avós, etc.

3. Entrevista do adolescente — O médico normalmente começa com um breve encontro com os pais e adolescente juntos para definir as preocupações. Como a tarefa central do desenvolvimento da adolescência é criar uma identidade separada da dos pais, o médico deve demonstrar respeito pelo ponto de vista do adolescente. O médico deve então se encontrar a sós com o adolescente, ou pelo menos dar a ele a opção. Depois de entrevistar o adolescente e conversar mais com os pais, o médico deve formular pensamentos e recomendações. Sempre que possível, é útil discuti-los com o adolescente antes de apresentá-los aos pais e adolescente juntos. A questão da confidencialidade deve ser abordada no início da entrevista: "O que falamos hoje fica entre nós, a menos que decidamos em conjunto que alguém deve saber, ou a menos que me pareça que você poderia estar em uma situação potencialmente perigosa".

A entrevista com o adolescente a sós pode começar com uma reafirmação das preocupações dos pais. O adolescente deve ser incentivado a descrever a situação em sua próprias palavras e dizer que ele gostaria que fosse diferente. O médico deve fazer perguntas sobre as principais preocupações do adolescente, seu estado de humor predominante, suas relações com os membros da família, seu nível de satisfação com as relações com colegas e na escola, seus planos para o futuro, uso de drogas e álcool e atividade sexual.

Para concluir a entrevista, o médico deve resumir suas ideias e desenvolver um plano com o adolescente para apresentar aos pais. Quando participam da solução, os adolescentes são mais propensos a trabalhar com a família para melhorar a situação. Isto deve incluir um plano para continuar investigando ou para formas de lidar com o problema e marcação de novas consultas com o médico, ou encaminhamento adequado a um prestador de cuidados de saúde mental.

C. Ferramentas de triagem e medidas de avaliação seletivas

Tal como acontece com os instrumentos de triagem ampla, os instrumentos de triagem ou instrumentos de avaliação seletivos podem ser muito valiosos na clínica, porque são padronizados e permitem a avaliação dos sintomas e da gravidade atual. Eles

também podem ser úteis para seguir ou reavaliar o progresso do paciente após a instituição do tratamento.

1. Escalas de avaliação Vanderbilt para o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade — Essas escalas são incluídas no *kit* de ferramentas de tratamento do TDAH da American Academy of Pediatrics/National Initiative for Children's Health Quality (AAP/NICHQ), disponível em: http://www.nichq.org/resources/toolkit/ ou http://www.schoolpsychiatry.org.

2. Escala de depressão para as crianças do centro de escalas epidemiológicas — Disponível em: http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/tools.html.

3. Autoavaliação para os transtornos emocionais relacionados à ansiedade infantil (SCARED) — Disponível em: http://www.wpic.pitt.edu/research/.

4. Outras ferramentas

A. *Bright futures* — O *kit* de ferramentas *Bright futures* tem inúmeras orientações, ferramentas e outros recursos para a identificação de problemas de saúde mental. Disponível em: http://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/tools.html.

B. Chadis — Veja discussão anterior sobre modelos de assistência médica.

C. Ferramentas de triagem para trnstornos específicos — Ferramentas úteis para a avaliação de outros problemas de saúde mental, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno global do desenvolvimento (TGD), podem ser encontradas nos seguintes *sites*: http://www.schoolpsy-chiatry.org e http://mcpap.typepad.com.br/.

Formulação de diagnóstico e interpretação dos achados

O diagnóstico — o produto final da avaliação — começa com uma descrição do problema apresentado, que é então avaliado no contexto da idade da criança, suas necessidades de desenvolvimento, as pressões e tensões sobre a criança e a família e o funcionamento do sistema familiar.

A primeira tarefa do médico é decidir se existe um problema. Por exemplo, qual o grau de hiperatividade que uma criança deve ter aos 5 anos de idade antes de ser considerada hiperativa? Quando o funcionamento de uma criança é prejudicado em importantes domínios da vida, como aprendizagem, relações com colegas, relações familiares, relações com autoridade e recreação, ou quando ocorre um desvio significativo na trajetória das tarefas de desenvolvimento normais, deve-se buscar um diagnóstico diferencial com base no perfil de sintomas. O médico, então, desenvolve uma hipótese etiológica com base nas informações recolhidas:

1. O comportamento situa-se dentro do intervalo de normalidade dado o nível de desenvolvimento da criança.
2. O comportamento é uma variação temperamental.
3. O comportamento está relacionado a um comprometimento do sistema nervoso central (p. ex., prematuridade, exposição a toxinas no útero, transtorno convulsivo ou distúrbios genéticos).
4. O comportamento é uma reação normal a situações de estresse (p. ex., doença, mudança na estrutura familiar, ou perda de um ente querido).
5. O problema é principalmente um reflexo da disfunção familiar (p. ex., a criança é o portador do sintoma, bode expiatório ou o paciente identificado para a família).
6. O problema indica um possível transtorno psiquiátrico.
7. O problema é complicado por uma condição médica subjacente.
8. Uma combinação das opções anteriores.

Compartilhar o diagnóstico também é o início da implementação do tratamento. A interpretação da queixa e o diagnóstico feitos pelo médico são então apresentados à família. O processo interpretativo inclui os seguintes componentes:

1. Psicoeducação: Uma explicação de como o problema ou sintoma apresentado é um reflexo de uma causa da qual se suspeita, e resultados típicos com e sem intervenção.
2. Uma discussão das possíveis intervenções, incluindo as seguintes opções:
   a. Acompanhamento rigoroso.
   b. Aconselhamento fornecido pelo profissional de atenção primária.
   c. Encaminhamento a um profissional de saúde mental.
   d. Início da medicação.
   e. Uma combinação das opções anteriores.
3. Uma discussão da resposta dos pais e do adolescente ao diagnóstico e possíveis intervenções.

Um plano conjunto que envolve o médico, os pais e a criança é então negociado para tratar os sintomas da criança e atender suas necessidades de desenvolvimento à luz da estrutura e estresses da família. Se um plano adequado não puder ser desenvolvido, ou se o médico considera que uma avaliação diagnóstica adicional é necessária, o encaminhamento a um profissional de saúde mental deve ser recomendado.

Kelleher KJ et al.:Management of pediatric mental disorders in primary care: Where are we now and where are we going? Curr Opin Pediatr 2006;18:649 [PMID: 17099365].

Richardson LP, Katzenellenbogen R: Childhood and adolescent depression: The role of primary care providers in diagnosis and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2005;35:6 [PMID: 15611721].

Situações que exigem avaliação psiquiátrica urgente ou mais extensa

Se houver preocupação com a segurança da criança, o médico também deve avaliar o risco de perigo para ela mesma (tentativas de suicídio ou ideação), perigo para os outros (ataque, agressão, ou ideação homicida), avaliando outros fatores que poderiam aumentar o risco de perigo para si ou para os outros, como abuso físico ou sexual ou uso e abuso de substâncias ilícitas. A presença de abuso de drogas ou de álcool em pacientes adolescentes pode

requerer encaminhamento a recursos da comunidade especializados no tratamento desses transtornos aditivos.

As seguintes perguntas devem ser feitas aos jovens. Indagações semelhantes devem ser feitas aos pais sobre o que observaram. Detalhes específicos sobre as circunstâncias devem ser pedidos se alguma pergunta a seguir for respondida afirmativamente.

1. Você já se sentiu triste por mais do que alguns dias seguidos e isso afetou seu sono ou apetite?
2. Você já se sentiu tão triste que desejou não estar vivo?
3. Você já pensou em maneiras de se suicidar ou já tentou se suicidar?
4. Você já pensou em matar ou já tentou matar alguém?
5. Alguém já bateu em você e deixou marcas? (Em caso afirmativo, pergunte quem, quando e em quais circunstâncias, e se isso foi notificado.)
6. Alguém já tocou suas partes íntimas quando não deveria, ou de uma forma que fez você se sentir desconfortável? (Em caso afirmativo, pergunte quem, quando e em quais circunstâncias, e se isso foi notificado.)
7. Você usa álcool, cigarro ou drogas ilícitas? (Em caso afirmativo, pergunte qual, quando, com quem e quanto.)

A. Compromisso civil e internação psiquiátrica involuntária

Se a avaliação indica ainda a necessidade de internação hospitalar, é ideal que o paciente e o responsável deem seu consentimento para esse atendimento. Em uma situação em que o responsável não está disposto ou é incapaz de dar consentimento para uma avaliação do departamento de emergência ou internação hospitalar de uma criança ou adolescente, uma internação involuntária pode se tornar necessária.

O termo internação psiquiátrica involuntária refere-se a um processo legal, que pode ser iniciado por médicos, policiais e profissionais de saúde mental licenciados, o qual permite que o indivíduo seja impedido de deixar o departamento de emergência ou o hospital por até 72 h. Isto permite ao médico estabelecer um ambiente seguro e impedir que o indivíduo agrida a si e aos outros, além de garantir tempo suficiente para determinar se ele é um risco para si próprio ou para outras pessoas devido à doença mental. Cada Estado tem leis que definem as regras e regulamentos que devem ser seguidos como parte deste processo. Um formulário específico deve ser preenchido, e o paciente e sua família informados de seus direitos. Como isso envolve revogar os direitos civis de um paciente ou seu responsável, é fundamental implementar o procedimento corretamente. Todos os médicos devem estar familiarizados com as leis estaduais que regulamentam esse processo.

Embora o texto exato e as condições de detenção psiquiátrica involuntária possam variar ligeiramente de um Estado para outro, eles geralmente são bastante semelhantes. Uma detenção psiquiátrica involuntária de 72 h é obtida para o propósito de avaliação e determinação da segurança do paciente quando o avaliador obtém informações suficientes para confirmar que existe um risco significativo de perigo para si ou para os outros. Critérios adicionais para a internação psiquiátrica involuntária incluem a determinação de que o paciente está "gravemente incapacitado" em virtude de discernimento comprometido, o que o torna incapaz de fornecer alimentos, roupas ou abrigo para si próprio, ou, no caso de uma criança ou adolescente, é incapaz de se alimentar e realizar as atividades normais da vida diária.

Baren JM et al.: Children's mental health emergencies—part 1: Challenges in care: Definition of the problem, barriers to care, screening, advocacy, and resources. Pediatr Emerg Care 2008 Jun;24(6):399–408 [PMID: 18562887].

Baren JM et al.: Children's mental health emergencies—part 2: Emergency department evaluation and treatment of children with mental health disorders. Pediatr Emerg Care 2008 Jul;24(7):485–498.

Baren JM, Mace SE, Hendry PL: Children's mental health emergencies—part 3: Special situations: Child maltreatment, violence, and response to disasters. Pediatr Emerg Care 2008 Aug;24(8):569–577 [PMID: 18708906].

B. Notificação compulsória de maus-tratos, privação ou ameaça para outros

A notificação compulsória pelo médico de suspeita de abuso físico ou sexual ou privação à agência local de serviços humanos é discutida em maiores detalhes no Capítulo 7. A "Regra Tarasoff" refere-se a um processo legal na Califórnia que levou ao "dever de alertar": os médicos são obrigados a avisar as potenciais vítimas de danos quando são a eles revelados planos sobre ameaças graves para prejudicar determinadas pessoas. A documentação de um telefonema e carta registrada para o indivíduo que está sendo ameaçado são obrigatórias. Sob tais circunstâncias, o arranjo para a internação involuntária civil do potencial perpetrador do dano é provavelmente aceitável também.

C. Encaminhamento dos pacientes a profissionais de saúde mental

Médicos da atenção primária muitas vezes encaminham pacientes para um psiquiatra de crianças e adolescentes ou outros profissionais de saúde mental infantil qualificados quando o diagnóstico ou plano de tratamento é incerto, ou quando a medicação é indicada e o pediatra prefere que um especialista inicie ou gerencie o tratamento da doença mental (Quadro 6-3). Para dificuldades escolares não associadas a dificuldades de comportamento, um psicólogo educacional infantil pode ser mais útil na avaliação de pacientes com distúrbios de aprendizagem e sua potencial correção. Para dificuldades cognitivas associadas a traumatismo craniano, epilepsia ou tumores cerebrais, um encaminhamento a um neuropsicólogo pediátrico pode ser indicado.

Os pacientes com planos de saúde mental privados devem contatar sua companhia de seguros para uma lista de profissionais de saúde mental locais treinados na avaliação e no tratamento de crianças e adolescentes que estão na equipe do convênio. Pacientes com o Medicaid ou sem cobertura de seguro de saúde mental geralmente podem ser avaliados e tratados no seu centro de saúde mental local. O pediatra ou equipe que faz o encaminhamento devem ajudar a família, fornecendo informações para colocá-la em contato com os serviços

Quadro 6-3 Quando considerar consulta ou encaminhamento a um psiquiatra da infância e adolescência

O diagnóstico não é claro
O pediatra considera que uma avaliação adicional é necessária
O pediatra acredita que uma medicação pode ser necessária, mas não irá prescrevê-la
O pediatra iniciou tratamento medicamentoso e necessita de orientação psicofarmacológica
Psicoterapia individual, familiar ou de grupo é necessária
Sintomas psicóticos (alucinações, paranoia) estão presentes
Há suspeita de transtorno afetivo bipolar
O não cumprimento crônico de tratamento médico tem risco de letalidade
Há suspeita de *delirium*

adequados. Relações pessoais com administradores e clínicos de saúde mental comunitários favorecem o sucesso dos encaminhamentos. Além disso, novos sistemas de distribuição, em que profissionais de saúde mental são "colocalizados" na clínica, removem obstáculos e melhoram o acesso e atendimento (ver discussão anterior). Além disso, os polos distantes de hospitalização involuntária e tratamento psiquiátrico ambulatorial foram preenchidos por outros níveis de tratamento para fornecer um espectro de atendimento e incluem o seguinte: internação hospitalar psiquiátrica, tratamento hospitalar diurno, tratamento residencial, tratamento ambulatorial intensivo, tratamento ambulatorial e manejo de atenção primária.

Os pediatras que se sentem confortáveis para implementar as recomendações de um profissional de saúde mental com os quais mantêm uma relação cooperativa deverão cogitar permanecer envolvidos no manejo e na coordenação do tratamento da doença mental em seus pacientes. As filiais locais da American Academy of Child and Adolescent Psychiatry e da American Psychological Association devem estar prontas para fornecer uma lista de profissionais de saúde mental que sejam treinados na avaliação e no tratamento de crianças e adolescentes.

INTERCONSULTA PSIQUIÁTRICA

O campo da interconsulta psiquiátrica foi desenvolvido para atender à necessidade de avaliação da saúde mental e intervenção de pacientes pediátricos hospitalizados para tratamento médico. As consultas psiquiátricas no andar clínico e nas unidades de terapia intensiva podem ser complexas e, muitas vezes, requerem avaliação e intervenção além do paciente individual. A consulta psiquiátrica, além de avaliar os sintomas apresentados pelo paciente, também deve incluir a avaliação da dinâmica familiar em relação ao paciente, incluindo uma avaliação de como a equipe médica está abordando o cuidado do paciente e da família. A consulta psiquiátrica enfoca as várias hierarquias relacionadas à interação entre paciente e funcionários ou entre os funcionários, além do paciente em si. Essa avaliação pode ser bastante esclarecedora e levar a intervenções mais produtivas.

Ao solicitar uma consulta psiquiátrica, como em qualquer especialidade médica, é fundamental que a preocupação e o foco do pedido de consulta seja o mais específico possível. O papel de ligação do psiquiatra é, muitas vezes, ajudar a esclarecer ou formular a razão específica para a consulta. Uma consulta psiquiátrica no andar clínico é frequentemente solicitada quando o estado emocional do paciente está afetando sua resposta ao tratamento médico, ou quando uma doença mental subjacente pode estar contribuindo para os sintomas apresentados. Os pacientes internados na unidade de tratamento intensivo ou em uma ala clínica após uma tentativa de suicídio ou suposta *overdose* acidental devem ser avaliados por um consultor psiquiátrico antes da alta.

Outra razão comum para solicitar uma consulta psiquiátrica no andar clínico é a alteração no estado mental. Esteja alerta para a probabilidade de que alterações agudas no estado mental no ambiente médico podem representar *delirium*, pois isso tem implicações significativas na avaliação e no tratamento. *Delirium* é definido como uma perturbação aguda e flutuante do sensório (ou seja, atenção e orientação). O *delirium* pode se manifestar por uma variedade de sintomas psiquiátricos, incluindo paranoia, alucinações, ansiedade e perturbações do humor. No entanto, além de demência e, eventualmente, dissociação e fingimento, apresentações psiquiátricas primárias normalmente não envolvem transtornos da atenção e orientação, que estão, por definição, sempre presentes no *delirium*.

Shaw RJ et al.: Practice patterns in pediatric consultation-liaison psychiatry: A national survey. Psychosomatics 2006 Jan–Feb; 47(1):43–49 [PMID: 16384806].

CRIANÇA COM DOENÇA CRÔNICA

Avanços no tratamento das doenças na infância e na adolescência transformaram várias doenças anteriormente fatais em condições potencialmente fatais, mas em que é possível sobreviver. Estes incluem avanços nos campos da medicina neonatal, cirurgia cardíaca, oncologia e hematologia, incluindo transplante de medula óssea. Além disso, o transplante de órgãos sólidos, incluindo coração, fígado, rim e pulmão, entre outros, revolucionou as opções de tratamento para uma série de doenças que antes eram fatais.

No entanto, a intensidade do tratamento em si pode ser muito estressante e também traumática em termos físicos, financeiros e psicológicos para as crianças, assim como para seus pais e irmãos. Os sobreviventes estão em risco de sequelas médicas e psicológicas de longo prazo. Aqueles que têm a sorte de sobreviver ao tratamento inicial de uma condição potencialmente fatal muitas vezes trocam uma doença biológica com risco de vida por uma condição emocional e incapacidade física crônica.

Intervenção orientada por fase

As intervenções psicossociais devem variar dependendo do nível de desenvolvimento, dos irmãos e da família do paciente, bem como da fase da doença. A primeira crise não é tratada da mesma forma que as intervenções feitas durante um longo período de doença, ou durante um período de estabilização ou remissão. Com isso em mente, a Organ Procurement and Transplantation

Network/United Network Organ Sharing criou um novo estatuto em agosto de 2004, que estabelece os requisitos mínimos para o atendimento psicossocial disponível como parte de um programa de transplante de órgãos sólidos credenciados. Enquadram-se nessas orientações o estabelecimento de uma equipe formada por um psiquiatra de transplantes, um psicólogo, um enfermeiro e um assistente social psiquiátrico. Orientações adicionais incluem avaliação psiquiátrica formal para abuso de substâncias em candidatos para transplante, bem como avaliação de quaisquer potenciais doadores renais ou hepáticos vivos. Essas diretrizes incluem disponibilidade de terapia de apoio individual, intervenção em crise, grupos de apoio e terapia de suporte para morte, morrer e luto para pacientes transplantados e seus familiares.

Reações à doença física ou mental crônica e deficiência

Entre 5 e 10% dos indivíduos experimentam um período prolongado de doença ou de deficiência física durante a infância, e outros 5-10% experimentam o início de uma doença mental na infância. As repercussões psicossociais para a criança e para a família são muitas vezes profundas. Embora o efeito específico da doença em crianças e suas famílias dependa das características da doença, da idade da criança e do funcionamento pré-mórbido, pode-se esperar que a criança e os pais passem por etapas até a eventual aceitação dos sintomas da doença. Pode demorar meses até que uma família aceite o diagnóstico, lide com as tensões e retome a vida normal na medida do possível. Estes estágios são semelhantes aos que se seguem à perda de um ente querido. Se a ansiedade e culpa perdurarem com destaque no seio da família, um padrão de superproteção pode se desenvolver. Da mesma forma, quando a doença não é aceita como uma realidade a ser tratada, um padrão de negação pode tornar-se proeminente. As manifestações clínicas desses padrões de comportamento são apresentadas no Quadro 6-4.

As crianças são muito observadoras e intuitivas quando se trata de compreender sua doença e seu prognóstico geral. Ao mesmo tempo, suas principais preocupações geralmente são os efeitos da doença na vida cotidiana, sentir-se doente e limitações em suas atividades normais. As crianças também estão cientes das reações da família e podem relutar em trazer à tona questões que sabem que são perturbadoras para seus pais. Sempre que possível, os pais devem ser incentivados a conversar sobre a doença da criança e responder às perguntas de forma aberta e honesta, incluindo a abordagem de medos e fantasias. Essas interações promovem a proximidade e aliviam o sentimento de isolamento da criança. Mesmo com estas tentativas ativas de promover uma partilha efetiva entre a criança e a família, crianças doentes frequentemente experimentam medo, ansiedade, irritabilidade e raiva de sua doença, além de culpa, por causarem angústia na família. Perturbações do sono, lágrimas e comportamento de apego, dependente, não são raros ou anormais. Os pais muitas vezes precisam de psicoterapia individual ou em grupo para ajudá-los a lidar com o diagnóstico decorrente e o estresse causado pela doença, seus tratamentos e seu efeito sobre a criança acometida e os outros membros da família.

Quadro 6-4 Padrões no enfrentamento de doença crônica

Superproteção
Ansiedade ou culpa persistente
Poucos amigos e atividades sociais
Frequência escolar fraca
Preocupação excessiva com sintomas somáticos
Ganho secundário com a doença
Enfrentamento efetivo
Aceitação realista dos limites impostos pela doença
Normalização das atividades diárias com colegas, brincar e escola
Negação
Falta de aceitação da doença
Má adesão a tratamento médico
Comportamentos de risco
Falta de cumprimento das orientações médicas por parte dos pais
Padrão geral de comportamento impulsivo e agressivo (*acting out*)

O círculo vicioso de dar poder à doença

A submissão ao poder da doença, resultando, por exemplo, em ficar na cama mais do que o estritamente necessário ou afastar-se de amigos e familiares, reduz uma série de oportunidades de viver uma vida normal. Quando reforçado por recaídas adicionais, o aumento do desamparo e apreensão sobre os sintomas sugere a ideia de que os sintomas e recaídas ocorrem de forma imprevisível e não podem ser influenciados pelo paciente. Consequentemente, o paciente experimenta um aumento do medo da doença e uma redução da atividade, pois ela pode ser interrompida a qualquer momento por uma recaída imprevisível. Essa submissão ao medo da doença por esperar uma recaída reforça a condição dos doentes crônicos com maior desamparo. Ambos os ciclos resultam em redução da autoestima e impotência.

As famílias dos doentes crônicos, às vezes, continuam usando o mesmo comportamento e estratégias, favorecendo a rigidez e hábitos previsíveis muito antigos. Embora essa rigidez seja constrangedora, as famílias muitas vezes veem a mudança como algo perigoso. Passado, presente e futuro ruem em uma dimensão atemporal sob a tirania da doença. Rituais e metáforas servem o propósito de introduzir distinções no tempo. Os rituais sempre foram utilizados para demarcar as diferentes fases na vida e para celebrar momentos importantes. Apresentar rituais diferentes que sejam coerentes com o crescimento da família e ajudar a família a procurar suas prioridades de desenvolvimento pode representar uma intervenção importante.

Discussões e intervenções que levem em conta os sintomas emocionais e físicos ajudarão a criança e a família a compreender melhor suas experiências e atitudes em relação à doença e à vida. A família e a criança podem se beneficiar de discussões sobre questões como "Qual é a verdadeira natureza desta doença? Por que ela nos afetou? Qual será nosso futuro? Como o tratamento contribui para minha saúde?" Essas conversas podem ser bastante esclarecedoras e autorizadoras, uma vez que encorajam a discussão aberta na criança e nos pais e um papel ativo no tratamento.

Ferramentas de resultados conforme relato do paciente e dos pais, conhecidas como medidas do Estado de Saúde ou da

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQOL), também podem ser utilizadas rotineiramente em clínicas pediátricas especializadas. Estas medidas adotam a definição da OMS como "um estado de completo desenvolvimento físico, mental e bem-estar social, e não meramente a ausência de doença". A qualidade de vida relacionada à saúde refere-se ao impacto subjetivo e objetivo da disfunção associada a uma doença ou lesão e é multidimensional, incluindo quatro domínios fundamentais: sintomas da doença e estado físico, estado funcional, funcionamento psicológico e funcionamento social. Uma abordagem de equipe é muitas vezes necessária no atendimento de crianças complexas e com doenças crônicas. A inclusão dessas medidas durante as consultas anuais e a incorporação de um profissional de saúde mental na equipe podem melhorar o ajustamento global e a qualidade de atendimento.

CRIANÇA COM DOENÇA TERMINAL

O diagnóstico de uma doença potencialmente fatal em uma criança é um golpe duro, mesmo para famílias que têm motivo para suspeitar deste desfecho. A discussão com os pais e a criança sobre a doença terminal é uma das tarefas mais difíceis para o médico que trabalha com crianças e adolescentes. Embora os pais queiram e precisem saber a verdade, é melhor que eles saibam do prognóstico de forma gradativa, com frases temporizadoras, como "A notícia não é boa" e "Esta é uma doença que pode matar". As reações e as perguntas dos pais podem então ser observadas em busca de pistas sobre o quanto eles querem ser informados em uma dada ocasião. O médico também deve tentar avaliar a quantidade de informações que os pais são capazes de compreender durante a discussão inicial e considerar o envolvimento dos serviços de apoio adequados. Alguns pais podem dissociar durante o compartilhamento de notícias assustadoras e opressivas, e informações cruciais podem precisar ser abordadas novamente quando eles estiverem em um estado menos traumático e mais receptivo. As reações dos pais podem seguir uma sequência de luto, que inclui choque inicial e descrença por dias ou semanas, seguidos por raiva, desespero e culpa durante semanas ou meses, terminando na aceitação da realidade da situação. Essas respostas variam em sua expressão, intensidade e duração para cada membro da família. Mesmo quando se obtém a cura, alguns pais podem continuar sofrendo dos sintomas de estresse pós-traumático relacionado ao diagnóstico e tratamento.

As perspectivas de desenvolvimento e orientadas por fases dos pacientes, irmãos, pais e cuidadores são analisadas no Quadro 6-5. Embora a maioria das crianças não compreenda plenamente a imutabilidade da morte até cerca dos 8 anos de idade, a maioria das crianças doentes experimenta uma sensação de perigo e desgraça associada à morte antes dessa idade. Mesmo assim, a questão de contar a uma criança sobre a natureza fatal de uma doença deve, na maioria dos casos, ser respondida afirmativamente, a menos que os pais se oponham a isso. Quando os pais se opõem, o médico deve envolver um assistente social, que pode trabalhar com a família para garantir que a decisão dos pais é no melhor interesse da criança. A recusa dos adultos em contar ao filho, especialmente quando eles próprios estão muito tristes, leva a uma conspiração de silêncio que aumenta o medo do desconhecido na criança e leva a sentimentos de isolamento e solidão em uma hora de maior necessidade. As crianças que são capazes de discutir sua doença com familiares ficam menos deprimidas, têm menos problemas de comportamento, têm melhor autoestima, sentem-se mais próximas de suas famílias e se adaptam melhor aos desafios de sua doença e seu tratamento.

Os irmãos de crianças que estão morrendo são significativamente afetados. Eles podem se sentir negligenciados e privados em razão do tempo que seus pais precisam passar com o filho doente. Raiva e inveja podem, então, dar origem a sentimentos de culpa por ter tais sentimentos sobre seu irmão doente. Consciência das respostas emocionais, habilidades de enfrentamento e recursos disponíveis para apoio de outros membros da família podem diminuir esses sentimentos e fazer uma diferença significativa na capacidade global da família de lidar com a doença.

Depois que a criança morre, o período de luto pode durar anos. Os membros da família podem precisar de ajuda adicional para lidar com sua dor por meio de serviços de psicoterapia de apoio ou grupos de apoio. O luto normalmente não interfere substancialmente no funcionamento geral na ivda por mais do que dois ou três meses. A maioria dos pais e irmãos é capaz de retornar ao trabalho e à escola dentro de um mês, embora seu estado emocional e pensamentos possam continuar sendo dominados pela perda por algum tempo. Quando o indivíduo é incapaz de desempenhar seu papel social e familiar além deste prazo, o diagnóstico de luto complicado, depressão maior, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou transtorno de adaptação deve ser considerado, e intervenções apropriadas devem ser recomendadas, como encaminhamento para aconselhamento ou psicoterapia e possivelmente medicação antidepressiva.

Enfrentamento a longo prazo

O processo de lidar com uma doença crônica ou terminal é complexo e varia de acordo com a dinâmica de cada criança e família. Cada alteração no curso da doença, e a cada novo estágio de desenvolvimento, pode apresentar novos desafios para a criança e a família. É importante que os profissionais de assistência médica avaliem continuamente as necessidades e habilidades de enfrentamento da família e da criança ao longo do tempo e forneçam apoio, informações e acesso a intervenções adequados.

Assistência dos prestadores de cuidados de saúde

A. Educar o paciente e a família

As crianças e seus familiares devem receber informações sobre a doença, incluindo seu curso e tratamento, com intervalos frequentes. Conversas factuais abertas minimizam ansiedades. A explicação deve ser compreensível a todos, devendo-se reservar tempo para perguntas e respostas. O ambiente pode ser criado com um convite, como "Vamos nos reunir para analisar a situação novamente".

Quadro 6-5 Morte e infância

	Antes			Durante			Depois		
	Preocupações de Desenvolvimento			Súbita	Aguda	Crônica			
Criança									
0-5 a	Ideias de morte Abandono; punição	Ansiedade de morte e estágios Medo de perda do amor			Evitação da dor; necessidade de amor	Retraimento; ansiedade de separação			
5-10 a	Conceitos de inevitabilidade; confusão	Ansiedade de castração			Culpa (mau), regressão; negação	Culpa (religiosa), regressão; negação			
10-15 a	Realidade	Controle do corpo e outras tarefas de desenvolvimento			Depressão; desespero pelo futuro	Depressão; desespero, ansiedade, raiva			
	Súbita	**Aguda**	**Crônica**				**Súbita**	**Aguda**	**Crônica**
Pais		Ansiedade; preocupação; esperança	Luto prematuro, culpa, luto antecipatório, formação reativa e deslocamentos, necessidade de informação	Descrença; raiva deslocada; luto acelerado; torpor prolongado	Preocupação desesperada; negação; culpa	Negação; remorso ressurgimento do amor	Culpa; luto	Raiva dos médicos; necessidade de acompanhamento, superidealização; perda de fantasias	Remorso; alívio e culpa
Irmãos									
0-5 a		Reações a mudanças nos pais (sensação de perda do amor e retraimento)					1. Responde a reação dos pais		
5-10 a		Preocupação com as implicações; temor por si mesma					2. Culpa dos sobreviventes		
10-15 a		De modo geral, apoiadora							
Funcionários	Ansiedade; conspiração de silêncio			Reação: retraimento Tarefas: 1. Corrigir distorções (p. ex., "estou seguro?"; "Alguém vai ficar comigo?"; "Vão me ajudar a me sentir melhor?") 2. Confortar os pais 3. Permitir esperança e promover sentimento de enfrentamento ativo 4. Zelar pela dignidade do paciente			Necessidade de cuidado dos sobreviventes; solicitar necropsia com tato; informações precisas sobre descarte do corpo; adiar cobrança		

Adaptado, com permissão, de Lewis M. *Clinical Aspects of Child Development*, 2nd ed. Lea & Febiger, 1982.

B. Preparar a criança para mudanças e procedimentos

O médico deve explicar, de maneira apropriada para a idade, o que se pode prever com uma nova virada da doença ou com procedimentos médicos vindouros. Esta explicação permite que a criança antecipe e assim domine a nova situação, além de promover a confiança entre o paciente e os profissionais de saúde.

C. Encorajar atividades normais

A criança deve frequentar a escola e brincar com os colegas na medida em que a doença permita. Planos educacionais individuais devem ser solicitados à escola, caso sejam necessárias acomodações que ultrapassem a sala de aula normal. Ao mesmo tempo, os pais devem ser encorajados a aplicar as mesmas regras de disciplina e de comportamento à criança doente e aos irmãos.

D. Incentivar atividades compensatórias, interesses e desenvolvimento de habilidades

Crianças que sofrem de deficiência ou interrupção de suas atividades e interesses habituais devem ser encorajadas a explorar novos interesses, e a família deve ser apoiada na adaptação dos interesses da criança para sua situação e na apresentação de novas oportunidades.

E. Promover a autonomia

As crianças muitas vezes se sentem impotentes quando os outros devem fazer as coisas para elas ou ajudá-las com suas necessidades diárias. O prestador de cuidados de saúde deve orientar e incentivar os pais a ajudar as crianças doentes a assumirem a responsabilidade por alguns aspectos do cuidado com a saúde e continuarem tendo o nível de independência e habilidades apropriados para sua idade, sempre que possível.

F. Rever periodicamente o enfrentamento familiar

As famílias muitas vezes encontram-se tão imersas na crise da enfermidade de seu filho que negligenciam suas próprias necessidades ou as necessidades dos outros membros da família. De vez em quando, o médico deve perguntar "Como todos estão se saindo?" Os sentimentos do paciente, dos pais e dos irmãos são explorados. Os pais devem ser encorajados a manter o contato com pessoas em sua rede de apoio e também incentivar seus filhos em tais esforços. Sentimentos de medo, culpa, raiva e tristeza devem ser monitorados e discutidos como uma reação normal a situações difíceis. Se essas experiências estão interferindo no funcionamento da família, o envolvimento de um assistente social ou terapeuta pediátrico pode ser útil.

Grupos de apoio de leigos para o paciente e para a família devem ser recomendados. Muitos hospitais possuem tais grupos, e os assistentes sociais do hospital podem facilitar a participação do paciente e da família.

Lewis M, Vitulano LA: Biopsychosocial issues and risk factors in the family when the child has a chronic illness. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2003 Jul;12(3):389–399 [PMID: 12910814].

Vitulano LA: Psychosocial issues for children and adolescents with chronic illness: Self-esteem, school functioning and sports participation. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2003 Jul;12(3):585–592 [PMID: 12910824].

Pediatric Medical Traumatic Stress Toolkit: Available at: http://www.nctsn.org/nccts/nav.do?pid=typ_mt

TRANSTORNOS MENTAIS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Define-se transtorno psiquiátrico como um conjunto característico de sinais e sintomas (emoções, comportamentos, padrões de pensamento e estados de humor) que estão associados a sofrimento subjetivo ou comportamento desajustado. Esta definição pressupõe que os sintomas do indivíduo são de tamanha intensidade, persistência e duração que a capacidade de adaptação aos desafios da vida está comprometida.

Os transtornos psiquiátricos têm suas origens em fontes neurobiológicas, genéticas, psicológicas (experiência de vida) ou ambientais. A neurobiologia dos transtornos da infância é uma das áreas de investigação mais ativas na psiquiatria infantil e adolescente. Embora ainda haja muito a ser esclarecido, dados de estudos genéticos apontam para a transmissão hereditária do transtorno do deficit de atenção/hiperatividade (TDAH), esquizofrenia, transtornos do humor e de ansiedade, transtornos alimentares, distúrbios globais do desenvolvimento, transtornos de aprendizagem e transtornos de tiques, entre outros. Cerca de 3-5% das crianças e 10-15% dos adolescentes experimentarão transtornos psiquiátricos.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR), é o texto de referência formal para os transtornos psiquiátricos e inclui os critérios para cada uma das doenças mentais, incluindo aquelas que se iniciam na infância e adolescência. Os diagnósticos psiquiátricos são apresentados em cinco eixos para permitir que o médico trate das questões de desenvolvimento, médicas, psicossociais e de adaptação geral que contribuam para o diagnóstico primário no Eixo I ou II.

Eixo I: Transtornos clínicos

Eixo II: Transtornos de personalidade, retardo mental, dificuldades de aprendizagem

Eixo III: Condições médicas gerais

Eixo IV: Problemas psicossociais e ambientais

Eixo V: Avaliação global do funcionamento (ou uma escala de 0-100, correspondendo 100% ao maior nível de funcionamento)

Infelizmente, os sistemas de classificação disponíveis em saúde mental raramente são utilizados em serviços pediátricos de atenção primária, uma vez que tratam das condições mais graves e extensas. Como afirmado, prestadores de cuidados primários frequentemente observam um espectro de perturbações em sua prática clínica, e muitas delas não satisfazem plenamente os critérios do DSM-IV-TR. A fim de combater o fato de que as atuais nosologias não fornecem detalhes suficientes sobre os problemas e situações comuns com que se deparam os profissionais de atenção primária pediátrica, a AAP e a APA desenvolveram, de forma colaborativa, o DSM-IV em Atenção Primária (DSM-PC), incluindo uma versão para crianças e adolescentes (C & A). Os principais pressupostos do DSM-PC (C & A) baseiam-se no fato de que os ambientes das crianças têm um impacto sobre sua saúde mental, e que as crianças demonstram um *continuum* de manifestações da normalidade aos transtornos graves. O DSM-PC é compatível com o DSM-IV-TR, é claro e conciso e está disponível para testes de pesquisa e posterior aperfeiçoamento. Está organizado em seções que abrangem situações ambientais, manifestações na criança e gravidade (Quadro 6-6). As categorias dos principais fatores ambientais que podem afetar uma criança, que variam desde questões econômicas até violência familiar, são descritas e recebem códigos V. Manifestações comportamentais específicas são listadas em grupos amplos e incluem queixas, definições, sintomas, diagnóstico diferencial,

Quadro 6-6 Áreas de foco no Manual Diagnóstico e Estatístico — Atenção Primária (DSM-PC)

Seção do DSM-PC	Área de foco
Situações ambientais	Desafios ao grupo de apoio primário Mudanças no atendimento prestado Mudanças na comunidade ou sociais Desafios educacionais Desafios profissionais dos pais ou do adolescente Desafios de moradia Desafios econômicos Acesso insuficiente aos serviços de saúde ou de saúde mental Sistema legal ou problema da criminalidade Outras situações ambientais Situações relacionadas à saúde
Manifestações infantis	Competências de desenvolvimento Comportamentos impulsivos, hiperativos e desatentos Comportamentos negativos e antissociais Uso e abuso de substâncias Emoções e humores, e comportamentos emocionais Comportamentos somáticos Nutrição, alimentação e eliminação Comportamentos relacionados a doenças Comportamentos sexuais Comportamentos atípicos
Gravidade do transtorno	
Leve	Improvável que cause graves dificuldades de desenvolvimento ou prejuízo no funcionamento
Moderado	Pode causar, ou está causando, algumas dificuldades de desenvolvimento ou prejuízo. Maior avaliação e planejamento de intervenção são necessários.
Grave	Está causando sérias dificuldades no desenvolvimento e disfunção em uma ou mais áreas-chave da vida da criança. Encaminhamento psiquiátrico e plano de tratamento abrangente são, com frequência, indicados, possivelmente de forma urgente.

variação do desenvolvimento e etiologia. No DSM-PC, a gravidade tem várias dimensões, incluindo sintomas, funcionamento, carga de sofrimento e fatores de risco e protetores. O DSM-PC é uma grande promessa, não apenas como um mecanismo para classificar a complexidade de problemas comportamentais das crianças, mas também como um futuro mecanismo para facilitar o reembolso financeiro para a identificação e intervenção precoces dos problemas comportamentais das crianças. Este manual pode ser uma ferramenta valiosa para os pediatras no tratamento de crianças e suas famílias.

As descrições dos transtornos neste capítulo seguem a nosologia do DSM-IV-TR, e não os critérios do DSM-PC. Os pediatras são incentivados a se familiarizarem com o DSM-PC, talvez dominando uma seção de cada vez. Uma revisão do DSM-PC está sendo desenvolvida.

American Academy of Pediatrics: *Diagnostic and Statistical Manual for Primary Care (DSM-PC), Child and Adolescent Version.* American Academy of Pediatrics, 1996.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, text revision. American Psychiatric Association, 2000.

TRANSTORNOS DO HUMOR

1. Depressão em crianças e adolescentes



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Disforia, labilidade do humor, irritabilidade ou aspecto deprimido, os quais persistem por dias ou meses seguidos.
- Sinais e sintomas neurovegetativos (mudanças no sono, no apetite, na concentração e nos níveis de atividade).
- Ideação suicida, sentimento de desesperança.

Considerações gerais

A incidência de depressão em crianças aumenta com a idade, de um a 3% antes da puberdade para cerca de 8% para adolescentes. O índice de depressão em mulheres aproxima-se dos índices adultos aos 15 anos. O risco de depressão na vida varia entre 10 e 25% para as mulheres e 5 e 12% para os homens. A incidência de depressão em crianças é maior quando outros membros da família foram acometidos por transtornos depressivos. A incidência nos sexos é igual na infância, mas, com o início da puberdade, as taxas de depressão das mulheres começam a ultrapassar as dos homens em uma proporção de 5:1.

Achados clínicos

A depressão clínica pode ser definida como um estado persistente de insatisfação ou sofrimento que interfere no prazer ou na produtividade. O sintoma da depressão em crianças e adolescentes pode ser tanto um estado de humor irritável, acompanhado por birras ou explosões verbais, quanto um estado de tristeza. Normalmente, uma criança ou adolescente com depressão começa a parecer infeliz e pode fazer comentários, como "Eu não tenho amigos", "A vida é chata", "Não há nada que eu possa fazer para melhorar as coisas", ou "Eu gostaria de morrer". Geralmente ocorre uma mudança nos padrões de comportamento, que inclui isolamento social, deterioração do rendimento escolar, perda de interesse por atividades usuais, raiva e irritabilidade. Os padrões de sono e do apetite costumam mudar, e a criança pode queixar-se de cansaço e dores difusas, como dor de cabeça ou dores na barriga (Quadro 6-7).

Quadro 6-7 Manifestações clínicas da depressão em crianças e adolescentes

Sintoma depressivo	Manifestações clínicas
Anedonia	Perda de interesse e entusiasmo por brincar, pelos relacionamentos, pela escola e por atividades habituais; tédio; perda de prazer
Disforia	Choro; expressão de abatimento e tristeza; insatisfação; postura curvada; falta de paciência; irritabilidade; raiva
Fatigabilidade	Letargia e cansaço, não brincar depois da escola
Ideação mórbida	Pensamentos e declarações autodepreciativos; pensamentos de tragédia, abandono, morte, suicídio ou desesperança
Sintomas somáticos	Alterações nos padrões de sono ou apetite, dificuldade de concentração; queixas corporais, especialmente dor de cabeça e dor na barriga

Diagnóstico diferencial

A depressão clínica em geral pode ser identificada simplesmente indagando sobre os sintomas. As crianças muitas vezes descrevem seus estados de humor com mais precisão do que seus cuidadores. Quando vários sintomas depressivos se agrupam ao longo do tempo, são persistentes (duas semanas ou mais) e causam prejuízos, um transtorno depressivo maior pode estar presente. Quando os sintomas depressivos são menos intensos, mas persistem durante um ano ou mais, um diagnóstico de transtorno distímico deve ser considerado. Sintomas mais leves de curta duração em resposta a algum evento de vida estressante podem ser compatíveis com um diagnóstico de transtorno de ajustamento com humor deprimido.

O Centro de Estudos Epidemiológicos da Depressão — Versão Infantil (CESD-C), Inventário de Depressão Infantil (GDI), a Escala de Classificação da Depressão de Beck e a Escala de Depressão do Adolescente de Reynolds são escalas de autoavaliação que são facilmente utilizadas na atenção primária para auxiliar na avaliação e no monitoramento da resposta ao tratamento.

A depressão muitas vezes coexiste com outras doenças mentais, como TDAH, transtornos de conduta, transtornos de ansiedade, transtornos alimentares e transtornos de abuso de substâncias. Pacientes com doenças físicas também apresentam uma maior incidência de depressão. Toda criança e adolescente com um estado de humor deprimido deve ser diretamente questionado sobre ideação suicida e abuso físico e sexual. Adolescentes deprimidos também devem ser rastreados para hipotireoidismo e abuso de substâncias.

Complicações

O risco de suicídio é o mais significativo associado a episódios depressivos. Além disso, os adolescentes são propensos a tratar seus sentimentos por meio do abuso de substâncias, ou apresentar comportamentos autodestrutivos, como cortar-se ou queimar-se (sem intenção de suicídio). O desempenho na escola geralmente sofre durante um episódio depressivo, pois os jovens são incapazes de se concentrar ou se motivar para concluir os deveres de casa ou projetos. A irritabilidade, o isolamento e o retraimento que muitas vezes resultam de um episódio depressivo podem levar a perdas nas relações sociais e à dinâmica tensa dentro da família.

Tratamento

O tratamento inclui o desenvolvimento de um plano abrangente para tratar o episódio depressivo e ajudar a família a responder mais eficazmente às necessidades emocionais do paciente. Sempre se deve fazer o encaminhamento para terapia individual e familiar. A terapia cognitivo-comportamental tem-se mostrado eficaz para melhorar os sintomas depressivos em crianças e adolescentes. A terapia cognitivo-comportamental inclui um foco na construção de habilidades de enfrentamento para mudar os padrões de pensamentos negativos que predominam em quadros depressivos. Ela ajuda também o jovem a identificar, a rotular e a verbalizar sentimentos e percepções errôneas. Na terapia, esforços também são feitos para resolver conflitos entre membros da família e melhorar as habilidades de comunicação dentro da família.

Quando os sintomas de depressão são moderados ou graves e persistentes e começaram a interferir nas relações e no desempenho escolar, medicamentos antidepressivos podem ser indicados (Quadro 6-8). Sintomas depressivos leves geralmente não necessitam de medicamentos antidepressivos e podem melhorar com psicoterapia sozinha. Uma história familiar positiva para depressão aumenta o risco de aparecimento precoce da depressão em crianças e adolescentes e as chances de uma resposta positiva à medicação antidepressiva. A depressão em bebês e crianças pequenas é melhor abordada com terapias das relações pais-filho.

A eficácia e a segurança dos antidepressivos em crianças e adolescentes continuam controversas (ver a seção Psicofarmacologia mais adiante). Após a adição de uma "tarja preta" para todos os antidepressivos em outubro de 2005, um decréscimo

Quadro 6-8 Intervenções para o tratamento da depressão

Transtorno	Intervenções	
Transtorno de ajustamento com humor deprimido	Encaminhar para psicoterapia	Medicamentos geralmente não são necessários
Depressão leve	Encaminhar para psicoterapia	Medicamentos podem não ser necessários
Depressão moderada	Encaminhar para psicoterapia	Considerar medicação antidepressiva
Depressão grave	Encaminhar para psicoterapia	Encorajar vigorosamente medicação antidepressiva

de 20% nas receitas para menores de 20 anos de idade foi observado, com um correspondente aumento de 18% dos suicídios. Favorável ao tratamento é a constatação de que as taxas de suicídio em crianças e adolescentes foram as mais baixas em áreas do país com maior taxa de prescrições de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Estes debates continuarão, mas a melhor prática é educar a família e acompanhar com cuidado, em especial nas primeiras quatro semanas e três meses subsequentes, atentando especialmente para qualquer aumento de ideação suicida ou impulsos autodestrutivos, bem como melhora nos sintomas-alvo de depressão.

Prognóstico

Uma intervenção terapêutica abrangente, incluindo psicoeducação para a família, psicoterapia individual e familiar, avaliação de medicamentos e avaliação de ambientes escolar e doméstico, muitas vezes leva à remissão completa dos sintomas depressivos durante um período de um a dois meses. Se o tratamento medicamentoso for iniciado e mostrar-se eficaz, ele deve ser continuado por 6-9 meses após a remissão dos sintomas para prevenir recaídas. A depressão com início na infância (antes dos 15 anos) está associada a maior risco de episódios recorrentes e necessidade potencial de tratamento a longo prazo com antidepressivos. Educação da família e da criança (ou adolescente) irá ajudá-los a identificar os sintomas depressivos mais cedo e limitar a gravidade de futuros episódios com intervenções mais precoces. Alguns estudos sugerem que até 30% do pré-adolescentes com depressão maior manifestam transtorno bipolar no seguimento de dois anos. É importante reavaliar a criança ou o adolescente com sintomas depressivos regularmente por pelo menos seis meses e manter a consciência do episódio depressivo no curso da puericultura.

Cheung AH et al.: GLAD PC Steering Committee Expert survey for the management of adolescent depression in primary care. Pediatrics 2008 Jan;121(1):e101–e107 [PMID: 18166529].

Cheung AH et al.: GLAD-PC Steering Group. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. Pediatrics 2007 Nov;120(5):e1313–e1326. Erratum in: Pediatrics 2008 Jan;121(1):227 [PMID: 17974724].

Cheung AH et al.: Pediatric depressive disorders: Management priorities in primary care. Curr Opin Pediatr 2008 Oct;20(5):551–559 [Review] [PMID: 18781118].

Richardson L, McCauley E, Katon W: Collaborative care for adolescent depression: A pilot study. Gen Hosp Psychiatry 2009 Jan–Feb;31(1):36–45 [Epub 2008 Nov 18] [PMID: 19134509].

US Preventive Services Task Force Screening and treatment for major depressive disorder in children and adolescents: USB Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Pediatrics 2009 Apr;123(4):1223–1228. Erratum in: Pediatrics. 2009 Jun;123(6):1611 [PMID: 19336383].

Williams SB et al.: Screening for child and adolescent depression in primary care settings: A systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2009 Apr;123(4):e716–e735 [Review] [PMID: 19336361].

Zuckerbrot RA et al.: GLAD-PC Steering Group. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management. Pediatrics. 2007 Nov;120(5):e1299–e1312 [PMID: 17974723].

The Guidelines for Adolescent Depression in Priary Care Toolkit. Available at: http://www.thereachinstitute.org/guidelines-forado-lescent-depression-in-primary-care-glad-pc.html

http://www.thereachinstitute.org/files/documents/GLADPCToolkit.pdf

2. Transtorno afetivo bipolar

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Períodos de humor anormal e persistentemente exaltado, expansivo ou irritável, e níveis elevados de energia e atividade.
- Sintomas associados: grandiosidade, menor necessidade de sono, fala pressionada, voo de pensamentos, discernimento comprometido.
- Não causado por drogas prescritas ou ilícitas.

Considerações gerais

O transtorno afetivo bipolar (conhecido como transtorno maníaco-depressivo) é um transtorno de humor episódico que se manifesta por períodos alternados de mania e episódios de depressão maior ou, menos comumente, episódios maníacos isolados. Crianças e adolescentes frequentemente apresentam um curso variável de instabilidade de humor combinado com comportamento agressivo e impulsividade. Pelo menos 20% dos adultos bipolares experimentam o início dos sintomas antes dos 20 anos. O início do transtorno bipolar antes da puberdade é raro, porém os sintomas geralmente começam a se desenvolver e podem ser diagnosticados inicialmente como TDAH ou outros transtornos de comportamento disruptivo. A prevalência do transtorno bipolar de meados ao final da adolescência se aproxima de 1%.

Achados clínicos

Em cerca de 70% dos pacientes, os primeiros sintomas são basicamente os de depressão; nos restantes, estados maníacos, hipomaníacos ou mistos dominam a apresentação. Pacientes com mania exibem um padrão variável de humor exaltado, expansivo ou irritável, juntamente com fala rápida, altos níveis de energia, dificuldade em manter a concentração e diminuição da necessidade de sono. A criança ou o adolescente pode também ter um comportamento hipersexual, geralmente na ausência de história ou abuso sexual. (É fundamental descartar abuso, ou estar ciente dos fatores de abuso que contribuem para a apresentação clínica.) Os pacientes frequentemente não reconhecem qualquer problema com seu humor ou comportamento. O quadro clínico pode ser bastante dramático, com floridos sintomas psicóticos de delírios e alucinações acompanhados de extrema hiperatividade e impulsividade. Outras doenças do espectro bipolar são o bipolar tipo II, que se caracteriza por episódios recorrentes de depressão maior alternados com episódios hipomaníacos (episódios

maníacos de menor intensidade que não causam prejuízo social e normalmente não duram tanto quanto os episódios maníacos), e transtorno ciclotímico, que é diagnosticado quando a criança ou adolescente teve um ano de sintomas hipomaníacos alternados com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para depressão maior.

É comum também que os indivíduos diagnosticados com transtornos do espectro bipolar tenham uma história de problemas de atenção e hiperatividade na infância, e alguns terão também um diagnóstico de TDAH. TDAH e transtorno bipolar são altamente comórbidos; no entanto, considera-se também que os problemas de atenção e hiperatividade acompanhados de oscilações de humor podem ser um sinal precoce de transtorno bipolar, antes que todos os critérios para o transtorno tenham surgido e se agrupado em um padrão específico.

Diagnóstico diferencial

Diferenciar TDAH, transtorno bipolar e transtorno depressivo maior pode ser um desafio até para um médico experiente, e ainda existe confusão sobre a validade do transtorno em crianças pequenas. A situação é ainda mais complicada pela possibilidade de coexistência do TDAH e transtornos de humor no mesmo paciente.

A história da distribuição temporal dos sintomas pode ser muito útil. O TDAH é tipicamente um transtorno crônico contínuo; contudo, ele pode não ser um problema até que o paciente entre em sala de aula. Os transtornos de humor são tipicamente caracterizados por uma fase normal seguida por um início agudo de sintomas em geral associados a alterações agudas de sono, apetite e comportamento. Se o comportamento desatento, hiperativo ou impulsivo não era um problema há um ano, é improvável que seja TDAH. Normalmente, todos esses transtornos são hereditários, e uma história familiar positiva para outros indivíduos afetados pode ser esclarecedora. O tratamento bem-sucedido de familiares pode oferecer orientação para um tratamento adequado.

Em crianças pré-púberes, pode ser difícil diferenciar entre a mania de TDAH e outros transtornos de comportamento. Tanto em crianças quanto em adolescentes, preocupação com violência, diminuição da necessidade de sono, impulsividade, discernimento fraco, raiva intensa e prolongada ou disforia, hipersexualidade e certa ciclagem dos sintomas sugerem transtorno bipolar. O Quadro 6-9 define mais pontos de diferenciação entre TDAH, transtorno de conduta e transtorno bipolar.

Abuso físico ou sexual e exposição à violência doméstica também podem fazer as crianças parecerem emocionalmente instáveis, hiperativas e agressivas, e TEPT deve ser considerado, analisando-se a história de acontecimentos traumáticos na vida das crianças com esses sintomas. Considerações diagnósticas devem incluir também transtornos de abuso de substâncias e um processo orgânico agudo, especialmente se a mudança de personalidade foi relativamente repentina, ou foi acompanhada por outras alterações neurológicas. Indivíduos com psicose maníaca podem assemelhar-se a pessoas com esquizofrenia. Os sintomas psicóticos associados ao transtorno bipolar devem desaparecer com a resolução dos sintomas de humor, que também devem ser proeminentes. Hipertireoidismo deve ser descartado. As escalas

Quadro 6-9 Diferenciação dos transtornos de comportamento

	TDAH	Transtorno de conduta	Transtorno bipolar
Problemas escolares	Sim	Sim	Sim
Problemas de comportamento	Sim	Sim	Sim
Atitude desafiadora	Ocasional	Constante	Episódica
Inquietação motora	Constante	Pode estar presente	Pode oscilar
Impulsividade	Constante	Pode estar presente	Pode oscilar
Distratibilidade	Constante	Pode estar presente	Pode oscilar
Expressão de raiva	De curta duração (minutos)	Planeja vingança	Raiva intensa (minutos a horas)
Conteúdo do pensamento	Pode ser imaturo	Culpa os outros	Ideias mórbidas ou grandiosas
Perturbação do sono	Pode estar presente	Não	Pode oscilar
Autodepreciação	Breve, com crítica	Não	Prolongada, com ou sem ideação suicida
Obsessão por ideias	Não	Não	Sim
Alucinações	Não	Não	Diagnósticas, se presentes
História familiar	Pode ser uma história de problemas escolares	Pode ser uma história de comportamento antissocial	Pode ser uma história de transtornos do humor

TDAH, transtorno do deficit de atenção/hiperatividade.

Young Mania Rating e The Child Mania Rating podem ser úteis para extrair os sintomas concernentes e educar as famílias e os pacientes, além de contribuírem para o encaminhamento oportuno aos recursos de saúde mental.

Complicações

Crianças e adolescentes com transtorno bipolar têm mais probabilidade de serem inadequadas ou agressivas com colegas e familiares. Seus sintomas quase sempre criam uma interferência significativa na aprendizagem acadêmica e nas relações entre colegas. A falta de discernimento associada aos episódios maníacos predispõe a atividades perigosas, impulsivas e, às vezes, criminosas. Dificuldades legais podem surgir de atos impulsivos, como gastos excessivos e atos de vandalismo, roubo ou agressão, que estão associados a pensamentos grandiosos. Os transtornos afetivos estão associados a uma incidência 30 vezes maior de suicídio bem-sucedido. O abuso de substâncias pode ser uma complicação adicional, muitas vezes representando uma tentativa de automedicação para o problema do humor.

Tratamento e prognóstico

A maioria dos pacientes com transtorno bipolar responde à farmacoterapia com estabilizadores de humor, como o lítio, ou com antipsicóticos atípicos. Dados recentes sobre os estabilizadores de humor carbamazepina e valproato têm sido menos promissores. Os neurolépticos atípicos estão cada vez mais sendo usados como estabilizadores de humor primários para tratar o transtorno bipolar como agentes primários, e olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol e ziprasidona foram aprovados pelo FDA para o tratamento de transtorno afetivo bipolar em adultos. Se o indivíduo está sendo tratado principalmente para episódios maníacos com um estabilizador de humor não antipsicótico (como o lítio), a adição de um neuroléptico pode ser necessária se sintomas psicóticos (alucinações, paranoia ou delírio) ou agressão significativa também estão presentes. Em casos de comprometimento grave, a internação é necessária para manter a segurança e iniciar o tratamento. A dupla utilização de estabilizadores de humor e antipsicóticos ainda é empregada na maioria das situações, embora o único medicamento aprovado para tratamento de mania aguda em jovens de 12 anos ou mais seja o lítio. Muitas vezes, é possível suspender o antipsicótico após a remissão dos sintomas psicóticos; geralmente, é necessário continuar o tratamento com um estabilizador de humor durante pelo menos um ano, e por mais tempo se o indivíduo teve episódios recorrentes. Não é incomum que o paciente necessite de medicação contínua. Psicoterapia de apoio para o paciente e a família e educação sobre a natureza recorrente da doença são fundamentais. A terapia familiar também deve incluir a melhoria das competências de manejo de conflitos e expressão adequada de emoções.

Em sua forma adulta, o transtorno bipolar é uma doença com um curso remitente de episódios depressivos e maníacos alternados. O intervalo de tempo entre os episódios pode ser de anos ou meses, dependendo da gravidade da doença e da capacidade de cumprir com as intervenções medicamentosas. Na infância, os sintomas podem ser mais globais e não cair no padrão episódico intermitente até depois da puberdade.

Chang K: Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. Dialogues Clin Neurosci 2009;11(1):73–80 [PMID: 19432389].

Cummings CM, Fristad MA: Pediatric bipolar disorder: Recognition in primary care. Curr Opin Pediatr 2008 Oct;20(5): 560–565 [PMID: 18781119].

Demeter CA et al.: Current research in child and adolescent bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci 2008;10(2):215–228 [PMID: 18689291].

Miklowitz DJ, Chang KD: Prevention of bipolar disorder in at-risk children: Theoretical assumptions and empirical foundations. Dev Psychopathol 2008 Summer;20(3):881–897 [PMID: 18606036].

Miklowitz DJ et al.: Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: Results of a 2-year randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2008 Sep;65(9):1053–1061 [PMID: 18762591].

Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL: Pediatric bipolar disorder: Validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. Bipolar Disord 2008 Feb;10(1 Pt 2):194–214 [PMID: 18199237].

SUICÍDIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A taxa de suicídio em jovens tem-se mantido elevada por várias décadas. Em 2007, o suicídio era a terceira principal causa de morte entre crianças e adolescentes com idades entre 10-24 anos, nos EUA. A taxa de suicídio entre adolescentes de 15-19 anos quadruplicou, passando de aproximadamente 2,7 para 11,3 por 100 mil desde a década de 1960. Estima-se que a cada ano, cerca de 2 milhões de adolescentes estadunidenses tentam o suicídio, mas apenas 700.000 recebem atenção médica por sua tentativa. As taxas de suicídio e homicídio para crianças nos EUA são duas a cinco vezes maiores que em outros 25 países industrializados combinados, principalmente devido à prevalência de armas de fogo nos EUA. Para crianças menores de 10 anos, a taxa de suicídio consumado é baixa, mas de 1980 a 1992, aumentou em 120%, passando de 0,8 para 1,7 por 100.000.

As adolescentes fazem três a quatro vezes mais tentativas de suicídio do que os rapazes da mesma idade, mas o número de suicídios é de três a quatro vezes maior nos homens. Armas de fogo são o método mais comumente usado em suicídios bem-sucedidos, sendo responsáveis por 40-60% dos casos; enforcamento, envenenamento por monóxido de carbono e *overdose* de drogas representam, cada um, cerca de 10-15% dos casos.

O suicídio está quase sempre associado a um transtorno psiquiátrico e não deve ser visto como uma escolha filosófica sobre a vida ou a morte, ou como uma resposta previsível a um estresse esmagador. Geralmente, ele está associado a um transtorno do humor e ao desespero que acompanha um episódio depressivo grave. As taxas de suicídio são maiores entre os americanos nativos e populações nativas do Alasca do que entre as populações de brancos, negros e latinos/hispânicos. Apesar das tentativas de suicídio serem mais comuns em indivíduos com uma história de problemas de comportamento e dificuldades acadêmicas, outras vítimas de suicídio são indivíduos com bom desempenho que possuem um temperamento ansioso e são perfeccionistas

e cometem suicídio impulsivamente após uma falha ou rejeição, real ou percebida. Os transtornos do humor (em ambos os sexos, mas principalmente no sexo feminino), os transtornos de abuso de substâncias (principalmente nos homens) e os transtornos de conduta são comumente diagnosticados na necropsia psicológica de vítimas de suicídio na adolescência. Alguns suicídios de adolescentes refletem um transtorno psicótico subjacente, com o jovem geralmente cometendo suicídio em resposta a alucinações auditivas ou delírios psicóticos.

A grande maioria dos jovens que tentam o suicídio dão alguma pista sobre sua angústia ou seus planos de cometer suicídio. A maioria mostra sinais de humor disfórico (raiva, irritabilidade, ansiedade ou depressão). Mais de 60% fazem comentários do tipo "eu queria estar morto" ou "eu não posso mais lidar com isso" nas 24 h que antecedem a morte. Em um estudo, quase 70% dos indivíduos sofreram um evento de crise, como uma perda (p. ex., rejeição de um namorado ou namorada), um fracasso ou uma detenção antes de cometer o suicídio.

Avaliação do risco de suicídio

Qualquer avaliação clínica para depressão deve incluir perguntas diretas sobre ideação suicida. Se uma criança ou um adolescente expressa um pensamento suicida, o médico deve perguntar se ele tem um plano concreto, se pretende executar tal plano e se já tentou se suicidar. Ideação suicida acompanhada de qualquer plano justifica encaminhamento imediato para uma avaliação psiquiátrica da crise. Isso geralmente pode ser realizado no departamento de emergência mais próximo.

A avaliação de risco de suicídio exige um elevado índice de suspeita e uma entrevista direta com o paciente e seus pais ou responsáveis. O maior risco de suicídio é entre rapazes brancos. Fatores de alto risco incluem tentativas de suicídio anteriores, uma nota de suicídio e um plano viável de suicídio com a disponibilidade de meios letais, exposição pessoal próxima a um suicídio, distúrbio de conduta e abuso de substâncias. Outros fatores de risco são sinais e sintomas de depressão maior ou de distimia, história familiar de suicídio, morte recente na família e visão da morte como alívio da dor na vida do paciente.

Intervenção

Ideação suicida e qualquer tentativa de suicídio deve ser considerada um assunto sério. O paciente não deve ser deixado sozinho, e o médico deverá expressar sua preocupação e transmitir o desejo de ajudar. O médico deve se reunir com o paciente e a família, tanto a sós quanto em conjunto, e ouvir com atenção seus problemas e percepções. Deve ficar claro que, com o auxílio de profissionais de saúde mental, podem ser encontradas soluções. A maioria dos pacientes que expressa ideação suicida e todos os que fizeram uma tentativa de suicídio devem ser encaminhados para avaliação psiquiátrica e possível internação. A maioria dos médicos se sente desconfortável e tem pouca experiência na avaliação do risco de suicídio. Além disso, esta avaliação frequentemente leva tempo e requer contato com múltiplos informantes. **É preferível que o médico erre por excesso de cautela, pois o encaminhamento para uma avaliação mais aprofundada sempre é apropriado quando existe preocupação sobre pensamento e comportamento suicida.**

Uma avaliação em consultório psiquiátrico ou em um serviço de emergência ajudará a determinar os níveis de risco e disposição. Se o paciente tem tendência suicida sem um plano, tem um terapeuta que pode ver no dia seguinte, é capaz de fazer um "contrato de segurança" e a família é capaz de prover supervisão e apoio, o médico que está fazendo a avaliação pode mandar o paciente e a família do consultório ou departamento de emergência para casa, sem necessidade de internação. Se parece haver a possibilidade de suicídio em função de ideação suicida com um plano, não há recursos terapêuticos disponíveis e o paciente não é capaz de cooperar com um plano para garantir a segurança; se o paciente está gravemente deprimido ou intoxicado; se a família não parece estar adequadamente interessada; ou se existem limitações práticas no fornecimento de supervisão e apoio para garantir a segurança, o indivíduo deve ser hospitalizado em uma unidade de internação psiquiátrica. **Qualquer decisão de mandar o paciente do departamento de emergência para casa sem internação só deve ser feita após consulta com um especialista em saúde mental.** A decisão deve basear-se em diminuição do risco de suicídio e de garantia de capacidade da família de cumprir o tratamento ambulatorial e prestar apoio e supervisão adequados. Armas, facas e lâminas de barbear devem ser retiradas da casa e, tanto quanto possível, o acesso a elas fora de casa deve ser impedido. Medicamentos e remédios vendidos sem receita devem ser mantidos trancados em lugar seguro, com todos os esforços para minimizar o risco de o paciente ter acesso (p. ex., chave mantida com um dos pais, ou uso de códigos de fechamento da caixa de remédios). O paciente deve ser impedido de dirigir ao menos nas primeiras 24 h para diminuir a chance de acidentes impulsivos com veículos automotores. Instruções e números de telefone para serviços de emergência devem ser dados, e a família deve estar comprometida com um plano de tratamento em saúde mental.

Esforços de prevenção do suicídio incluem maior consciência na comunidade e escolas para promover a identificação de indivíduos em situação de risco e o aumento do acesso aos serviços, incluindo linhas telefônicas e serviços de aconselhamento. Restringir o acesso dos jovens a armas de fogo também é um fator fundamental, pois elas são responsáveis por 85% das mortes por suicídio ou homicídio de jovens nos EUA.

Finalmente, o médico deve estar ciente de suas próprias reações emocionais ao lidar com suicidas adolescentes e suas famílias. Como a avaliação pode exigir tempo e energia consideráveis, o médico deve estar preparado para enfrentar seu próprio cansaço, irritação ou raiva. O médico não deve ter medo de precipitar o suicídio por conversar sobre o risco de suicídio de maneira franca e direta. Rever casos difíceis com colegas, desenvolver relações formais ou informais com psiquiatras e participar de *workshops* sobre avaliação e manejo da depressão e ideação suicida podem diminuir a ansiedade e melhorar a competência de profissionais de atenção primária.

Bursztein C, Apter A: Adolescent suicide. Curr Opin Psychiatry 2009 Jan;22(1):1–6 [PMID: 19122527].

Carballo JJ et al.: The role of the pediatrician in preventing suicide in adolescents with alcohol use disorders. Int J Adolesc Med Health 2007 Jan–Mar;19(1):61–65 [PMID: 17458325].

Dervic K, Brent DA, Oquendo MA: Completed suicide in childhood. Psychiatr Clin North Am 2008 Jun;31(2):271–291 [PMID: 18439449].

Dudley M et al.: New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: How should clinicians respond to changing evidence? Aust N Z J Psychiatry 2008 Jun;42(6):456–466 [PMID: 18465372].

Goldstein TR: Suicidality in pediatric bipolar disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009 Apr;18(2):339–352, viii [PMID: 19264267].

Kim YS, Leventhal B: Bullying and suicide. Int J Adolesc Med Health 2008 Apr–Jun;20(2):133–154 [PMID: 18714552].

Prager LM: Depression and suicide in children and adolescents. Pediatr Rev 2009 Jun;30(6):199–205; quiz 206 [PMID: 19487428].

Steele MM, Doey T: Suicidal behaviour in children and adolescents. Part 1: Etiology and risk factors. Can J Psychiatry 2007 Jun;52(6 Suppl 1):21S–33S [PMID: 17824350].

Steele MM, Doey T: Suicidal behaviour in children and adolescents. Part 2: Treatment and prevention. Can J Psychiatry 2007 Jun;52(6 Suppl 1):35S–45S [PMID: 17824351].

Wintersteen MB, Diamond GS, Fein JA: Screening for suicide risk in the pediatric emergency and acute care setting. Curr Opin Pediatr 2007 Aug;19(4):398–404 [PMID: 17630602].

TRANSTORNOS DE AJUSTAMENTO

Os estresses mais frequentes e mais preocupantes para crianças e adolescentes são discórdia conjugal, separação e divórcio, doença na família, perda de um ente querido e mudança de residência, e, para adolescentes, problemas de relacionamento entre colegas. Quando confrontados com estresse, as crianças podem experimentar muitos sintomas diferentes, incluindo alterações de humor, mudanças de comportamento, sintomas de ansiedade e queixas físicas. Os principais achados para o diagnóstico de um transtorno de ajustamento são os seguintes:

- O evento precipitante ou circunstância pode ser identificado.
- Os sintomas apareceram dentro de três meses após a ocorrência do evento estressante.
- Embora a criança experimente desconforto ou algum comprometimento funcional, a reação não é grave ou incapacitante.
- A reação não persiste mais de seis meses após o estressor ter sido finalizado.

Diagnóstico diferencial

Quando os sintomas são uma reação a um estressor identificável, mas são graves, persistentes ou incapacitantes, transtorno depressivo, de ansiedade e do comportamentos devem ser considerados.

Tratamento

A base do tratamento é a empatia genuína do médico e tranquilização dos pais e do paciente de que a alteração emocional ou de comportamento é uma consequência previsível do evento estressante. Isso valida a reação da criança e incentiva a criança a falar sobre a ocorrência de estresse e suas consequências. Os pais são encorajados a ajudar a criança com expressão verbal adequada de sentimentos, definindo limites para o comportamento que impeçam a criança de se sentir fora de controle.

Prognóstico

A duração dos sintomas das reações de ajustamento depende da gravidade do estresse, da sensibilidade pessoal da criança ao estresse e vulnerabilidade à ansiedade, depressão e outros transtornos psiquiátricos e do sistema de apoio disponível.

ESQUIZOFRENIA

A incidência da esquizofrenia é de cerca de 1 em 10.000 por ano. O início da esquizofrenia é tipicamente entre meados e final da adolescência e início dos 30 anos, sendo relativamente raro antes da puberdade. Os sintomas geralmente começam após a puberdade, mas um "surto psicótico" completo pode não ocorrer até a idade adulta jovem. O início de sintomas psicóticos na infância (antes da puberdade) devido à esquizofrenia é raro e geralmente indica uma forma mais grave do espectro dos transtornos esquizofrênicos. A esquizofrenia com início na infância é mais provável de ocorrer nos meninos.

A esquizofrenia é uma doença de base biológica com um forte componente genético. Outros transtornos psicóticos que podem ser encontrados na infância ou na adolescência incluem transtorno esquizoafetivo e psicose sem outra especificação (psicose SOE). A psicose SOE pode ser utilizada como um diagnóstico diferencial quando os sintomas psicóticos estão presentes, mas o conjunto de sintomas não é compatível com um diagnóstico de esquizofrenia.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pensamentos delirantes.
- Discurso desorganizado (divagações ou padrões ilógicos da fala).
- Comportamento desorganizado ou bizarro.
- Alucinações (auditivas, visuais, táteis, olfatórias).
- Paranoia, ideias de referência.
- Sintomas negativos (ou seja, embotamento do afeto, avolição, alogia)

Achados clínicos

Crianças e adolescentes apresentam muitos dos sintomas da esquizofrenia adulta. Alucinações ou delírios, conteúdo de pensamento bizarro e mórbido e fala desconexa e ilógica são típicos. Os indivíduos afetados tendem a refugiar-se em um mundo

interior de fantasias e depois igualar a fantasia com a realidade externa. Eles geralmente têm dificuldade com os trabalhos da escola e nas relações com os colegas. Os adolescentes podem ter um período prodrômico de depressão antes do início dos sintomas psicóticos. A maioria dos pacientes com esquizofrenia com início na infância tiveram sintomas psiquiátricos inespecíficos ou sintomas de atraso no desenvolvimento por meses ou anos antes do início dos sintomas explicitamente psicóticos.

Diagnóstico diferencial

A obtenção da história familiar de doença mental é fundamental na avaliação de crianças e adolescentes com sintomas psicóticos. Testes psicológicos muitas vezes são úteis para identificar ou descartar os processos de pensamento psicótico. Sintomas psicóticos em crianças com menos de 8 anos devem ser diferenciados de manifestações da vida de fantasias normal ou de sintomas relacionados ao abuso. Crianças com transtornos psicóticos muitas vezes têm dificuldades de aprendizagem e dificuldades de atenção, além de desorganização do pensamento, delírios e alucinações. Em adolescentes psicóticos, a mania é diferenciada por níveis elevados de energia, excitação e irritabilidade. Qualquer criança ou adolescente que apresente novos sintomas psicóticos exige uma avaliação médica que inclui exames físicos e neurológicos (incluindo ressonância magnética e eletroencefalograma), triagem de drogas e triagem metabólica para endocrinopatias, doença de Wilson e *delirium*.

Tratamento

O tratamento da esquizofrenia na infância e na adolescência se concentra em quatro áreas principais: (1) diminuir sintomas psicóticos ativos, (2) apoiar o desenvolvimento de competências sociais e cognitivas (3), reduzir o risco de recaída dos sintomas psicóticos e (4) prover apoio e educação para pais e familiares. As medicações antipsicóticas (neurolépticos) são a principal intervenção psicofarmacológica. Além disso, um foco de apoio orientado à realidade nos relacionamentos pode ajudar a reduzir alucinações, delírios e pensamentos assustadores. Uma escola especial ou um ambiente de tratamento diurno podem ser necessários, dependendo da capacidade da criança ou do adolescente de tolerar o dia escolar e as atividades em sala de aula. O apoio à família enfatiza a importância da comunicação clara e enfocada e um clima emocionalmente tranquilo na prevenção de recorrência de sintomas psicóticos explícitos.

Prognóstico

A esquizofrenia é uma doença crônica com exacerbações e remissões de sintomas psicóticos. De modo geral, acredita-se que início precoce (antes dos 13 anos), mau funcionamento pré-mórbido (estranheza ou excentricidade) e predominância de sintomas negativos (isolamento, apatia, ou afeto embotado) sobre sintomas positivos (alucinações ou paranoia) preveem deficiência mais acentuada, ao passo que idade de início mais tardia, funcionamento social e escolar normal antes do início e predominância de sintomas positivos geralmente estão associados a melhores resultados e adaptação da vida à doença.

Bhangoo RK, Carter RS: Very early interventions in psychotic disorders. Psychiatr Clin North Am 2009 Mar;32(1):81–94 [DOI: 10.1016].

Cantor-Graae E: The contribution of social factors to the development of schizophrenia: A review of recent findings. Can J Psychiatry 2007 May;52(5):277–286 [PMID: 17542378].

Kennedy E, Kumar A, Datta SS: Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18;(3):CD004027 [PMID: 17636744].

Masi G, Mucci M, Pari C: Children with schizophrenia: Clinical picture and pharmacological treatment. CNS Drugs 2006;20(10):841–866 [PMID: 16999454].

Sprong M et al.: Pathways to psychosis: A comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the "At Risk Mental State."

Schizophr Res 2008 Feb;99(1–3):38–47 [PMID: 18055179].

Thomas LE,Woods SW: The schizophrenia prodrome: A developmentally informed review and update for psychopharmacologic treatment. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2006 Jan;15(1):109–133 [PMID: 16321727].

Family resources available at: http://www.nami.org/template.cfm?section=your_local_nami

http://www.mentalhealthamerica.net/go/faqs

TRANSTORNOS DE CONDUTA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Um padrão persistente de comportamento que inclui os seguintes:
- Desafio à autoridade.
- Violação dos direitos dos outros ou das normas da sociedade.
- Comportamento agressivo frente a pessoas, animais ou propriedade.

Considerações gerais

Os transtornos de conduta afetam cerca de 9% dos homens e 2% das mulheres com menos de 18 anos. Esta é uma população muito heterogênea, e ocorre sobreposição com TDAH, abuso de substâncias, dificuldades de aprendizagem, transtornos neuropsiquiátricos, transtornos do humor e disfunção familiar. Muitas dessas pessoas vêm de lares onde violência doméstica, abuso infantil, abuso de drogas, mudança das figuras parentais e pobreza são fatores de risco ambiental. Embora a aprendizagem social explique parte desta correlação, a herdabilidade genética da conduta agressiva e dos comportamentos antissociais está sendo investigada.

Achados clínicos

A típica criança com transtorno de conduta é um garoto com uma vida familiar turbulenta e dificuldades acadêmicas. Desafio da

autoridade, brigas, birras, fugas, reprovação escolar e destruição de propriedade são sintomas comuns. Com o aumento da idade, roubos e incêndios podem ocorrer, seguidos, na adolescência, por vadiagem, vandalismo e abuso de substâncias. Promiscuidade sexual, perpetração sexual e outros comportamentos criminosos podem se desenvolver. Padrões de comportamentos hiperativos, agressivos e não cooperativos na pré-escola e início da vida escolar tendem a prever transtorno de conduta na adolescência com um alto grau de precisão, especialmente se o TDAH não for tratado. Uma história de transtorno de apego reativo é um fator de risco adicional da infância. O risco de transtorno de conduta aumenta com técnicas disciplinares parentais irregulares e severas bem como com alcoolismo e comportamento antissocial dos pais.

Diagnóstico diferencial

Jovens com transtornos de conduta, especialmente aqueles com histórias de maior violência, têm uma maior incidência de sinais e sintomas neurológicos, convulsões psicomotoras, sintomas psicóticos, transtornos de humor, TDAH e dificuldades de aprendizagem. Esforços devem ser feitos para identificar esses transtornos associados (ver Quadro 6-9), pois eles podem sugerir estratégias terapêuticas específicas. O transtorno de conduta é melhor conceituado como uma via final comum oriunda de uma variedade de condições psicossociais, genéticas, ambientais e neuropsiquiátricas subjacentes.

Tratamento

A eficácia do tratamento pode ser complicada por problemas psicossociais frequentemente encontrados nas vidas de crianças e adolescentes com transtornos de conduta, e as dificuldades relacionadas à obtenção de conformidade com as recomendações terapêuticas. Devem ser feitos esforços para estabilizar o ambiente e melhorar o funcionamento dentro de casa, especialmente no que se refere ao funcionamento e técnicas disciplinares dos pais. Identificação das dificuldades de aprendizagem e colocação em um ambiente escolar ideal também é fundamental. Quaisquer transtornos neurológicos e psiquiátricos associados devem ser abordados.

Tratamento residencial pode ser necessário para alguns indivíduos cujos sintomas não respondem às intervenções de nível inferior, ou cujo ambiente não é capaz de satisfazer suas necessidades de fiscalização e estrutura. Não é incomum que o juizado de menores seja envolvido quando os comportamentos do transtorno de conduta acarretam atividades ilegais, roubos ou assaltos.

Medicamentos como estabilizadores do humor, neurolépticos, estimulantes e antidepressivos têm sido estudados em jovens com transtornos de conduta, mas nenhum deles foi considerado consistentemente eficaz nesta população. O envolvimento precoce em programas de apadrinhamento (como o *Big Brothers Big Sisters*), escotismo e esportes de equipe, em que mentores adultos consistentes e que servem de exemplo interagem com os jovens, diminui as chances de que jovens com transtornos de conduta desenvolvam personalidade antissocial. A terapia multissistêmica está cada vez mais sendo usada como uma intervenção para jovens com transtornos de conduta e envolvimento com o sistema legal. A terapia multissistêmica intensiva é um modelo de assistência com base no lar que visa a estabilizar e melhorar o ambiente doméstico e fortalecer o sistema de apoio e as habilidades de enfrentamento do indivíduo e da família.

Prognóstico

O prognóstico se baseia na capacidade do sistema de apoio à criança de montar uma intervenção terapêutica eficaz com consistência ao longo do tempo. O prognóstico geralmente é pior para as crianças nas quais o transtorno se apresenta antes dos 10 anos, para aquelas que apresentam diversos comportamentos antissociais em múltiplos ambientes; e para aquelas que são criadas em um ambiente caracterizado por comportamento antissocial, alcoolismo ou abuso de outra substância e conflito dos pais. Quase metade dos indivíduos com diagnóstico de transtorno de conduta na infância desenvolvem transtorno de personalidade antissocial quando adultos.

1. Transtorno desafiador de oposição

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Um padrão de comportamento negativista, hostil e desafiador que dura ao menos 6 meses.
- Perde a calma, discute com adultos, desafia regras.
- Culpa os outros por seus próprios erros e mau comportamento.
- Raivoso, irascível, vingativo.
- Não satisfaz os critérios para transtorno da conduta.

O transtorno desafiador de oposição geralmente se evidencia antes dos 8 anos de idade e pode ser um antecedente para o desenvolvimento de transtorno de conduta. Os sintomas geralmente surgem primeiro em casa, mas depois se estendem às relações na escola e com os colegas. Os comportamentos de indisciplina do transtorno desafiador de oposição geralmente são menos graves do que os associados ao transtorno de conduta e não incluem ferir outras pessoas ou animais, destruição de propriedade ou furto.

O transtorno desafiador de oposição é mais comum em famílias nas quais há disfunção do cuidador e em crianças com história de várias alterações nos cuidadores; criação inconsistente, áspera ou negligente; ou discórdia conjugal grave.

As intervenções incluem uma avaliação cuidadosa da situação psicossocial e recomendações para apoiar as habilidades de criação e funcionamento ideal do cuidador. Uma avaliação de diagnósticos psiquiátricos comórbidos, como dificuldades de aprendizagem, depressão e TDAH, deve ser realizada, e as intervenções adequadas recomendadas.

2. Comportamento violento na juventude

De particular preocupação para os médicos de hoje, bem como à sociedade em geral, é o trágico aumento da violência entre

adolescentes, incluindo tiroteios em escolas. Existem fortes indícios de que triagem e iniciação de intervenções por médicos de atenção primária podem fazer uma diferença significativa no comportamento violento na juventude. Embora a previsão de comportamento violento continue sendo uma tarefa difícil e imprecisa, os médicos podem apoiar e incentivar vários esforços de prevenção importantes.

- A grande maioria do aumento da violência juvenil, incluindo suicídios e homicídios, envolve o uso de armas de fogo. Assim, a presença de armas de fogo em casa, o método de armazenamento e as medidas de segurança tomadas quando presentes e o acesso a armas de fogo fora de casa devem ser investigados regularmente com todos os adolescentes como parte de sua rotina de cuidados médicos.
- O comportamento violento está frequentemente associado a impulsos suicidas. No processo de triagem para comportamento violento, a ideação suicida não deve ser negligenciada. Em geral, o jovem suicida é um pouco mais fácil de identificar do que o jovem homicida, e em muitos casos podem ser a mesma coisa (ver a seção Suicídio em Crianças e Adolescentes anteriormente). Qualquer comentário sobre desejo de morrer ou desesperança deve ser levado a sério e motivo para buscar ajuda.
- Os pais e responsáveis devem estar cientes da frequência e do desempenho escolar da criança e de seu relacionamento com os colegas. Eles devem conhecer os amigos dos seus filhos e saber com quem eles estão saindo, onde estarão, o que vão fazer e quando vão voltar para casa. Quaisquer preocupações devem ser discutidas com o adolescente, buscando intervenções, se necessário.
- A maioria dos estudantes envolvidos em violência escolar poderia ter-se beneficiado de intervenções anteriores para resolver problemas no funcionamento social e educacional no ambiente escolar. Muitas comunidades e distritos escolares aumentaram seus esforços para identificar e realizar intervenções com alunos que professores, colegas ou pais reconhecem como portadores de dificuldades.

Barker ED, Maughan B: Differentiating early-onset persistent versus childhood-limited conduct problem youth. Am J Psychiatry 2009 Aug;166(8):900–908 [Epub 2009 Jul 1] [PMID: 19570930].

Boylan K et al.: Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007 Dec;16(8):484–494 [Epub 2007 Sep 24] [PMID: 17896121].

Dretzke J et al.: The effectiveness and cost-effectiveness of parent training/education programmes for the treatment of conduct disorder, including oppositional defiant disorder, in children.

Health Technol Assess 2005 Dec;9(50):iii, ix–x, 1–233 [PMID: 16336845].

Eyberg SM, Nelson MM, Boggs SR: Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with disruptive behavior. J Clin Child Adolesc Psychol 2008 Jan;37(1):215–237 [PMID: 18444059].

Fazel S, Doll H, Långström N:Mental disorders among adolescents in juvenile detention and correctional facilities: A systematic review and metaregression analysis of 25 surveys. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008 Sep;47(9):1010–1019 [PMID: 18664994].

Hamilton SS, Armando J: Oppositional defiant disorder. Am Fam Physician 2008 Oct 1;78(7):861–866 [PMID: 18841736].

Henggeler SW et al.: Mediators of change for multisystemic therapy with juvenile sexual offenders. J Consult Clin Psychol 2009 Jun;77(3):451–462 [PMID: 19485587].

Jensen PS: The role of psychosocial therapies in managing aggression in children and adolescents. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 4):37–42 [PMID: 18533767].

Loeber R, Burke J, Pardini DA: Perspectives on oppositional defiant disorder, conduct disorder, and psychopathic features. J Child Psychol Psychiatry 2009 Jan;50(1–2):13342 [PMID: 19220596].

Moffitt TE et al.: DSM-V conduct disorder: Research needs for an evidence base. J Child Psychol Psychiatry 2008 Jan;49(1):3–33 [PMID: 18181878].

Ogden T, Amlund Hagen K: What works for whom? Gender differences in intake characteristics and treatment outcomes following Multisystemic Therapy. J Adolesc. 2009 Jul 18 [PMID: 19619894].

Turgay A: Psychopharmacological treatment of oppositional defiant disorder. CNS Drugs 2009;23(1):1–17 [PMID: 19062772].

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

1. Rejeição escolar por ansiedade (evitar a escola)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Um padrão persistente de evitação escolar relacionado a sintomas de ansiedade.
- Sintomas somáticos nas manhãs de escola, com resolução dos sintomas quando é permitido que a criança fique em casa.
- Ausência de transtornos médicos que expliquem os sintomas.
- Altos níveis de ansiedade parental são observados.

Considerações gerais

A rejeição escolar com base na ansiedade deve ser considerada no caso de ausência da escola por mais de duas semanas sem uma explicação médica que a justifique. A rejeição escolar baseada em ansiedade é um sintoma persistente de comportamento, e não uma entidade diagnóstica. Trata-se de um padrão de ausência escolar resultante de ansiedade, que pode estar relacionado a medo de sair de casa (ansiedade de separação), medo de algum aspecto da escola, ou medo de se sentir exposto ou constrangido na escola (fobia social).

De qualquer forma, uma causa real para o medo (p. ex., um professor intimidante ou um valentão no pátio da escola) deve ser descartada. Na maioria dos casos, a rejeição da escola com base na ansiedade está relacionada à ansiedade de separação inadequada. A incidência entre os sexos é quase igual, e há picos de

incidência nas idades de 6-7 anos, novamente entre 10 e 11 anos e no início da adolescência.

Achados clínicos

Nos anos da pré-adolescência, a rejeição à escola muitas vezes começa após algum estresse precipitante na família. A ansiedade da criança, então, se manifesta tanto como sintomas somáticos quanto em deslocamento da ansiedade para algum aspecto do ambiente escolar. As manifestações somáticas de ansiedade incluem tonturas, náuseas e desconforto gástrico. Caracteristicamente, os sintomas se agravam com a aproximação da hora de sair para a escola e então diminuem se a criança for autorizada a permanecer em casa durante o dia. Em crianças mais velhas, o início é mais insidioso e, muitas vezes, associado a fobia social e depressão. A incidência de transtornos de ansiedade e de humor é maior nestas famílias.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da evasão escolar é apresentado no Quadro 6-10. Transtornos clínicos que possam estar causando os sintomas somáticos devem ser descartados. As crianças com transtornos de aprendizagem podem querer ficar em casa para evitar o sentimento de fracasso que experimentam na escola. As crianças também podem ter episódios transitórios de querer ficar em casa durante os períodos de estresse ou perda familiar significativa. O início da evasão escolar na adolescência média ou tardia pode estar relacionado ao aparecimento de esquizofrenia. As crianças que estão evitando a escola por motivos relacionados ao transtorno desafiador de oposição ou transtorno de conduta podem ser diferenciadas em função de sua inconformidade crônica com a autoridade adulta e de sua preferência por estar com seus pares do que em casa.

Quadro 6-10 Diagnóstico diferencial da evasão escolar[a]

I. Rejeição emocional ou com base na ansiedade[b]
- A. Transtorno de ansiedade de separação (50-80% das crianças com rejeição escolar)
- B. Transtorno de ansiedade generalizada
- C. Transtorno do humor ou depressivo (com ou sem ansiedade associada)
- D. Fobia social
- E. Fobia específica
- F. Transtorno do pânico
- G. Psicose

II. Transtornos do comportamento de cábula[c]
- A. Transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta
- B. Transtornos de abuso de substâncias

III. Rejeição à escola em situações específicas
- A. Deficiência de aprendizagem, sem solução ou não detectada
- B. *Bullying* ou ameaça de gangues
- C. Professor psicologicamente abusivo
- D. Evasão sancionada pela família
  1. Pela companhia
  2. Para cuidar da criança
  3. Para cuidar do genitor (inversão de papéis)
  4. Para complementar a renda familiar
- E. Evasão sancionada por razões socioculturais (a escola não é valorizada)
- F. Preocupações de gênero

IV. Condição clínica não diagnosticada (incluindo gravidez)

[a]Ausência de mais de duas semanas sem explicação médica.
[b]Criança subjetivamente angustiada que geralmente fica em casa.
[c]Não angustiada e ausente de casa.

Complicações

Quanto mais tempo uma criança permanece fora da escola, mais difícil é voltar e mais tensas tornam-se as relações entre pais e filhos. Muitos pais de crianças que rejeitam a escola sentem-se tiranizados por seu filho desafiante e apegado. As crianças geralmente se sentem acusadas de "inventar" seus sintomas, levando a um maior antagonismo entre a criança, os pais e os encarregados da educação médica.

Tratamento

Uma vez que os diagnósticos de comorbidade e situações relacionadas à evasão ou rejeição escolar tenham sido identificados e intervenções iniciadas (ou seja, avaliação educacional caso haja suspeita de dificuldades de aprendizagem, medicação para a depressão ou ansiedade, se necessário, ou resolução de problemas em casa), o objetivo do tratamento é ajudar a criança a enfrentar e superar a ansiedade voltando para a escola. Isso requer uma forte aliança entre os pais e o profissional de saúde. Os pais devem entender que nenhum transtorno clínico subjacente existe, que os sintomas da criança são uma manifestação de ansiedade e que o problema básico é a ansiedade que deve ser enfrentada para ser superada. Os pais devem ser lembrados de que ser bons pais, neste caso, significa ajudar uma criança a lidar com uma experiência angustiante. As crianças devem ter a certeza de que seus sintomas são causados por preocupação e que eles serão superados no retorno à escola.

Um plano para que a criança volte para a escola é então desenvolvido com os pais e o pessoal da escola. A firme insistência no cumprimento integral desse plano é essencial. A criança é levada para a escola por alguém que provavelmente não irá desistir, como o pai ou um irmão mais velho. Se os sintomas se desenvolvem na escola, a criança deve ser atendida pela enfermeira da escola e depois retornar para a aula após um breve descanso. Os pais devem ter certeza de que a equipe da escola lidará com a situação e que o pessoal da escola pode contatar um profissional de atenção primária se surgir alguma dúvida.

Se essas intervenções não forem eficazes, o aumento da participação de um terapeuta e a consideração de um programa de tratamento diurno podem ser necessárias. Para crianças com sintomas de separação persistentes que não melhoram com as intervenções comportamentais, medicamentos como os ISRS devem ser considerados. Diagnósticos comórbidos de transtorno do pânico, de ansiedade generalizada ou depressão devem ser rastreados, e se identificados, tratados adequadamente.

Prognóstico

A grande maioria dos pré-adolescentes melhora significativamente com as intervenções comportamentais e volta para a escola. O prognóstico é agravado pela quantidade de tempo que a criança permanece fora da escola. Os resultados a longo prazo são influenciados por diagnósticos de comorbidade e resposta a intervenções comportamentais ou medicamentosas. Uma história de rejeição escolar é mais comum em adultos com transtornos de ansiedade e de pânico e agorafobia do que na população geral.

Bailey KA et al.: Brief measures to screen for social phobia in primary care pediatrics. J Pediatr Psychol 2006 Jun;31(5):512–521 [PMID: 16034004].

Bowen R et al.: Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. Psychiatry Res 2008 Jan 15;157(1–3):201–209 [Epub 2007 Nov 19] [PMID: 18023880].

Chavira DA et al.: Child anxiety in primary care: Prevalent but untreated. Depress Anxiety. 2004;20(4):155–164 [PMID: 15643639].

Gardner W et al.: Comparison of the PSC-17 and alternative mental health screens in an at-risk primary care sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 May;46(5):611–618 [PMID: 17450052].

Khalid-Khan S et al.: Social anxiety disorder in children and adolescents: Epidemiology, diagnosis, and treatment. Paediatr Drugs 2007;9(4):227–237 [PMID: 17705562].

Sakolsky D, Birmaher B: Pediatric anxiety disorders: Management in primary care. Curr Opin Pediatr 2008 Oct;20(5):538–543 [PMID: 18781116].

Wren FJ, Bridge JA, Birmaher B: Screening for childhood anxiety symptoms in primary care: Integrating child and parent reports. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004 Nov;43(11):1364–1371 [PMID: 15502595]

2. Transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico

A ansiedade pode se manifestar direta ou indiretamente, como mostra o Quadro 6-11. As características dos transtornos de ansiedade na infância estão listadas no Quadro 6-12. Estudos de base comunitária de crianças em idade escolar e adolescentes sugerem que cerca de 10% das crianças têm algum tipo de transtorno de ansiedade. O diagnóstico diferencial de sintomas de ansiedade é apresentado no Quadro 6-13.

A avaliação dos sintomas de ansiedade em crianças deve considerar a idade da criança, os medos que normalmente se pode esperar nessa idade, a forma dos sintomas e sua duração e o grau em que eles interferem na vida da criança. A família e o ambiente escolar devem ser avaliados quanto a estressores potenciais, discórdia conjugal, violência familiar, métodos disciplinares rudes ou inadequados, abuso sexual, negligência e superestimulação emocional. A experiência de ansiedade na criança e sua relação com eventos de vida deve ser explorada, e terapia para incorporar técnicas cognitivas e comportamentais específicas para diminuir a ansiedade deve ser recomendada. Finalmente, quando ataques de pânico ou sintomas de ansiedade não respondem às intervenções cognitivas, comportamentais e ambientais e afetam significativamente o funcionamento da vida, agentes psicofarmacológicos podem ser úteis. Os ISRS podem ser eficazes em um amplo espectro de sintomas de ansiedade.

Quadro 6-11 Sinais e sintomas de ansiedade em crianças

Psicológicos
- Medos e preocupações
- Maior dependência da casa e dos pais
- Prevenção de estímulos produtores de ansiedade
- Diminuição do desempenho escolar
- Maior autodúvida e irritabilidade
- Temas assustadores no brincar e na fantasia

Psicomotores
- Agitação motora e hiperatividade
- Distúrbios do sono
- Diminuição da concentração
- Comportamentos ritualísticos (p. ex., lavagem, contagem)

Psicofisiológicos
- Hiperatividade autonômica
- Tonturas e vertigens
- Palpitações
- Falta de ar
- Rubor, sudorese, boca seca
- Náuseas e vômitos
- Pânico
- Dores de cabeça e de barriga

Quadro 6-12 Transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes

Transtorno	Principais manifestações clínicas
Transtorno de ansiedade generalizada	Preocupação intensa, desproporcional ou irracional, muitas vezes em relação a eventos futuros
Transtorno do pânico	Medo intenso, sem motivo, com hiperatividade simpática e, muitas vezes, palpitações ou hiperventilação
Transtorno de estresse pós-traumático	Medo de reincidência de uma experiência traumática intensa provocadora de ansiedade, causando hiperativação simpática, esquiva de lembranças e re-experimentação de aspectos do evento traumático
Transtorno de ansiedade de separação	Desejo inadequado de manter proximidade com os cuidadores; preocupação mórbida com ameaças à integridade da família ou à integridade própria na separação; saudade intensa de casa
Fobia social	Timidez ou autoconsciência dolorosa: medo de humilhação com exame público
Fobia específica	Prevenção de estímulos temidos específicos

Quadro 6-13 Diagnóstico diferencial de sintomas de ansiedade

I. Ansiedade do desenvolvimento normal
- A. Ansiedade ante estranhos (5 meses-2,5 anos, com um pico entre 6-12 meses)
- B. Ansiedade de separação (7 meses-4 anos, com um pico entre 18 e 36 meses)
- C. A criança está com medo ou até mesmo com fobia do escuro e de monstros (3-6 anos)

II. Ansiedade "apropriada"
- A. Antecipar uma experiência dolorosa ou assustadora
- B. Evitar um lembrete de uma experiência dolorosa ou assustadora
- C. Abuso infantil

III. Transtorno de ansiedade (ver Quadro 6-12), com ou sem outros transtornos psiquiátricos comórbidos

IV. Abuso de substância

V. Medicamentos e drogas recreativas
- A. Cafeinismo (incluindo refrigerantes e chocolate)
- B. Agentes simpatomiméticos
- C. Reações adversas idiossincráticas

VI. Estados hipermetabólicos ou hiperativação
- A. Hipertireoidismo
- B. Feocromocitoma
- C. Anemia
- D. Hipoglicemia
- E. Hipoxemia

VII. Anormalidade cardíaca
- A. Disritmia
- B. Estado de alto débito cardíaco
- C. Prolapso da valva mitral

Prognóstico

Existe uma continuidade entre níveis elevados de ansiedade na infância e transtornos de ansiedade na idade adulta. Assim, os distúrbios de ansiedade são propensos a ser condições permanentes, mas com intervenções eficazes, as pessoas podem minimizar sua influência no funcionamento geral da vida.

Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN: Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Feb;46(2):224–232 [PMID: 17242626].

Ipser JC et al.: Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2009 Jul 8;(3):CD005170 [PMID: 19588367].

Keeton CP, Kolos AC,Walkup JT: Pediatric generalized anxiety disorder: Epidemiology, diagnosis, and management. Paediatr Drugs 2009;11(3):171–183 [PMID: 19445546].

Lavigne JV et al.: The prevalence of ADHD, ODD, depression, and anxiety in a community sample of 4-year-olds. J Clin Child Adolesc Psychol 2009 May;38(3):315–328 [PMID: 19437293].

Manassis K: Silent suffering: Understanding and treating children with selective mutism. Expert Rev Neurother 2009 Feb; 9(2):235–243 [PMID: 19210197].

Roy AK et al.; The CAMS Team: Attention bias toward threat in pediatric anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008 Aug 8;47(10):1189–1196 [PMID: 18698266].

Rynn MA et al.: Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: Two placebo-controlled trials. Am J Psychiatry 2007 Feb;164(2):290–300 [PMID: 17267793].

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pensamentos obsessivos recorrentes, impulsos ou imagens que não são apenas preocupações excessivas sobre problemas da vida real.
- Obsessões e compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo e interferem nas rotinas normais.
- Comportamentos compulsivos ou atos mentais repetitivos são realizados para evitar ou reduzir angústia oriunda de pensamentos obsessivos.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno de ansiedade que muitas vezes começa na infância, mas pode não ser diagnosticado antes da adolescência ou da idade adulta jovem. As características essenciais do TOC são as obsessões ou compulsões recorrentes, que são graves o suficiente para consumirem tempo ou causarem acentuado sofrimento e comprometimento funcional. Obsessões são ideias, pensamentos ou impulsos persistentes que são intrusivos e muitas vezes inadequados. As crianças podem ter obsessões de contaminação ou de limpeza; ordenação e comportamentos compulsivos se seguirão, como lavar as mãos, contar ou ordenar objetos com grande frequência. O objetivo do comportamento compulsivo para o indivíduo com TOC é reduzir a ansiedade e a angústia. Pode haver fuga significativa de situações devido a pensamentos obsessivos ou temores de contaminação. O TOC está frequentemente associado ao transtorno depressivo maior. O TOC é uma doença de base biológica que tem um forte componente genético/familiar. Doenças autoimunes pediátricas associadas aos estreptococos do grupo B também têm sido implicadas no desenvolvimento do TOC para algumas crianças. A prevalência do TOC é estimada em cerca de 2%, e as taxas são iguais entre os sexos.

Considera-se que a tricotilomania, ainda que tecnicamente classificada como um transtorno de impulso, também está relacionada ao TOC. Ela envolve a prática de arrancar o cabelo repetidamente, muitas vezes a ponto de criar áreas de calvície, podendo também envolver a extração dos cílios, das sobrancelhas e dos pelos de qualquer parte do corpo. A tricotilomania deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com alopecia. O tratamento geralmente inclui os mesmos medicamentos utilizados no tratamento do TOC e terapia de comportamento para diminuir a extração do cabelo e restaurar o funcionamento social normal.

Tratamento

O melhor tratamento para TOC é uma combinação de terapia cognitivo-comportamental específica para TOC e medicamentos

nos casos mais graves. ISRS são eficazes na diminuição dos sintomas do TOC. Fluvoxamina e sertralina foram aprovadas pelo FDA para o tratamento do TOC pediátrico. O antidepressivo tricíclico (ATC) clomipramina foi aprovado pelo FDA para o tratamento de TOC em adultos.

Prognóstico

Embora o TOC geralmente seja uma condição permanente, a maioria dos indivíduos pode alcançar remissão significativa dos sintomas com a combinação de terapia cognitivo-comportamental e medicações. Uma minoria de indivíduos com TOC fica completamente incapacitada por seus sintomas.

Gilbert AR, Maalouf FT: Pediatric obsessive-compulsive disorder: Management priorities in primary care. Curr Opin Pediatr 2008 Oct;20(5):544–550 [PMID: 18781117].

Reinblatt SP,Walkup JT: Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2005 Oct;14(4):877–908 [PMID: 16171707].

Seidel L, Walkup JT: Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of the pediatric non-obsessive-compulsive disorder anxiety disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006 Feb–Apr;16(1–2):171–179 [PMID: 16553537].

Stafford B, Troha C, Gueldner BA: Intermittent abdominal pain in a 6-year-old child: The psycho-social-cultural evaluation. Curr Opin Pediatr 2009 Oct;21(5):675–677 [PMID: 19521239].

Storch EA et al.: Family-based cognitive-behavioral therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: Comparison of intensive and weekly approaches. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Apr;46(4):469–478 [PMID: 17420681].

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sinais e sintomas de hiperatividade autonômica, como assustar-se facilmente, aumento da frequência cardíaca e hipervigilância.
- Comportamentos evitantes e entorpecimento da responsividade.
- *Flashbacks* de um evento traumático, como pesadelos e pensamentos intrusivos.
- Ocorre após eventos traumáticos, como exposição à violência, abuso físico ou sexual, desastres naturais, acidentes de carro, mordidas de cão e tragédias pessoais inesperadas.

Considerações gerais

Fatores que predispõem ao desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) incluem proximidade com o evento ou perda traumática, história de exposição a traumas, depressão ou transtorno de ansiedade preexistente e falta de um sistema de apoio adequado. O TEPT pode se desenvolver em resposta a catástrofes naturais, terrorismo, acidentes com veículos automotores e ferimentos significativos, além de abuso físico, sexual e emocional. Desastres naturais, como furacões, incêndios, inundações e terremotos, por exemplo, podem criar situações em que um grande número de pessoas afetadas estão em maior risco para TEPT. Os indivíduos que têm uma história prévia de trauma ou uma situação de instabilidade social estão em maior risco de TEPT.

Como há muito era esperado, atualmente está se dando atenção aos efeitos substanciais da violência familiar e da comunidade no desenvolvimento psicológico de crianças e adolescentes. Crianças maltratadas são mais propensas a desenvolver TEPT e sofrer um amplo leque de sintomas e ter seu funcionamento prejudicado. Até 25% dos jovens expostos à violência desenvolvem sintomas do TEPT.

A maior preocupação com o terrorismo nos EUA criou uma maior conscientização do TEPT e intervenções baseadas na comunidade para diminuir o risco de TEPT. Estudos após os ataques terroristas de 11 setembro de 2001 e o bombardeio em Oklahoma City relataram que até 40% das crianças e adolescentes apresentaram sintomas de TEPT. Estudos após o furacão Katrina também identificaram taxas de TEPT de até 60% em crianças pequenas após o desastre.

Achados clínicos

Crianças e adolescentes com TEPT mostram evidências persistentes de medo e ansiedade e são hipervigilantes à possibilidade de repetição. Podem regredir no desenvolvimento e experimentam medos de estranhos, do escuro e de ficarem sozinhas, evitando lembranças do evento traumático. As crianças também revivem com frequência elementos dos eventos em pesadelos e *flashbacks*. Em seu jogo simbólico, pode-se, muitas vezes, notar uma repetição monótona de algum aspecto do evento traumático. Crianças com história de experiências traumáticas ou negligência na primeira ou na segunda infância tendem a apresentar sinais de transtorno de apego reativo e têm dificuldade para formar relacionamentos com os cuidadores.

Tratamento

A base do tratamento para TEPT é a educação da criança e da família a respeito da natureza do transtorno, para que as reações emocionais e comportamentos regressivos da criança não sejam equivocadamente vistos como desvairados ou manipuladores. Apoio, tranquilização e repetidas explicações e compreensão são necessários. É fundamental que a criança esteja vivendo em um ambiente seguro, e, se os cuidadores forem abusivos, essas preocupações devem ser comunicadas aos serviços sociais. Devem ser feitos esforços para estabelecer ou manter as rotinas diárias, tanto quanto possível, especialmente depois de um trauma ou catástrofe que interfere no ambiente familiar. No caso da cobertura da mídia de um desastre ou evento, a exposição das crianças deve ser evitada ou limitada. Intervenções para manter a segurança da criança são imperativas. Psicoterapia individual e familiar são características centrais das intervenções terapêuticas. Medos específicos geralmente diminuem com o tempo, e dessensibilização comportamental pode ajudar. A terapia cognitivo-comportamental

é considerada o tratamento de primeira linha para TEPT, e há algumas evidências preliminares de que a dessensibilização e o reprocessamento dos movimentos oculares (EMDR) também podem ser úteis.

Um relacionamento de apoio com um adulto cuidador é essencial. Frequentemente os cuidadores também têm TEPT e precisam ser encaminhados para tratamento, para que também possam ajudar na recuperação de seu filho.

Em crianças com sintomas mais graves e persistentes, a avaliação para tratamento com medicação é indicada. A sertralina tem aprovação para o tratamento do TEPT em adultos.

Os sintomas-alvo (p. ex., ansiedade, depressão, pesadelos e agressão) devem ser claramente identificados, e ensaios, com medicação apropriada, iniciados com acompanhamento atento. Alguns dos medicamentos usados para tratar crianças com TEPT incluem clonidina ou guanfacina (Tenex), estabilizadores do humor, antidepressivos e neurolépticos. Crianças que viveram por um tempo prolongado em ambientes abusivos ou que tenham sido expostas a múltiplos traumas são mais propensas a necessitar de tratamento medicamentoso. A terapia ocupacional para integração sensorial pode também ser eficaz na redução da reatividade aos estímulos e ajudar a criança e os cuidadores a desenvolver e aplicar técnicas de autotranquilização. Os indivíduos que sofreram um único episódio traumático, em geral, beneficiam-se significativamente com psicoterapia e podem necessitar de tratamento medicamentoso limitado para tratar os sintomas de ansiedade, pesadelos e distúrbios do sono.

Prognóstico

Em investigações de acompanhamento de 4 ou 5 anos, muitas crianças que passaram por uma experiência de vida traumática continuam tendo memórias vívidas e assustadoras, sonhos e uma visão pessimista do futuro. Os efeitos de experiências traumáticas podem ser de grande alcance. A capacidade dos cuidadores de oferecer um ambiente seguro, solidário, estável e empático melhora o prognóstico para os indivíduos com TEPT. O acesso oportuno à terapia e o uso de terapia ao longo do tempo para resolver os sintomas também melhoram o prognóstico. Crescem as evidências de apoio a uma ligação entre vitimização na infância e personalidade instável e transtornos do humor na vida adulta.

Banh MK et al.: Physician-reported practice of managing childhood posttraumatic stress in pediatric primary care. Gen Hosp Psychiatry 2008 Nov–Dec;30(6):536–545 [PMID: 19061680].

Cohen JA, Kelleher KJ, Mannarino AP: Identifying, treating, and referring traumatized children: The role of pediatric providers. Arch Pediatr Adolesc Med 2008 May;162(5):447–452 [PMID: 18458191].

Cohen JA, Scheeringa MS: Post-traumatic stress disorder diagnosis in children: Challenges and promises. Dialogues Clin Neurosci 2009;11(1):91–99 [PMID: 19432391].

Scheeringa MS, Zeanah CH: Reconsideration of harm's way: Onsets and comorbidity patterns of disorders in preschool children and their caregivers following Hurricane Katrina. J Clin Child Adolesc Psychol 2008 Jul;37(3):508–518 [PMID: 18645742].

National Child Traumatic Stress Network. Multiple invaluable resources available at: http://www.nctsn.org

TRANSTORNOS SOMATOFORMES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- sintoma que sugere disfunção física.
- Ausência de distúrbio que explique o sintoma.
- Sintomas que causem sofrimento, disfunção ou ambos.
- Sintomas criados ou mantidos involuntariamente, como na simulação de doenças.

Achados clínicos

A hipocondria, a somatização e os transtornos de conversão envolvem uma ênfase excessiva e preocupação doentia com experiências e sintomas somáticos. Os transtornos somatoformes são definidos pela presença de doença ou deficiência física para as quais nenhuma causa orgânica pode ser identificada, embora nem o paciente nem o cuidador estejam conscientemente fabricando os sintomas. A categoria inclui transtorno dismórfico corporal, transtorno de conversão, hipocondria, transtorno de somatização e transtorno de dor somatoforme (Quadro 6-14).

Os sintomas conversivos ocorrem mais frequentemente em crianças em idade escolar e adolescentes. A incidência exata é desconhecida, mas, na prática pediátrica, é mais provável que eles sejam encarados mais como sintomas transitórios do que como doenças crônicas que exigem ajuda de profissionais de saúde mental. Considera-se que um sintoma de conversão é uma expressão de conflito psicológico subjacente. O sintoma específico pode ser simbolicamente determinado pelo conflito subjacente; o sintoma pode resolver o dilema criado pelo desejo ou medo subjacente (p. ex., uma criança aparentemente paralisada

Quadro 6-14 Transtornos somatoformes em crianças e adolescentes

Transtorno	Principais manifestações clínicas
Transtorno dismórfico corporal	Preocupação com um imaginário defeito na aparência pessoal
Transtorno de conversão	Sintomas se iniciam após evento psicologicamente estressante; sintomas expressam sentimentos inconscientes e resultam em ganho secundário
Hipocondria	Preocupação com o receio de que os sintomas físicos manifestem condição não reconhecida e ameaçadora; garantia médica não proporciona alívio da preocupação
Transtorno de somatização	Preocupação duradoura com vários sintomas somáticos
Transtorno de dor somatoforme	Preocupação com dor que resulta em sofrimento ou prejuízo além do que seria esperado a partir de achados físicos

não precisa ter medo de expressar sua raiva subjacente ou seus impulsos retaliativos agressivos). Embora as crianças possam apresentar uma variedade de sintomas, os mais comuns incluem queixas gastrintestinais e neurológicas. As crianças com transtornos de conversão podem mostrar-se surpreendentemente despreocupadas em relação à importante incapacidade decorrente de seus sintomas. Os sintomas incluem fenômenos sensoriais incomuns, paralisia, vômitos, dor abdominal, cefaleia intratável e transtornos do movimento ou do tipo convulsivo.

No caso clássico de transtorno de conversão, os sintomas e achados ao exame não são compatíveis com as manifestações clínicas de qualquer processo de doença orgânica. Os sintomas físicos geralmente se iniciam no contexto de uma família que está sofrendo algum estresse, como uma doença grave, morte ou discórdia na família. Em uma análise mais aprofundada, os sintomas da criança se assemelham a sintomas presentes em outros membros da família. As crianças com transtorno de conversão podem ter algum ganho secundário associado aos sintomas. Vários estudos apontam para uma maior associação do transtorno de conversão a superestimulação sexual ou abuso sexual. Tal como acontece com outros problemas emocionais e comportamentais, os profissionais de saúde devem sempre fazer triagem para abuso físico e sexual.

Diagnóstico diferencial

Às vezes, não é possível descartar doença orgânica como a fonte dos sintomas. O acompanhamento médico é necessário para monitorar as mudanças nos sintomas e a resposta às intervenções recomendadas.

Os sintomas somáticos com frequência estão associados a transtornos ansiosos e depressivos (ver Quadros 6-7 e 6-11). Ocasionalmente, as crianças psicóticas têm preocupações somáticas e até delírios somáticos.

Tratamento e prognóstico

Na maioria dos casos, os sintomas de conversão se resolvem rapidamente quando a criança e a família estão convencidas de que o sintoma é uma forma de reagir ao estresse. A criança é incentivada a continuar com as atividades diárias normais, sabendo que o sintoma vai diminuir quando o estresse estiver resolvido. O tratamento dos transtornos de conversão inclui o reconhecimento do sintoma, em vez de dizer à criança que o sintoma não tem justificativa médica e responder com intervenções não invasivas, como fisioterapia, e continuar incentivando a normalização dos sintomas. Se o sintoma não se resolver com a tranquilização, uma investigação mais aprofundada por um profissional de saúde mental é indicada. Diagnósticos comórbidos, como depressão e transtornos de ansiedade, devem ser abordados, e o tratamento com agentes psicofarmacológicos pode ser útil.

Os pacientes com transtornos somatoformes são muitas vezes resistentes a tratamento de saúde mental, em parte por temerem que qualquer relaxamento de sua vigilância irá colocá-los em maior risco de sucumbir a uma doença médica. A interconsulta psiquiátrica é frequentemente útil, e, para pacientes com incapacitação grave, o encaminhamento a uma consulta psiquiátrica é sempre indicado.

O transtorno somatoforme não está associado ao aumento da morbidade e mortalidade associada a outros transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor ou doença psicótica. Os pacientes somatoformes são melhor tratados com consultas médicas regulares, curtas, para tratar das queixas. Dessa forma, eles não precisam precipitar situações de emergência que exijam assistência médica. Evite procedimentos invasivos, a menos que claramente indicados, e ofereça preocupação sincera e tranquilização. Evite dizer ao paciente que "está tudo em sua cabeça" e não abandone nem evite o paciente, pois pacientes somatoformes estão em maior risco de procurar múltiplos profissionais de saúde alternativos e tratamentos possivelmente desnecessários.

Campo JV et al.: Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain. Arch Pediatr Adolesc Med 2007 Feb;161(2):131–137 [PMID: 17283297].

Ginsburg GS, Riddle MA, Davies M: Somatic symptoms in children and adolescents with anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 Oct;45(10):1179–1187 [PMID: 17003663].

Goldbeck L, Bundschuh S: Illness perception in pediatric somatization and asthma: Complaints and health locus of control beliefs. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2007 Jul 16;1(1):5 [PMID: 17678524].

Kozlowska K et al.: A conceptual model and practice framework for managing chronic pain in children and adolescents. Harv Rev Psychiatry 2008;16(2):136–150 [PMID: 18415885].

Kozlowska K et al.: Conversion disorder in Australian pediatric practice. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Jan;46(1): 68–75 [PMID: 17195731].

Masia WC et al.: CBT for anxiety and associated somatic complaints in pediatric medical settings: An open pilot study. J Clin Psychol Med Settings 2009 Jun;16(2):169–177 [PMID: 19152057].

Mulvaney S et al.: Trajectories of symptoms and impairment for pediatric patients with functional abdominal pain: A 5-year longitudinal study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 Jun;45(6):737–744 [PMID: 16721324].

Plioplys S et al.: Multidisciplinary management of pediatric nonepileptic seizures. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Nov; 46(11):1491–1495 [PMID: 18049299].

Seshia SS, Phillips DF, von Baeyer CL: Childhood chronic daily headache: A biopsychosocial perspective. Dev Med Child Neurol 2008 Jul;50(7):541–545 [PMID: 18611206].

Walker LS et al.: Appraisal and coping with daily stressors by pediatric patients with chronic abdominal pain. J Pediatr Psychol 2007 Mar;32(2):206–216 [PMID: 16717138].

OUTRAS CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Diversas condições psiquiátricas são discutidas em outras partes deste volume. Consulte os seguintes capítulos para discussão detalhada:

- Transtorno de deficit de atenção/hiperatividade (TDAH): ver Capítulo 2.
- Autismo e distúrbios globais do desenvolvimento: ver Capítulo 2.
- Enurese e encoprese: ver Capítulo 2.
- Transtornos alimentares: ver Capítulo 5.
- Deficiência intelectual/retardo mental: ver Capítulo 2.
- Abuso de substâncias: ver Capítulo 4.
- Transtornos do sono: ver Capítulo 2.
- Síndrome de Tourette: ver Capítulo 23.

VISÃO GERAL DA PSICOFARMACOLOGIA PEDIÁTRICA

A psicofarmacologia pediátrica aperfeiçoou-se significativamente na última década; com o crescente estudo do efeito dos medicamentos psicoativos sobre a doença mental na infância e adolescência. Embora relativamente poucos medicamentos tenham sido aprovados para uso em crianças, muitos dos agentes psicofarmacológicos utilizados em adultos também são utilizados em crianças e adolescentes.

Como acontece com qualquer medicamento, os riscos e os benefícios de administrar medicamentos psicoativos deve ser discutido com os pais ou o responsável e com a criança ou adolescente, de uma forma que seja adequada para sua idade. A recomendação de medicação se justifica se os sintomas observados e relatados pela criança ou pela família estão associados a um diagnóstico psiquiátrico que sabidamente responde a um determinado medicamento ou classe de medicamentos. A recomendação de medicação é mais provável se o transtorno está interferindo no desenvolvimento psicossocial, nas relações interpessoais, no funcionamento diário ou na percepção de bem-estar pessoal do paciente, e se existe um significativo potencial de benefício com a medicação e risco relativamente baixo de dano. O consentimento informado deve ser dado pelo pai ou responsável e registrado na ficha do paciente. A recomendação e os sintomas-alvo da medicação devem ser discutidos com as crianças e adolescentes, e os adolescentes também devem fornecer consentimento informado para o tratamento. Em alguns Estados, adolescentes de 15 anos de idade ou mais devem fornecer consentimento informado. Este inclui uma discussão sobre diagnóstico, sintomas-alvo, possíveis efeitos colaterais comuns, eventuais efeitos colaterais que devem ser monitorados atentamente, benefícios potenciais associados à medicação e documentação do consentimento informado no prontuário. Agentes psicofarmacológicos raramente são o único tratamento para um transtorno psiquiátrico. Eles são mais usados em combinação com outras intervenções, como terapia individual, psicoterapia de família e outras intervenções psicossociais, incluindo avaliação do funcionamento na escola e necessidades especiais.

Ao considerar o uso de medicamentos psicoativos, os sintomas-alvo específicos do medicamento devem ser identificados e acompanhados para avaliar a eficácia do tratamento. Esses sintomas também devem ser medidos por escalas de classificação de autoavaliação (família, criança, ou ambos) ou escalas aplicadas por clínicos. Ao iniciar o tratamento, deve-se usar doses baixas e aumentá-las lentamente (em doses divididas, se indicado), monitorando os efeitos colaterais juntamente com os efeitos terapêuticos. Quando uma medicação é interrompida, ela geralmente deve ser reduzida ao longo de 2-4 semanas, para minimizar os efeitos da retirada. Quando existem múltiplas escolhas, deve-se selecionar um medicamento que tenha sido aprovado pelo FDA para uso pediátrico (Quadro 6-15), ou que tenha sido estudado para a indicação específica para a qual ele está sendo prescrito, de preferência na faixa etária do paciente. O perfil de efeitos colaterais de cada opção deve ser cuidadosamente considerado, selecionando a medicação com o menor número de riscos e efeitos colaterais graves. O politratamento deve ser evitado, escolhendo um fármaco que possa diminuir a maioria ou todos os sintomas-alvo antes de considerar a administração simultânea de dois ou mais agentes. Orientações gerais sobre o nível de conforto dos médicos pediatras para instituir e gerenciar classes de medicamentos psicotrópicos são delineadas no Quadro 6-16.

O texto a seguir apresenta as principais classes de agentes psicofarmacológicos com indicações clínicas em psiquiatria de crianças e adolescentes. Os medicamentos mais comumente prescritos de cada classe são revistos com relação às indicações, às contraindicações relativas, aos procedimentos de triagem médica inicial (além de um exame pediátrico geral), à posologia, aos efeitos adversos, às interações medicamentosas e às recomendações para acompanhamento médico. Este pretende ser um guia de referência breve, e o médico deve consultar um livro de referência em psicofarmacologia da criança e do adolescente para obter informações adicionais sobre medicações específicas.

Quadro 6-15 Medicamentos psicoativos aprovados pelo FDA para uso em crianças e adolescentes[a]

Medicamento	Indicação	Idade para a qual foi aprovado (anos)
Sais de anfetamina mistos (Adderall)	TDAH	3 ou mais
Dextroanfetamina (Dexedrine, Dextrostat)	TDAH	3 ou mais
Metilfenidato (Concerta, Ritalina, outros)	TDAH	6 ou mais
Clomipramina (Anafranil)	TOC	10 ou mais
Fluvoxamina (Luvox)	TOC	8 ou mais
Sertralina (Zoloft)	TOC	6 ou mais
Risperidona (Risperdal)	Agressividade e autismo Esquizofrenia e mania	5 ou mais 10 ou mais
Pimozida (Orap)[b]	Síndrome de Tourette	12 ou mais
Lítio (Eskalith, Lithobid, Lithotabs)	Transtorno bipolar	12 ou mais
Fluoxetina (Prozac)	Depressão TOC	12 ou mais 6 ou mais
Escitalopram (Lexapro)	Depressão	12 ou mais
Imipramina (Norpramin)	Enurese	6 ou mais

[a]Haloperidol e clorpromazina têm indicação para uso em transtornos psicóticos. Contudo, seu uso em crianças não é atualmente recomendado.
[b]O uso de pimozida no tratamento de distúrbios do movimento é discutido no Capítulo 23.
TDAH, transtorno do deficit de atenção/hiperatividade; FDA, Administração de Medicações e Alimentos; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo.

Quadro 6-16 Diretrizes para manejo de medicações psiquiátricas pelo pediatra

Medicamento ou classe	Conforto para iniciar	Conforto para manejar
Estimulantes	+++	+++
α-agonistas	++	+++
Antidepressivos	+	++
Antipsicóticos atípicos	Recomenda-se envolvimento psiquiátrico	++
Antipsicóticos típicos	Requer envolvimento psiquiátrico	+/–
Clozapina (Clorazil)	Requer envolvimento psiquiátrico	Requer envolvimento psiquiátrico
Estabilizadores de humor	Recomenda-se envolvimento psiquiátrico	+
Lamotragina (Lamictal)	Requer envolvimento psiquiátrico	++
Soníferos	+	++
Antidepressivos tricíclicos	+	++

Símbolos: +++, pleno conforto; ++, conforto; +, certa cautela; +/– exige cautela.

MEDICAÇÕES PARA O TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

Dextroanfetamina (Dexedrine, Dextrostat)

Misto de sais de anfetamina (Adderall, Adderall XR)

Lisdexanfetamina (Vyvanse)

Metilfenidato (Concerta, Metadate, Methylin, Ritalina, Ritalina LA, Ritalina SR, Daytrana, Transdérmica)

Dexmetilfenidato (Focalin, Focalin XR)

Clonidina (Catapres); guanfacina (Tenex)

Atomoxetina (Strattera)

1. Indicações — Aproximadamente 75% das crianças com TDAH experimentam melhora na capacidade de atenção e diminuição da hiperatividade e da impulsividade quando recebem medicação estimulante. As crianças com TDAH que não respondem favoravelmente a um estimulante podem responder bem a outro. Crianças e adolescentes com TDAH sem hiperatividade proeminente (TDAH, tipo predominantemente desatento) também tendem a ser sensíveis aos medicamentos estimulantes. Atomoxetina (Strattera) e bupropiona (Wellbutrin) são medicamentos não estimulantes usados para tratar TDAH. A atomoxetina foi aprovada pelo FDA para o tratamento do TDAH e é um inibidor seletivo da recaptação noradrenérgica. A bupropiona é usada principalmente como antidepressivo e bloqueia a recaptação de dopamina.

2. Contraindicações — Relatos na literatura médica e ao FDA de morte súbita e relatos ao FDA de eventos cardiovasculares adversos sérios em crianças em tratamento com medicamentos estimulantes para transtorno de deficit de atenção (TDAH) provocaram preocupação em relação à segurança destes medicamentos. Os rótulos dos medicamentos com metilfenidato e anfetaminas foram alterados em 2006, em função dos relatos de mortes relacionadas com o estimulante em pacientes com problemas cardíacos, desaconselhando a utilização desses produtos em indivíduos com conhecidas anomalias estruturais graves do coração, miocardiopatia ou anomalias graves do ritmo cardíaco. No entanto, ainda não há dados suficientes para confirmar se o tratamento com medicação estimulante provoca problemas cardíacos ou morte súbita. O FDA está aconselhando os médicos e outros profissionais a realizar um exame físico completo, dando especial atenção ao sistema cardiovascular, e coletar informações sobre história de problemas cardíacos no paciente e na família. Se estes exames indicarem um problema potencial, os médicos podem querer considerar uma triagem com eletrocardiograma (ECG) ou ecocardiograma. Além disso, estimulantes também devem ser usados com cautela em indivíduos com história pessoal ou familiar de tiques motores ou síndrome de Tourette, uma vez que estes medicamentos podem causar ou agravar os tiques motores. Deve-se tomar cuidado se houver uma história pessoal ou familiar de abuso de drogas ou vícios, uma vez que estes medicamentos podem ser objeto de abuso ou vendidos como drogas de abuso. Os estimulantes também são contraindicados para indivíduos com transtornos psicóticos, pois podem piorar significativamente os sintomas psicóticos. Os estimulantes devem ser usados com precaução em indivíduos com transtorno bipolar afetivo e TDAH comórbidos, e a consideração de concomitante estabilização do humor é essencial.

FDA Statement. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/ DrugSafety/ PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandP roviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ ucm165858.htm

3. Triagem médica inicial — A criança deve ser observada para detecção de movimentos involuntários. Altura, peso, pulso e pressão arterial devem ser registrados (ver também Capítulo 2).

4. Efeitos adversos — Estes frequentemente estão relacionados com a dose e têm duração limitada.

A. Efeitos adversos comuns — Anorexia, perda de peso, desconforto abdominal, cefaleia, insônia, disforia e choro, irritabilidade, letargia, taquicardia leve e discreta elevação da pressão arterial.

B. Efeitos adversos menos comuns — Rebote dos sintomas de TDAH entre doses, surgimento de tiques motores ou síndrome de Tourette, estereotipia comportamental, taquicardia ou hipertensão, depressão, mania e sintomas psicóticos. Redução da velocidade de crescimento ocorre apenas durante a administração ativa. Rebote do crescimento ocorre durante os períodos de interrupção. Em geral, a altura final não é visivelmente

comprometida. O tratamento com medicamentos estimulantes não predispõe a futuro abuso de substâncias.

5. Interações medicamentosas — Efeitos estimulantes aditivos são vistos com aminas simpatomiméticas (efedrina e pseudoefedrina).

6. Acompanhamento médico — Pulso, pressão arterial, altura e peso devem ser registrados a cada 3-4 meses e em momentos de aumento da dosagem. Avaliar os movimentos anormais, como tiques motores, em cada consulta.

7. Dosagem

A. Metilfenidato — A dose inicial habitual é de 5 mg uma ou duas vezes ao dia, antes da escola e ao meio-dia (ou 2,5 mg duas vezes ao dia para crianças de 4-6 anos), aumentando de forma gradual conforme indicado clinicamente. A dose diária máxima não deve exceder 60 mg, e uma única dose não deve exceder 0,7 mg/kg. A administração nos finais de semana e durante as férias é determinada pela necessidade nesses momentos. A duração da ação é de cerca de 3-4 h. Fórmulas de liberação prolongada podem evitar a necessidade de tomar a medicação na escola, e a maior parte das famílias e escolas prefere que as preparações de ação prolongada sejam prescritas para melhor adesão e diminuição dos problemas logísticos. Dexmetilfenidato (Focalin) é geralmente administrado em uma dose de 2,5 mg duas vezes ao dia (p. ex., 8 h e 12 h), para um máximo de 20 mg.

B. Sulfato de dextroanfetamina — A dose é de 2,5-10 mg duas vezes ao dia, antes da escola e ao meio-dia, com ou sem outra dose às 16 h. Uma preparação com liberação contínua pode ter efeitos clínicos por até 8 h. Também existe uma forma de liberação prolongada. Tal como acontece com as preparações à base de metilfenidato, a maioria das famílias prefere as preparações de ação mais prolongada.

C. Pemolina — Geralmente não é recomendada para o tratamento de TDAH devido a um risco significativo de insuficiência hepática.

D. Hidrocloreto de atomoxetina — A dose inicial para crianças e adolescentes até 70 kg é de 0,5 mg/kg, com titulação para uma dose máxima de 1,2 mg/kg, em dose única ou dividida.

ANTIDEPRESSIVOS

O aviso em tarja preta que foi emitido em outubro de 2005 para todos os antidepressivos continua tendo um impacto significativo na prescrição desses medicamentos para crianças. O aviso em tarja preta diz: "Uma análise combinada de curto prazo (4-16 semanas) de estudos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos (ISRS e outros) em crianças e adolescentes com Distúrbio Depressivo Maior (MDD), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e outros transtornos psiquiátricos (um total de 24 estudos envolvendo mais de 4.400 pacientes) revelou um maior risco de eventos adversos representados por pensamentos ou comportamentos suicidas (ideação suicida) durante os primeiros meses de tratamento naqueles que tomam antidepressivos. O risco médio de tais eventos foi de 4%, o dobro do risco de 2% com placebo. Nenhum suicídio ocorreu nestes estudos". Desde que essas diretrizes foram publicadas, a prescrição e o uso de antidepressivos diminuíram. Infelizmente, o número de suicídios consumados entre adolescentes aumentou em consequência disso.

O "guia de medicação" criado para os consumidores, juntamente com o aviso em tarja preta que agora aparece em todas as embalagens de antidepressivos, recomenda o seguinte esquema de monitoramento por profissionais de saúde ao iniciar o tratamento com um antidepressivo:

- Uma vez por semana nas primeiras quatro semanas.
- A cada 2 semanas nas quatro semanas seguintes.
- Depois de tomar o antidepressivo por 12 semanas.
- Depois de 12 semanas, seguir o conselho do médico sobre a frequência de retorno.

O Estudo do Tratamento da Depressão na Adolescência constatou que a terapia cognitivo-comportamental combinada com fluoxetina levou aos melhores resultados no tratamento da depressão pediátrica. O escitalopram foi recentemente aprovado pelo FDA para tratamento da depressão na adolescência.

É importante estar ciente da prática médica baseada em evidências ao prescrever para qualquer indicação. Sintomas-alvo devem ser cuidadosamente monitorados para melhora ou piora, e é importante perguntar e documentar as respostas sobre quaisquer pensamentos suicidas e comportamentos autodestrutivos. Ao recomendar um antidepressivo, o médico também deve recomendar terapia cognitivo-comportamental ou interpessoal enfaticamente e discutir as opções de tratamento medicamentoso, incluindo quais medicamentos têm aprovação do FDA para indicações pediátricas (ver Quadro 6-15). Descobertas recentes sugerem que a fluoxetina tem as melhores evidências de melhora dos sintomas depressivos.

1. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Fluoxetina (Prozac)

Citalopram, escitalopram (Celexa, Lexapro)

Fluvoxamina (Luvox)

Paroxetina (Paxil)

Sertralina (Zoloft)

1. Indicações — Os ISRS tornaram-se os agentes de primeira escolha para o tratamento de depressão e ansiedade. Fluvoxamina e sertralina foram aprovadas pelo FDA para o tratamento do TOC pediátrico, e fluoxetina e escitalopram foram aprovados para depressão na infância e adolescência. Apesar de outros ISRS não terem aprovação do FDA para indicações pediátricas, alguns estudos publicados comprovam a eficácia dos ISRS para o tratamento de depressão, de ansiedade e de TOC na população pediátrica. Cada ISRS tem indicações diferentes segundo o FDA. No entanto, uma vez obtida a indicação para um ISRS, acredita-se amplamente que outros ISRS também podem ser eficazes para a mesma indicação. As indicações para os ISRS aprovadas pelo FDA são as seguintes:

Depressão maior: fluoxetina (6 anos ou mais); escitalopram (12 anos ou mais); citalopram, paroxetina, sertralina (18 anos ou mais).

Transtorno de pânico: sertralina (18 anos ou mais), paroxetina (18 anos ou mais).

TOC: fluvoxamina (6 anos ou mais), sertralina (6 anos ou mais).

Bulimia: fluoxetina (18 anos ou mais).

TEPT: sertralina (18 anos ou mais).

Distúrbio disfórico pré-menstrual: fluoxetina (18 anos ou mais).

2. Contraindicações — Deve-se ter cautela nos casos de doença hepática ou doença crônica grave conhecida em que vários medicamentos podem ser prescritos, pois todos os ISRS são metabolizados no fígado. Deve-se ter cautela na prescrição a um indivíduo com história familiar de transtorno bipolar, ou quando o diagnóstico diferencial inclui transtorno bipolar, porque os antidepressivos podem induzir sintomas maníacos ou hipomaníacos.

3. Triagem médica inicial — Exame médico geral.

4. Efeitos adversos — Muitas vezes relacionados à dose e de duração limitada: desconforto gastrintestinal (GI) e náuseas (podem ser minimizadas pela ingestão do medicamento com alimentos), dores de cabeça, tremores, diminuição do apetite, perda de peso, insônia, sedação (10%), disfunção sexual (25%). Irritabilidade, desinibição social, inquietação, nervosismo e excitação emocional podem ocorrer em aproximadamente 20% das crianças que tomam antidepressivos. Monitorar a melhoria e aparecimento ou agravamento de pensamentos suicidas ou autoagressão, além de outros sintomas-alvo.

5. Interações medicamentosas — Todos os ISRS inibem a eficácia do sistema de enzima hepática microssomal. A ordem de inibição é: fluoxetina > fluvoxamina > paroxetina > sertralina > escitalopram > citalopram. Isso pode levar a níveis sanguíneos mais elevados do que o esperado de outros medicamentos, incluindo antidepressivos, antiarrítmicos, antipsicóticos, β-bloqueadores, opioides e anti-histamínicos. Tomar triptofano durante tratamento com ISRS pode resultar em uma síndrome serotoninérgica de agitação psicomotora e desconforto GI. Uma interação potencialmente fatal clinicamente semelhante à síndrome neuroléptica maligna pode ocorrer quando os ISRS são administrados concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase. A fluoxetina tem a meia-vida mais longa entre os ISRS e não deve ser iniciada dentro de 14 dias após a descontinuação de um inibidor da monoaminoxidase, ou um inibidor da monoaminoxidase iniciado dentro de, pelo menos, cinco semanas de descontinuação da fluoxetina.

Quadro 6-17 Medicamentos usados para tratar depressão em adolescentes

Genérico	Nome comercial	Dose inicial para adolescentes	Dose-alvo (dose mediana efetiva)	Dose máxima
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina				
Citalopram[a]	Celexa	20 mg q AM	20 mg q AM	40-60 mg q AM
Escitalopram	Lexapro	10 mg	10 mg	30 mg
Fluoxetina[a]	Prozac	10 mg q AM	20 mg q AM	60 mg q AM
Fluvoxamina	Luvox	50 mg qhs	100-150 mg qd	100 mg bid
Paroxetina	Paxil	10 mg q AM	20 mg q AM	60 mg q AM
Paroxetina CR	Paxil CR	25 mg	25 mg	50 mg
Sertralina	Zoloft	25 mg q AM	50 mg q AM	150 mg q AM
Outros antidepressivos				
Bupropiona	Wellbutrin	75 mg q AM	150 mg bid	200 mg bid
Bupropiona SR	Wellbutrin SR	100 mg q AM	100 mg bid	150 mg bid
Bupropiona XL	Wellbutrin XI	150 mg q AM	150-300 q AM	450 q AM
Duloxetina	Cymbalta	20 mg bid	20 mg bid	60 mg qd
Mirtazapina	Remeron	7,5 mg qhs	15 mg qhs	30 mg qhs
Venlafaxina	Effexor	37,5 mg q AM	75 mg bid	150 mg bid
Venlafaxina XR	Effexor XR	37,5 mg q AM	150 mg qd	225 mg qd
Desvenlafaxina ER	Pristiq	50 mg q AM	50 mg q AM	100 mg qd
Olanzapina e fluoxetina	Symbyax	3 mg/25 mg qhs	6 mg/25 mg/h	12 mg qd

[a]Aprovada pelo FDA para depressão em crianças com mais de 12 anos de idade.
bid, duas vezes ao dia; q AM, todas as manhãs; qd, todos os dias; qhs, todas as noites na hora de dormir.

6. Dose (Quadro 6-17) — A resposta terapêutica deve ser esperada de 4-6 semanas após uma dose terapêutica ter sido alcançada. A dose inicial para uma criança com menos de 12 anos geralmente é a metade da dose inicial para um adolescente.

A. ISRS — Os ISRS geralmente são administrados uma vez ao dia, pela manhã, com o café da manhã. Um em cada 10 indivíduos podem sentir sedação e preferir tomar a medicação na hora de dormir. A fluoxetina e o escitalopram são os únicos ISRS com aprovação do FDA e eficácia replicável.

B. ANTIDEPRESSIVOS ALTERNATIVOS E FLUVOXAMINA — Os antidepressivos alternativos (ver adiante) e a fluvoxamina são normalmente administrados em duas doses diárias. Paroxetina, bupropiona e venlafaxina estão agora disponíveis em fórmulas de liberação contínua e prolongada.

2. Outros antidepressivos

Bupropiona (Wellbutrin), bupropiona SR (liberação prolongada), bupropiona XL (liberação prolongada)

Duloxetina (Cymbalta)

Mirtazapina (Remeron)

Venlafaxina (Efexor), venlafaxina XR (liberação prolongada), desvenlafaxine ER (Pristiq)

A. Bupropiona

1. Indicações — A bupropiona é um antidepressivo que inibe principalmente a recaptação de serotonina, mas também de norepinefrina e dopamina. Ela foi aprovada para o tratamento de depressão em adultos, mas está recebendo atenção favorável por seus efeitos terapêuticos em adolescentes com transtorno depressivo maior e em crianças e adolescentes com TDAH. Como os ISRS, a bupropiona tem poucos efeitos anticolinérgicos ou cardiotóxicos. As preparações SR e XL são as mais utilizadas por serem administradas uma vez ao dia.

2. Contraindicações — História de convulsões ou bulimia nervosa.

3. Exame médico inicial e acompanhamento — Exame médico geral.

4. Efeitos adversos — Ativação psicomotora (agitação ou inquietação), dor de cabeça, desconforto gastrintestinal, náuseas, anorexia com perda de peso, insônia, tremores, precipitação da mania e indução de convulsões com doses superiores a 450 mg/dia.

B. Venlafaxina

A venlafaxina é um antidepressivo que inibe principalmente a recaptação de serotonina e norepinefrina. Desvenlafaxina é o principal metabólito ativo do antidepressivo venlafaxina.

1. Indicações — Aprovada para o tratamento de depressão em adultos.

2. Contraindicações — Hipertensão.

3. Exame médico inicial e acompanhamento — Exame médico geral.

4. Efeitos adversos — Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, nervosismo e sudorese. A hipertensão arterial é mais provável com doses acima de 300 mg, ou mais de 225 mg da versão de liberação prolongada. A venlafaxina deve ser descontinuada lentamente para minimizar os sintomas da abstinência: fortes dores de cabeça, tontura e sintomas significativos semelhantes aos da gripe. Também está disponível em uma forma de liberação prolongada.

C. Mirtazapina

A mirtazapina é um α_2-antagonista que reforça a atividade noradrenérgica e serotoninérgica central.

1. Indicações — É aprovado para o tratamento de depressão maior em adultos.

2. Contraindicações — A mirtazapina não deve ser administrada em combinação com inibidores da monoaminoxidase. Efeitos colaterais muito raros são insuficiência hepática aguda (1 caso por 250.000-300.000), neutropenia e agranulocitose.

3. Exame médico inicial e acompanhamento — Exame médico geral.

4. Efeitos adversos — Boca seca, aumento do apetite, constipação, ganho de peso.

D. Duloxetina

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e norepinefrina.

1. Indicações — Aprovada para o tratamento de depressão maior, transtorno de ansiedade generalizada e dor neuropática periférica diabética em adultos.

2. Contraindicações — Não deve ser administrada em combinação com inibidores da monoaminoxidase. Efeitos colaterais muito raros são hipotensão ortostática e toxicidade hepática.

3. Exame médico inicial e acompanhamento — Exame médico geral.

4. Efeitos adversos — Náuseas, tontura, boca seca e cansaço.

E. Olanzapina e fluoxetina, cápsulas HCl (Symbyax)

Symbyax (olanzapina e fluoxetina, cápsulas HCl) combina um antipsicótico atípico (olanzapina) e um ISRS (cloridrato de fluoxetina).

1. Indicações — É aprovado para o tratamento da depressão bipolar e depressão resistente ao tratamento em adultos.

2. Contraindicações — Não deve ser administrado em combinação com inibidores da monoaminoxidase. Outras contraindicações são compatíveis com os ISRS e os antipsicóticos atípicos.

3. Exame médico inicial e acompanhamento — Exame médico geral. Ver as seções sobre ISRS e antipsicóticos atípicos.

4. Efeitos adversos — Náusea, tontura, boca seca e fadiga.

3. Antidepressivos tricíclicos

Imipramina

Desipramina

Clomipramina

Nortriptilina

Amitriptilina

Com a introdução dos ISRS e antidepressivos alternativos, a utilização dos ATCs tornou-se incomum para o tratamento da depressão e dos transtornos de ansiedade. Os ATCs possuem perfis de efeitos colaterais mais significativos, exigem mais vigilância médica substancial e são bastante cardiotóxicos em *overdose*. Por estas razões, de modo geral, os ISRS ou antidepressivos alternativos devem ser considerados antes de recomendar um ATC. Em alguns países, onde o acesso a medicamentos mais novos e mais caros é difícil, os ACTs são ainda comumente empregados para determinadas condições comportamentais, emocionais e funcionais.

1. Indicações — Os ATCs têm sido prescritos para síndromes dolorosas crônicas, enxaquecas, dores de cabeça, depressão, ansiedade, enurese, bulimia nervosa, TOC e TEPT em crianças e adolescentes. A imipramina e a desipramina foram aprovadas pelo FDA para o tratamento de depressão em adultos e para a enurese em crianças de 6 anos ou mais. Alguns estudos publicados demonstraram eficácia clínica no tratamento do TDAH, transtorno do pânico, rejeição escolar baseada em ansiedade, transtorno de ansiedade de separação, bulimia, terrores noturnos e sonambulismo. Até agora, o FDA não aprovou seu uso para essas indicações. **A pesquisa não comprovou a eficácia na depressão maior em crianças e adolescentes**. A nortriptilina tem aprovação do FDA para o tratamento de depressão em adultos. A clomipramina tem aprovação do FDA para o tratamento da depressão e TOC em adultos e pode ser útil para os sintomas obsessivos no autismo.

2. Contraindicações — Doença cardíaca ou arritmia conhecida, síncope não diagnosticada, distúrbio convulsivo conhecido, história familiar de morte súbita ou miocardiopatia, anormalidade eletrolítica conhecida (com ingestão compulsiva e purgação).

3. Triagem médica inicial — A história da família deve ser investigada em busca de morte cardíaca súbita, história do paciente para doenças cardíacas, arritmias, síncope, convulsão ou perda auditiva congênita (em associação a prolongamento do intervalo QT). Outros procedimentos de triagem incluem eletrólitos séricos e dosagem de ureia no sangue em pacientes que têm transtornos alimentares, exame cardíaco e um ECG de base.

4. Acompanhamento médico — Medir pulso e pressão arterial (monitorar taquicardia e hipotensão ortostática), com cada aumento da dose, e obter um ECG para monitorar obstrução arteriovenosa com cada aumento da dose; após atingir estado estacionário, medir pulso e pressão arterial e fazer ECG a cada 3-4 meses.

5. Efeitos adversos

A. Efeitos cardiotóxicos — Os efeitos cardiotóxicos dos ATCs parecem ser mais comuns em crianças e adolescentes do que em adultos. Além de efeitos anticolinérgicos, ATCs têm efeitos semelhantes aos da quinidina, que resultam no alentecimento da condução cardíaca. Elevação dos níveis plasmáticos parece estar fracamente associada a um risco aumentado de anormalidades de condução cardíaca. Os níveis de estado estacionário do plasma de desipramina ou de desipramina mais imipramina não devem, portanto, exceder 300 ng/mL. Além disso, para cada aumento de dose acima de 3 mg/kg/dia, o pulso e a pressão arterial devem ser cuidadosamente verificados e repetidos ECGs, obtidos para monitorar obstrução arteriovenosa. O Quadro 6-18 apresenta os limites máximos para os parâmetros cardiovasculares quando se administram ATCs a crianças e adolescentes.

Quadro 6-18 Limites máximos dos parâmetros cardiovasculares com antidepressivos tricíclicos

Frequência cardíaca	130/min
Pressão arterial sistólica	130 mmHg
Pressão arterial diastólica	85 mmHg
Intervalo PR	0,2 s
Intervalo QRS	0,12 s, ou inferior a 30% acima da linha de base
QT corrigido	0,45 s

B. Efeitos anticolinérgicos — Taquicardia, boca seca, nariz entupido, visão embaçada, constipação, suores, instabilidade vasomotora, síndrome de abstinência (desconforto GI e ativação psicomotora).

C. Outros efeitos — Hipotensão ortostática e vertigens, menor limiar convulsivo, aumento do apetite e ganho de peso, sedação, irritabilidade e agitação psicomotora, erupção cutânea (associada frequentemente a corante amarelo nº 5), cefaleia, queixas abdominais, distúrbios do sono e pesadelos, mania.

6. Interações medicamentosas — Os ATCs podem potencializar os efeitos dos depressores do sistema nervoso central e estimulantes; barbitúricos e tabagismo podem diminuir os níveis plasmáticos; fenotiazinas, metilfenidato e contraceptivos orais podem aumentar os níveis plasmáticos; ISRSs administrados em combinação com ATCs resultarão em maiores níveis sanguíneos dos ATCs devido à inibição do metabolismo do ATC pelas enzimas hepáticas (p. ex., isoenzimas do citocromo P-450).

7. Dosagem — Consulte um livro de psicofarmacologia pediátrica para a posologia. As doses diárias necessárias variam consideravelmente com diferentes distúrbios clínicos.

ESTABILIZADORES DO HUMOR E ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Estabilizadores do humor

Carbamazepina (Tegretol), oxicarbazepina (Trileptal)

Gabapentina (Neurontin)

Lamotrigina (Lamictal)

Carbonato de lítio (Eskalith, Eskalith CR, Lithobid, Lithotabs)

Ácido valproico (Depakote, Depakote ER)

Antipsicóticos atípicos

Aripiprazol (Abilify)

Olanzapina (Zyprexa)

Risperidona (Risperdal) (Risperdal Consta [IM]); paliperidona (Invega)

Quetiapina (Seroquel) (Seroquel XR)

Ziprasidona (Geodon)

Lítio e anticonvulsivantes têm sido historicamente os fármacos de escolha para a estabilização no transtorno do humor bipolar. Novas pesquisas concluem também que os antipsicóticos atípicos são igualmente eficazes. Lítio, ácido valproico, olanzapina, risperidona, aripiprazol e ziprasidona são aprovados pelo FDA para o tratamento do transtorno bipolar adulto. Carbamazepina e oxicarbazepina, apesar de não serem aprovados pelo FDA para tratamento de transtorno bipolar, podem também ser eficazes e têm menos risco de causar ganho de peso. A lamotrigina (Lamictal) foi recentemente aprovada para o tratamento da depressão bipolar em adultos. Outras medicações antiepilépticas, como gabapentina e topiramato, também têm sido utilizadas com eficácia variável. Os medicamentos que são eficazes como estabilizadores do humor podem ser úteis também no tratamento de sintomas agressivos graves.

A. Lítio

1. Indicações — O lítio continua sendo o fármaco de primeira linha no tratamento do transtorno bipolar, tendo sido comprovado um maior efeito quando combinado com ISRS para depressão e TOC resistente ao tratamento.

2. Contraindicações — O lítio é contraindicado em pacientes com conhecida doença renal, tireoidiana ou cardíaca, pacientes com alto risco de desidratação e desequilíbrio eletrolítico (p. ex., vômitos e purgação); e pacientes que podem engravidar (efeitos teratogênicos).

3. Triagem médica inicial — Exame médico geral com pulso, pressão arterial, altura e peso; hemograma completo, eletrólitos, ureia e creatinina séricas; e testes de função tireoidiana, inclusive níveis de TSH.

4. Dosagem — Para crianças, a dose inicial é geralmente 150 mg uma ou duas vezes/dia, com titulação para aumentos de 150-300 mg. (A dose pode variar de acordo com a marca de lítio utilizada. Consulte um livro de psicofarmacologia para informações sobre medicamentos específicos. Doses orais de lítio devem ser tituladas para manter os níveis sanguíneos terapêuticos de 0,8-1,2 mEq/L. O fármaco é geralmente administrado em duas doses. As amostras de sangue devem ser traçadas a 12 h após a última dose.

5. Efeitos adversos

A. Toxicidade do lítio — O lítio tem um índice terapêutico estreito. Os níveis sanguíneos necessários para efeitos terapêuticos são semelhantes aos associados a sintomas de intoxicação. Baixa toxicidade pode ser indicada pelo aumento de tremor, desconforto GI, irritabilidade neuromuscular e estado mental alterado (confusão), podendo ocorrer quando os níveis no sangue ultrapassam 1,5 mEq/L. Sintomas moderados a graves de toxicidade do lítio estão associados a níveis sanguíneos superiores a 2 mEq/L. Insuficiência renal aguda pode ocorrer em níveis superiores a 2,5-3 mEq/L.

B. Efeitos colaterais — Os efeitos colaterais do lítio incluem tremor de intenção, desconforto GI (incluindo náuseas e vômitos e, algumas vezes, diarreia), hipotireoidismo, poliúria e polidipsia, sonolência, mal-estar, ganho de peso, acne e agranulocitose.

6. Interações medicamentosas — O consumo excessivo de sal e restrição de sal devem ser evitados. Os diuréticos tiazídicos e anti-inflamatórios não esteroides (exceto ácido acetilsalicílico e acetaminofeno) podem causar elevação dos níveis de lítio. O ibuprofeno deve ser evitado por pessoas que tomam lítio devido à toxicidade renal combinada. Precauções contra desidratação são necessárias em climas quentes e durante exercício vigoroso.

7. Acompanhamento médico — Os níveis séricos do lítio devem ser medidos 5-7 dias após uma alteração na dosagem e depois trimestralmente em estado estacionário; creatinina sérica e concentrações do hormônio estimulante da tireoide devem ser medidas a cada 3 ou 4 meses.

B. Ácido valproico

1. Indicações — O valproato tem aprovação do FDA para o tratamento do transtorno bipolar em adultos. Sua eficácia na mania aguda é igual à do lítio, mas geralmente é bem tolerado. O valproato é mais eficaz do que o lítio em pacientes com transtorno bipolar de rápida ciclagem (mais de quatro ciclos por ano) e em pacientes com estados mistos (sintomas coexistentes de depressão e mania). O valproato pode ser mais eficaz do que o lítio em adolescentes com transtorno bipolar, porque eles geralmente têm rápida ciclagem e estados mistos.

2. Contraindicações — Disfunção hepática.

3. Triagem médica inicial — Hemograma completo e testes da função hepática.

4. Dosagem — A dose inicial é geralmente de 15 mg/kg/dia. Esta é aumentada em incrementos de 5-10 mg/kg/dia cada 1-2 semanas para uma faixa de 500-1.500 mg/dia em duas ou três doses divididas. Os níveis mínimos na faixa de 80-120 mg/mL são considerados terapêuticos.

5. Efeitos adversos — Entre 10 e 20% dos pacientes experimentam sedação ou anorexia, em especial no início do tratamento ou se a dose for aumentada muito rapidamente. Distúrbio GI ocorre em 25% dos pacientes e, quando grave, geralmente pode ser tratado com cimetidina. Aumento do apetite e ganho de peso pode ser problemático para crianças e adolescentes. Visão turva, dor de cabeça, perda de cabelo e tremores ocorrem ocasionalmente.

Ligeiras elevações das transaminases são frequentes. Hepatite idiossincrática grave, pancreatite, trombocitopenia e agranulocitose ocorrem apenas raramente.

6. Acompanhamento médico — Testes de função hepática devem ser feitos mensalmente durante 3 ou 4 meses; posteriormente, testes de função hepática, hemograma completo e níveis mínimos de valproato devem ser obtidos a cada 3-4 meses.

C. Carbamazepina/oxicarbazepina

1. Indicações — À semelhança do lítio e do valproato, a carbamazepina pode ser eficaz para tratar transtorno bipolar ou para os sintomas-alvo de instabilidade de humor, irritabilidade ou descontrole comportamental. Alguns dados sugerem que ela é mais eficaz do que o valproato para as fases depressivas do transtorno bipolar. Uma nova forma da carbamazepina — a oxicarbazepina (Trileptal) — também está sendo raramente utilizada para transtornos de humor em crianças; entretanto, sua eficácia não foi estabelecida. Supostamente, ela não tem os efeitos colaterais preocupantes de supressão da medula óssea e indução de enzimas hepáticas. Os níveis de sangue não podem ser monitorados, e o intervalo entre as doses é semelhante ao da carbamazepina.

2. Contraindicações — História prévia de depressão da medula óssea ou de reação hematológica adversa a outro fármaco; história de sensibilidade a um ATC.

3. Exame médico inicial — Realizar um hemograma completo com plaqueta, reticulócitos, ferro sérico e ureia no sangue, testes de função hepática; sumário de urina.

4. Dosagem — O tratamento geralmente é iniciado com 10-20 mg/kg/dia, divididos em duas doses, em crianças menores de seis anos, 100 mg duas vezes/dia, em crianças com idade entre 6 e 12 anos, e 200 mg duas vezes/dia em crianças com mais de 12 anos. As doses podem ser aumentadas semanalmente até que haja um efetivo controle dos sintomas. O total de doses diárias não deve exceder 35 mg/kg/dia em crianças menores de 6 anos, 1.000 mg/dia em crianças de 6-15 anos e 1.200 mg/dia em adolescentes com mais de 15 anos. Os níveis plasmáticos na faixa de 4-12 mg/mL são considerados terapêuticos.

5. Efeitos adversos — Náuseas, tontura, sedação, dor de cabeça, boca seca, diplopia e constipação refletem propriedades anticolinérgicas leves do fármaco. Erupções cutâneas são mais comuns com a carbamazepina do que com outros estabilizadores de humor. Anemia aplástica e agranulocitose são raras. Leucopenia e trombocitopenia são mais comuns e, se existirem, devem ser monitoradas atentamente quanto à evidência de depressão da medula óssea. Estes efeitos geralmente ocorrem precoce e transitoriamente e depois voltam ao normal espontaneamente. A indução de enzimas hepáticas pode alterar significativamente a eficácia dos medicamentos administrados juntos.

6. Acompanhamento médico — Parâmetros hematológicos, hepáticos e renais devem ser acompanhados pelo menos a cada três meses no primeiro ano. Uma contagem de leucócitos (glóbulos brancos) no sangue abaixo de 3.000/mL e contagens absolutas de neutrófilos abaixo de 1.000/mL exigem descontinuação do fármaco e encaminhamento para consulta hematológica.

D. Lamotrigina

A lamotrigina é aprovada para o tratamento de depressão bipolar em adultos. Os efeitos colaterais mais preocupantes deste medicamento são erupções cutâneas graves que podem exigir a hospitalização, podendo incluir a síndrome de Stevens-Johnson (0,8% de incidência). A lamotrigina deve ser usada com muito cuidado. A dose inicial é de 25 mg, com uma lenta titulação de aumento de 25 mg/semana para uma dose-alvo (conforme clinicamente indicado) de 300 mg/dia.

E. Gabapentina

Como o valproato e a carbamazepina, a gabapentina é um anticonvulsante que tem sido utilizado como estabilizador do humor em algumas populações de adultos. Pode ser usado junto com o valproato ou carbamazepina em indivíduos com transtornos resistentes ao tratamento. A dose usual de adultos para transtornos de apreensão é 900-1.800 mg/dia em três doses divididas e talvez precise ser ajustada para menos em indivíduos com insuficiência renal. Embora seu uso em adolescentes e até crianças esteja aumentando, a gabapentina não é aprovada para esta indicação, e relatos de sua eficácia permanecem anedóticos. Alguns relatórios sugerem que ela pode piorar os parâmetros comportamentais em crianças com TDAH subjacentes.

ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos atípicos

Aripiprazol (Abilify)

Clozapina (Leponex)

Olanzapina (Zyprexa)

Risperidona (Risperdal) Risperidona Consta (IM);

Paliperidona (Invega)

Quetiapina Seroquel, Quetiapina XR (Seroquel XR)

Ziprasidona (Geodon)

Neurolépticos convencionais

Clorpromazina

Haloperidol

Molindona

Perfenazina

Tioridazina

Tiotixeno

Trifluoperazina

Os antipsicóticos, anteriormente conhecidos como neurolépticos, são indicados para sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Alguns têm agora indicação aprovada pelo FDA para transtorno afetivo bipolar em adultos (risperidona e olanzapina).

Eles também são usados para mania aguda e como adjuntos aos antidepressivos no tratamento da depressão psicótica (com delírios e alucinações). Os antipsicóticos podem ser usados com cautela em TEPT refratário, TOC refratário e em indivíduos com problemas de comportamento acentuadamente agressivos que não respondem a outras intervenções. Eles também podem ser úteis para distorção da imagem corporal e medos irracionais de alimentos e ganho de peso associados à anorexia nervosa.

Os "antipsicóticos atípicos" diferem de antipsicóticos convencionais em sua especificidade de receptor e efeitos sobre receptores de serotonina. Os antipsicóticos convencionais estão associados a uma maior incidência de distúrbios do movimento e sintomas extrapiramidais (SEP), devido a seu maior efeito sobre os receptores de dopamina. A introdução de antipsicóticos atípicos alterou significativamente os padrões de prescrição dos neurolépticos. Os antipsicóticos atípicos têm um melhor perfil de efeitos colaterais para a maioria dos indivíduos e eficácia comparável para o tratamento de sintomas psicóticos e agressividade. Os antipsicóticos atípicos têm uma diminuição da incidência de SEP e discinesia tardia (DT). Efeitos colaterais significativos podem incluir ganho de peso e sedação substanciais. Em razão do aumento de seu uso em relação aos antipsicóticos convencionais, esta seção concentra-se sobretudo nos antipsicóticos atípicos.

A. Aripiprazol

O aripiprazol (Abilify) é o mais novo dos neurolépticos atípicos e é indicado para o tratamento de adultos com esquizofrenia e transtorno bipolar. É um bloqueador dopaminérgico parcial e um agonista de serotonina. Os efeitos secundários incluem náuseas, vômitos e fadiga. Ele está associado a um mínimo ganho de peso. Doses acima de 30 mg são mais propensas a estarem associadas a SEPs. O intervalo posológico é de 5-30 mg, e os comprimidos podem ser divididos.

B. Olanzapina

O FDA aprovou este agente para o tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar em adultos. A olanzapina (Zyprexa) tem maior afinidade para receptores da serotonina tipo 2 do que para receptores da dopamina-2 e também tem um efeito sobre os receptores muscarínicos, histamínicos e α-adrenérgicos. Tal como acontece com os outros antipsicóticos atípicos, ela pode ser mais útil para tratar os sintomas negativos da esquizofrenia (embotamento do afeto, isolamento e retraimento e apatia) do que os antipsicóticos convencionais. Relatos informais e de caso apoiam sua utilidade em transtornos psicóticos em crianças e adolescentes. A posologia para adultos de 5-15 mg/dia em dose única ao deitar provavelmente também se aplica a adolescentes. O ganho de peso pode ser um efeito colateral significativo. A dose inicial para crianças é normalmente de 1,25 mg.

C. Quetiapina

A quetiapina (Seroquel) é um antagonista dos receptores múltiplos, incluindo a serotonina (5-HT1A e 5-HT2), a dopamina (D_1 e D_2), a histamina e os receptores adrenérgicos. A quetiapina é administrada com incrementos de 25-50 mg até 800 mg para o tratamento de sintomas psicóticos. Ela é considerada um medicamento de peso neutro, e o principal efeito colateral é a sedação. Ela também é oferecida em uma preparação com liberação prolongada (XR).

D. Risperidona

A risperidona (Risperdal) bloqueia os receptores de dopamina tipo 2 (semelhante ao haloperidol) e receptores de serotonina tipo 2. É aprovada para o tratamento da esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar em adultos. A risperidona também tem comprovada eficácia clínica no tratamento da síndrome de Tourette. A dose inicial é de 1-2 mg/dia. É tipicamente titulada em incrementos de 0,5-1 mg até a dose máxima de 40-10 mg para transtornos psicóticos. Os efeitos colaterais incluem ganho de peso e sedação. Um comprimido de dissolução (m-tab) e uma versão de ação prolongada (OROS) do principal metabólito ativo da risperidona também está disponível (paliperidona). Uma apresentação injetável intramuscular (Consta) está disponível para o manejo de longo prazo de transtorno bipolar e esquizofrenia em adultos e é aplicada a cada duas semanas.

E. Ziprasidona

Ziprasidona (Geodon) tem afinidade por múltiplos receptores de serotonina (5-HT2, 5-HT1A, 5-HT1D e 5-HT2C) e receptores da dopamina-2, inibindo moderadamente a recaptação de norepinefrina e serotonina. Ela também tem afinidade moderada para H_1 e receptores α_1. A ziprasidona tem um efeito maior sobre os intervalos cardíacos QT e exige um ECG de base e monitoração do ECG quando uma dose de 80 mg é atingida e com cada mudança de dose acima de 80 mg para monitorar o prolongamento do intervalo QT. A ziprasidona causa mínimo ganho de peso. A dose inicial é 20 mg, com alterações da dose em incrementos de 20 mg até uma dose total diária de 140 mg para o tratamento de sintomas psicóticos em adultos. Não existem estudos de ziprasidona em crianças e adolescentes no momento.

F. Clozapina

A clozapina (Clozaril) é normalmente reservada para os indivíduos que não responderam a vários outros antipsicóticos devido ao seu efeito colateral de agranulocitose. A clozapina bloqueia fracamente os receptores de dopamina tipo 2 e é praticamente isenta de SEP, aparentemente incluindo DT. Mostrou-se muito eficaz em cerca de 40% dos pacientes adultos com esquizofrenia crônica que não responderam aos antipsicóticos convencionais.

Agranulocitose não relacionada com a dose ocorre em 0,5-2% dos sujeitos. Alguns relatos de caso mencionam benefício da clozapina em crianças e adolescentes portadores de esquizofrenia que eram resistentes a outros tratamentos. Contraindicações são o tratamento concomitante com carbamazepina e qualquer história de leucopenia. O exame médico inicial deve incluir um hemograma completo e testes da função hepática. A dose diária é de 200-600 mg divididas em duas tomadas. Devido ao risco de neutropenia, os pacientes em tratamento com clozapina devem ser inscritos no Registro de Clozapina, e uma contagem

de leucócitos deve ser obtida a cada duas semanas antes de oferecer um suprimento do medicamento para duas semanas de tratamento. Se a contagem de leucócitos for inferior a 3.000/mL, a clozapina costuma ser interrompida. Outros efeitos colaterais incluem sedação, ganho de peso e aumento da salivação. A incidência de crises aumenta com doses acima de 600 mg/dia.

Informações gerais sobre antipsicóticos

Os efeitos adversos a seguir se aplicam tanto aos antipsicóticos típicos quanto aos atípicos, mas sua incidência é considerada significativamente menor no tratamento com antipsicóticos atípicos.

1. Triagem médica inicial — Devem-se observar e analisar tremores e outros movimentos involuntários anormais e estabelecer valores de referência para hemograma e TFH. Um ECG deve ser obtido se houver uma história de doença cardíaca ou arritmia, e estabelecer um intervalo QT basal (repolarização cardíaca) antes do início dos antipsicóticos que têm um maior efeito sobre o intervalo QT (p. ex., ziprasidona e tioridazina). Os antipsicóticos podem causar prolongamento do intervalo QT levando a arritmias ventriculares, como *torsade de pointes*. Medicamentos que afetam a rota das isoenzimas do citocromo P-450 (incluindo ISRS) podem aumentar a concentração plasmática de neurolépticos e aumentar o risco de prolongamento QTc.

2. Efeitos adversos — Os efeitos adversos mais problemáticos dos antipsicóticos atípicos são alentecimento cognitivo, sedação, hipotensão ortostática e ganho de peso. Os antipsicóticos convencionais têm uma aumentada incidência de SEP e DT. Sedação, retardo cognitivo e SEP tendem a estar relacionados à dose. Devido ao risco de efeitos colaterais, os medicamentos neurolépticos devem ser usados com cautela e monitorados regularmente. A relação risco-benefício dos medicamentos para os sintomas-alvo identificados deve ser cuidadosamente considerada e analisada com os pais ou responsáveis.

A. Ganho de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia e diabete melito — Em uso clínico pós-comercialização, houve relatos de ganho de peso significativo, hiperglicemia e diabete melito. Isso levou a uma declaração de consenso das sociedades profissionais sobre a melhor forma de monitorar e gerenciar esses efeitos colaterais significativos. O Quadro 6-19 apresenta o calendário de monitoração atualmente recomendado. Avaliações basais e contínuas de marcadores significativos são consideradas prática clínica-padrão.

B. Efeitos extrapiramidais — SEP e reações distônicas agudas são espasmos musculares tônicos, geralmente da língua, da mandíbula e do pescoço. Sintomas SEP podem ser levemente desconfortáveis, ou podem resultar em sintomas muito angustiantes, como crise oculogírica, torcicolo e mesmo opistótono. O início geralmente ocorre nos dias que seguem uma mudança de dosagem, e os sintomas podem ocorrer em até 25% das crianças tratadas com antipsicóticos convencionais. Distonias agudas induzidas por neurolépticos são rapidamente aliviadas por anticolinérgicos, como benztropina (Cogentin) e difenidramina.

C. Discinesias tardias — DT são distúrbios de movimentos involuntários que muitas vezes são irreversíveis e podem aparecer após o uso prolongado de medicamentos neurolépticos. Movimentos coreoatetoides da língua e da boca são mais comuns, mas as extremidades e o tronco também podem estar envolvidos. O risco de DT é pequeno em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos, e naqueles em uso de antipsicóticos convencionais por menos de 6 meses. Não existe um tratamento universalmente eficaz.

D. Pseudoparkinsonismo — O pseudoparkinsonismo geralmente se manifesta 1-6 semanas após o início do tratamento. Ele se apresenta com rigidez muscular, rigidez da roda dentada, expressão facial semelhante a máscara, bradicinesia, sialorreia e tremor do tipo "enrolando pílula". Medicamentos anticolinérgicos ou β-bloqueadores ou reduções da dose são úteis.

E. Acatisia — A acatisia geralmente se manifesta após 1-6 semanas de tratamento. Apresenta-se como uma sensação desagradável de inquietação motora que varia de vago desconforto muscular a uma agitação acentuadamente disfórica com andar frenético. Agentes anticolinérgicos ou β-bloqueadores às vezes são úteis.

F. Síndrome neuroléptica maligna — A síndrome neuroléptica maligna é uma emergência médica muito rara associada principalmente aos antipsicóticos convencionais, embora

Quadro 6-19 Monitoramento de antipsicóticos

	Após o início			Posteriormente[a]		
Linha de base	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestralmente	Anualmente	q5y
História pessoal/familiar					✓	
Peso (IMC)	✓	✓	✓	✓		
Circunferência da cintura					✓	
PA			✓		✓	
Glicemia em jejum			✓		✓	
Perfil lipídico em jejum			✓			✓

[a]Avaliações mais frequentes podem ser necessárias com base no estado clínico.

também tenha sido relatada com antipsicóticos atípicos. Ela se manifesta por rigidez muscular grave, alterações do estado mental, febre, instabilidade autonômica e mioglobinemia. A síndrome neuroléptica maligna pode ocorrer sem rigidez muscular em pacientes que tomam antipsicóticos atípicos e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer paciente em uso de antipsicóticos que apresente febre alta e alteração do estado mental. Um índice de mortalidade de até 30% foi relatado. O tratamento inclui avaliação médica imediata e retirada do neuroléptico, podendo requerer a transferência para uma unidade de terapia intensiva.

G. Discinesias de abstinência — Discinesias de abstinência são distúrbios do movimento reversíveis que aparecem após a retirada de medicamentos neurolépticos. Movimentos discinéticos desenvolvem-se em 1-4 semanas após a retirada do fármaco e podem persistir por meses.

H. Outros efeitos adversos — Estes incluem arritmias cardíacas, irregularidades menstruais, ginecomastia e galactorreia devido à prolactina elevada, disfunção sexual, fotossensibilidade, erupções cutâneas, menor limiar convulsivo, disfunção hepática e discrasias sanguíneas.

3. Interações medicamentosas — Podem ocorrer potencialização dos efeitos depressores do sistema nervoso central ou dos efeitos anticolinérgicos de outros fármacos, assim como aumento dos níveis plasmáticos de antidepressivos.

4. Acompanhamento médico — O paciente deve ser examinado pelo menos a cada três meses em busca de sinais dos efeitos secundários listados. Uma Escala de Movimento Anormal Involuntário pode ser usada para monitorar DT em pacientes que usam antipsicóticos. A maioria dos tratamentos antipsicóticos parece estar associada a um ganho de peso relevante, o que aumenta o risco de desenvolvimento da síndrome metabólica e morbidade e mortalidade cardiovascular futura. Novas recomendações incluem monitoramento trimestral da pressão arterial, ganho de peso, circunferência abdominal, hábitos alimentares e exercício e, se indicado, glicemia e painéis de lipídeos em jejum. Em caso de ganho de peso significativo ou valores laboratoriais anormais, os pacientes também devem passar para um agente com menor risco para esses eventos adversos ou devem receber tratamentos adicionais para reduzir eventos adversos específicos nos casos em que a suspensão do agente agressor é clinicamente contraindicada ou inviável.

ADRENÉRGICOS AGONISTAS

Clonidina (Catapres) e Guanfacina (Tenex)

1. Indicações — Clonidina é um agonista não seletivo α-adrenérgico clinicamente útil para diminuir os estados de hiperestimulação em crianças e adolescentes com TEPT e TDAH. A guanfacina é um agonista seletivo para receptores α_2-adrenérgicos com vantagens sobre agonistas não seletivos clonidina. A guanfacina é menos sedativa e menos hipotensora que a clonidina e tem uma meia-vida maior, permitindo a dosagem duas vezes ao dia. Os relatórios do caso indicam que a guanfacina é eficaz em TDAH e na síndrome de Tourette com TDAH comórbido. Doses de agonistas na hora de deitar podem ser úteis para o início tardio do sono e pesadelos que podem ocorrer com o TEPT, para resolver a dificuldade para dormir observada no TDAH ou para amenizar os efeitos colaterais dos medicamentos estimulantes. Estes agentes também são eficazes no tratamento dos tiques na síndrome de Tourette.

2. Contraindicações — Agonistas adrenérgicos são contraindicados em pacientes com doença renal ou cardiovascular conhecida e naqueles com história familiar ou pessoal de depressão.

3. Triagem médica inicial — O pulso e a pressão arterial devem ser registrados antes de iniciar um agonista adrenérgico.

4. Dosagem — A dose inicial de clonidina geralmente é 0,025-0,05 mg ao deitar. A dose pode ser aumentada após 3-5 dias, tomando 0,05 mg pela manhã. Além disso, o aumento da dosagem é feito por meio da adição de 0,05 mg no início da manhã, depois ao meio-dia, e depois à noite a cada 3-5 dias até uma dose total máxima diária de 0,3 mg em três ou quatro doses divididas por dia. A meia-vida de clonidina está na faixa de 3-4 h. Apesar de uma resposta clínica geralmente tornar-se visível em cerca de quatro semanas, os efeitos do tratamento podem aumentar a cada 2-3 meses. Doses terapêuticas de metilfenidato podem frequentemente ser diminuídas em 30-50% quando utilizado em conjunto com clonidina. A administração transdérmica de clonidina usando um adesivo de pele pode ser bastante eficaz, mas pode causar irritação da pele em 40% dos pacientes. Os adesivos costumam ser trocados a cada cinco dias.

A dose inicial de guanfacina é geralmente 0,5-1 mg uma vez por dia, aumentando conforme indicado clinicamente após 3-5 dias até 2-4 mg/dia em duas ou três tomadas por dia. Os efeitos adversos incluem dores de cabeça e dores de estômago transitórias em 25% dos pacientes. Sedação e hipertensão são suaves. Para acompanhamento médico, pulso e pressão arterial devem ser verificados a cada 1-2 semanas durante dois meses e, em seguida, a intervalos de três meses.

5. Efeitos adversos — Sedação pode ser proeminente. Efeitos colaterais incluem cansaço, tontura associada a hipotensão, aumento do apetite e ganho de peso, dor de cabeça, distúrbios do sono, desconforto gastrintestinal, irritação da pele com o uso de clonidina transdérmica e rebote de hipertensão com a retirada abrupta. A bradicardia pode ocasionalmente ser acentuada.

6. Interações medicamentosas — Maior sedação com depressores do sistema nervoso central; possível aumento da toxicidade anticolinérgica. Vários relatos de casos mencionam toxicidade cardíaca com clonidina quando combinado com metilfenidato, embora outros medicamentos e fatores clínicos estivessem presentes em cada caso.

7. Acompanhamento médico — O pulso e a pressão arterial devem ser registrados a cada duas semanas por dois meses e, depois, a cada três meses. A descontinuação da clonidina ou da guanfacina deve ocorrer gradualmente, com diminuição gradativa da dosagem a cada 3-5 dias para evitar rebote da hipertensão. A pressão arterial deve ser monitorada durante a retirada.

Armenteros JL, Davies M: Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006 Mar;15(3):141–148 [Epub 2006 Feb 9] [PMID: 16470340].

Azorin JM, Findling RL: Valproate use in children and adolescents with bipolar disorder. CNS Drugs 2007;21(12):1019–1033 [PMID: 18020481].

Barzman DH, Findling RL: Pharmacological treatment of pathologic aggression in children. Int Rev Psychiatry 2008 Apr;20(2):151–157 [Review] [PMID: 18386205].

Biederman J et al.: Treatment of ADHD with stimulant medications: Response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006 Oct;45(10):1147–1150 [PMID: 16840880].

Bridge JA et al.: Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. Am J Psychiatry 2009 Jan;166(1):42–49 [PMID: 19047322].

Chang KD: The use of atypical antipsychotics in pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 4):4–8 [PMID: 18533762].

Correll CU: Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl 4):26–36 [PMID: 18533766].

Daughton JM, Kratochvil CJ: Review of ADHD pharmacothera-pies: Advantages, disadvantages, and clinical pearls. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009 Mar;48(3):240–248 [PMID: 19242289].

Dudley M et al.: New-generation antidepressants, suicide and depressed adolescents: How should clinicians respond to changing evidence? Aust N Z J Psychiatry 2008 Jun;42(6):456–466 [PMID: 18465372].

Findling RL et al.: Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Mar;46(3):423–428 [PMID: 17314729].

Gilbert D: Treatment of children and adolescents with tics and Tourette syndrome. J Child Neurol 2006 Aug;21(8):690–700 [PMID: 16970870].

Henry K, Harris CR: Deadly ingestions. Pediatr Clin North Am 2006 Apr;53(2):293–315 [PMID: 16574527].

Hughes CW et al.: Texas Children's Medication Algorithm Project: Update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Jun;46(6):667–686 [PMID: 17513980].

Jensen PS et al.: Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: A systematic review of published clinical trials. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007 Mar;16(2):104–120 [Epub 2006 Oct 30] [PMID: 17075688].

Lopez-Larson M, Frazier JA: Empirical evidence for the use of lithium and anticonvulsants in children with psychiatric disorders. Harv Rev Psychiatry 2006 Nov–Dec;14(6):285–304 [PMID: 17162653].

Moreno C, Roche AM, Greenhill LL: Pharmacotherapy of child and adolescent depression. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2006 Oct;15(4):977–998, x [PMID: 16952771].

Posey DJ, McDougle CJ: Guanfacine and guanfacine extended release: Treatment for ADHD and related disorders. CNS Drug Rev 2007 Winter;13(4):465–474 [PMID: 18078429].

Tsapakis EM, et al.: Efficacy of antidepressants in juvenile depression: Meta-analysis. Br J Psychiatry 2008 Jul;193(1):10–17 [PMID: 18700212].

Usala T et al.: Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2008 Jan;18(1):62–73 [PMID: 17662579].

Vitiello B: An international perspective on pediatric psychopharmacology. Int Rev Psychiatry 2008 Apr;20(2):121–126 [PMID: 18386201].

Handout for monitoring side effects of Atypical Antipsychotics. Available at: http://webspace.psychiatry.wisc.edu/walaszek/ geropsych/docs/atypical-antipsychotic.doc

7 Abuso e negligência de crianças

Antonia Chiesa, MD
Andrew P. Sirotnak, MD

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Tipos de maus-tratos:
  - Abuso físico.
  - Abuso sexual.
  - Abuso e negligência emocional.
  - Negligência física.
  - Privação de atendimento médico.
  - Síndrome de Munchausen por procuração (abuso infantil médico).
- Características históricas comuns em casos de abuso físico da criança:
  - Mecanismo implausível informado para explicar um ferimento.
  - História discrepante, que se altera, ou ausente.
  - Atraso na procura de cuidados.
  - Evento ou comportamento de uma criança que provoca uma perda de controle pelo cuidador.
  - História de abuso na infância do cuidador.
  - Afeto inadequado do cuidador.
  - Padrão de aumento da gravidade ou do número de danos se não houver intervenção.
  - Isolamento social ou físico da criança ou do cuidador.
  - Estresse ou crise na família ou do cuidador.
  - Expectativas irreais do cuidador em relação à criança.
  - Mudanças de comportamento da criança.

Em 2008, um número estimado de 3,3 milhões de encaminhamentos foram feitos às agências de proteção à criança envolvendo os alegados maus-tratos de aproximadamente seis milhões de crianças. Isso se traduz em uma taxa aproximada de encaminhamento nacional de 44,1 por 1.000 crianças. O número total de crianças confirmadas como maltratadas, segundo os serviços de proteção à criança, foi de 758.289 em 2008, gerando uma taxa de vitimização por abuso de 10,3 por 1.000 crianças estadunidenses. Esta é a menor taxa de vitimização durante o período de cinco anos anteriores; 1.740 crianças foram vítimas de abuso infantil fatal em 2008, resultando em uma taxa de 2,33 mortes por abuso infantil por 100.000 crianças.

Abuso de substâncias, pobreza e tensões econômicas, incapacidade e inabilidades dos pais no cuidado e violência doméstica são citados como os problemas mais comuns presentes nas famílias abusivas. O abuso e a negligência de crianças podem ser melhor compreendidos de uma perspectiva ecológica, a qual reconhece as influências individuais, familiares, sociais, psicológicas que se reúnem para contribuir para o problema. Kempe e Helfer chamaram isso de *padrão abusivo*, no qual a criança, a crise e o potencial do cuidador para abuso são os componentes em caso de maus-tratos. Este capítulo enfoca os conhecimentos necessários para o reconhecimento, a intervenção e o acompanhamento das formas mais comuns de maus-tratos na infância e destaca o papel dos profissionais de pediatria na prevenção.

U.S. Department of Health and Human Services: Administration for Children, Youth, and Families. Child Maltreatment 2008. Available at: http://www.acf.hhs.gov/programs/cb/pubs/cm08/index.htm. Accessed April 1, 2010.

PREVENÇÃO

O abuso físico é, em muitos casos, evitável. A extensa experiência e a avaliação de famílias de alto risco indicam que os serviços de visita domiciliar às famílias em situação de risco podem prevenir o abuso e a negligência de crianças. Esses serviços podem ser prestados por enfermeiros de saúde pública ou por paraprofissionais treinados, embora mais dados estejam disponíveis descrevendo intervenções por enfermeiras de saúde pública. A disponibilidade desses serviços poderia fazer com que uma família pegasse o telefone e pedisse ajuda antes de abusar de uma criança com a mesma facilidade com que um vizinho ou um médico notifica um episódio de abuso depois que ele já ocorreu. Educação dos pais e orientação preventiva também ajudam, com atenção ao manejo de situações que estressam os pais (p. ex., cólicas, comportamentos

de choro e treinamento higiênico), bem como disciplina apropriada à idade e questões gerais de desenvolvimento. A prevenção das lesões abusivas perpetradas por outros cuidadores que não os pais (p. ex., babás e adultos independentes da casa) pode ser obtida educando e orientando as mães sobre esquemas de assistência infantil seguros e escolha de parceiros de vida seguros. Novos dados promissores sugerem a eficácia dos programas de base hospitalar, que ensinam aos pais sobre os perigos de sacudir uma criança e como responder a um bebê que está chorando.

A prevenção do abuso sexual é mais difícil. A maioria dos esforços nesta área envolve ensinar as crianças a protegerem a si próprias e suas "partes íntimas" de dano ou interferência. A idade de treinamento esfincteriano é um bom momento para prover orientações preventivas para encorajar os pais a iniciarem essa discussão. A abordagem mais racional é colocar o ônus da responsabilidade de prevenção nos adultos que supervisionam a criança e nos prestadores de serviços médicos, e não nas próprias crianças. Conhecer a história de qualquer vitimização dos próprios pais é importante, pois a capacidade de se envolver nesta discussão de orientação antecipatória com um médico e com os filhos pode ser afetada por essa história. Promover o uso seguro da internet e limitar a exposição a materiais e meios de comunicação sexualizados devem fazer parte desta orientação antecipatória. Finalmente, muitos livros de recursos sobre esse tema para pais podem ser encontrados nas seções de educação e saúde da maioria das livrarias.

Os esforços para prevenir o abuso emocional das crianças têm sido realizados por meio de amplas campanhas na mídia. Não existem dados disponíveis para avaliar a eficácia desta abordagem. O médico da atenção primária pode promover um comportamento positivo, estimulante e não violento dos pais. A mensagem de que eles são modelos de comportamento para uma criança é importante. A triagem para violência doméstica durante as conversas sobre disciplina e segurança doméstica pode ser eficaz na identificação de pais e crianças em situação de risco.

Augustyn M, McAlister B: If we don't ask, they aren't going to tell: Screening for domestic violence. Contemp Pediatr 2005;22:43.

Cahill L, Sherman P: Child abuse and domestic violence. Pediatr Rev 2006;27:339–345 [PMID: 16950939].

Dias MS et al.: Preventing abusive head trauma among infants and young children: A hospital-based, parent education program. Pediatrics 2005;115:e470 [PMID: 15805350].

Olds DL, Sadler L, Kitzman H: Programs for parents of infants and toddlers: Recent evidence from randomized trials. J Child Psychol Psychiatry 2007;48:355 [PMID: 17355402].

ACHADOS CLÍNICOS

Maus-tratos infantis podem ocorrer dentro ou fora da família. A proporção de casos intrafamiliares para extrafamiliares varia conforme o tipo de abuso, o sexo e a idade da criança. Cada uma das seguintes condições pode existir como diagnósticos separados ou simultâneos. Negligência é a forma de maus-tratos mais comumente notificada anualmente.

O reconhecimento de qualquer forma de abuso e negligência de crianças só pode ocorrer se o abuso infantil for levado em conta no diagnóstico diferencial da presente condição médica da criança. A abordagem à família deve ser apoiadora, acrítica e empática. O indivíduo que traz a criança para o consultório médico pode não ter nenhum envolvimento no abuso. Aproximadamente um terço dos incidentes de abuso infantil ocorre em ambientes extrafamiliares. No entanto, a suposição de que o cuidador é "legal", combinada com a não consideração da possibilidade de abuso, pode custar caro e até ser fatal. Levantar a possibilidade de que uma criança sofreu abuso não é o mesmo que acusar o cuidador de ser o agressor. O profissional de saúde que está examinando a criança pode explicar à família que várias possibilidades podem explicar as lesões ou sintomas da criança relacionados ao abuso. Quando a família ou o cuidador que se apresenta não está envolvido nos maus-tratos da criança, ele pode na verdade acolher a necessária notificação e investigação.

Em todos os casos de abuso e negligência, uma história detalhada psicossocial é importante, porque os fatores psicossociais podem indicar um risco ou confirmar maus-tratos à criança. Esta história deve incluir informações sobre quem mora na casa, outros cuidadores, violência doméstica, abuso de substâncias e história familiar prévia de abuso físico ou sexual. Indagar sobre qualquer envolvimento anterior com serviços de assistência social ou aplicação da lei pode ajudar a determinar o risco.

Abuso físico

O abuso físico de crianças é mais frequentemente causado por um cuidador ou familiar, mas, às vezes, por um estranho também. As manifestações mais comuns incluem contusões, queimaduras, fraturas, traumatismo craniano e lesões abdominais. Um pequeno, mas significativo, número de mortes pediátricas inesperadas, particularmente em bebês e crianças muito pequenas (p. ex., morte súbita e inesperada), está relacionado a abuso físico.

A. História

O diagnóstico médico de abuso físico se baseia na presença de uma história discrepante, na qual a história oferecida pelo cuidador não é compatível com os achados clínicos. A discrepância pode existir porque a história está ausente, é parcial, muda ao longo do tempo ou simplesmente é ilógica ou improvável. A presença de uma história discrepante deve induzir a solicitação de uma consulta com uma equipe multiprofissional de proteção à criança ou uma notificação à agência de serviços de proteção infantil. Esta agência é autorizada por lei estadual a investigar notificações de suspeita de abuso e negligência infantil. Uma investigação por assistentes sociais e, possivelmente, agentes policiais, bem como uma visita domiciliar, pode ser necessária para resolver as circunstâncias das lesões da criança.

B. Achados físicos

Os achados no exame das crianças abusadas fisicamente podem incluir escoriações, alopecia (por puxar o cabelo), mordidas, contusões, queimaduras, traumatismo dentário, fraturas, marcas de atadura ou cicatrizes. As lesões podem estar em vários estágios de cura. As contusões em crianças que sofrem abuso físico às vezes são padronizadas (p. ex., marcas de cinto, marcas de

Quadro 7-1 Possíveis emergências médicas por abuso infantil

Qualquer criança com contusões (especialmente da cabeça, do rosto ou abdominais), queimaduras ou fraturas
Qualquer bebê ou criança menor de 2 anos com história de suspeita de síndrome do bebê sacudido ou outros traumatismos cranianos
Qualquer criança que tenha sofrido traumatismo abdominal suspeito ou conhecido
Qualquer criança com queimaduras em forma de meia ou luva ou em outros padrões incomuns, queimaduras na genitália e qualquer lesão por queimadura inexplicável
Qualquer criança com revelação ou sinal de agressão sexual dentro de 48-72 h após o alegado evento se a possibilidade de lesão aguda está presente ou se existe evidência forense

fivela ou marcas de pinça ou garra) e são normalmente encontradas sobre as áreas de tecidos moles do corpo. Bebês ou crianças mais velhas em geral apresentam contusões acidentais sobre proeminências ósseas, como canelas e cotovelos. Qualquer contusão em um bebê que ainda não anda deve ser encarada com preocupação. É importante observar que a datação das contusões não é confiável e deve ser abordada com cautela. Emergências de abuso infantil estão listadas no Quadro 7-1. Lacerações do frênulo ou da língua e ferimentos nos lábios podem estar associados à alimentação forçada ou trauma contundente. Padrões patognomônicos de queimaduras incluem aquelas em forma de meia e luva; queimaduras por imersão das nádegas, às vezes com um "buraco em rosca" como área poupada; e queimaduras padronizadas, como de cigarros ou objetos quentes (p. ex., grelha, modelador de cabelo ou isqueiro). A ausência de marcas de respingos ou de um padrão compatível com derramamento podem ajudar a diferenciar queimaduras por líquido acidentais de propositais.

Os traumatismos cranianos e abdominais podem se apresentar com sinais e sintomas compatíveis com tais ferimentos. Traumatismo craniano infligido (p. ex., síndrome do bebê sacudido) e lesões abdominais podem não ter resultados visíveis ao exame. Os sintomas podem ser sutis e podem imitar outras doenças, como a gastrenterite. Estudos demonstram que os casos de traumatismo craniano provocado passarão despercebidos quando os profissionais não consideram o diagnóstico. O achado de hemorragias retinianas em uma criança sem uma condição médica compatível (p. ex., leucemia, infecções congênitas ou distúrbio de coagulação) deve aumentar a preocupação com possível traumatismo craniano não acidental. Hemorragias da retina não costumam resultar de ressuscitação cardiopulmonar de lactentes ou de crianças.

C. Achados radiológicos e laboratoriais

Alguns achados radiológicos são fortes indicadores de abuso físico. Exemplos são fraturas metafisárias de "canto" ou "alça de balde" dos ossos longos em crianças, fratura espiral das extremidades em recém-nascidos, fraturas de costela, fraturas da apófise espinhosa e fraturas em múltiplos estágios de cura. Exames do esqueleto em crianças de 3 anos ou menos devem ser realizados quando uma fratura suspeita é diagnosticada. O achado de hemorragia subdural por exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética em lactentes — na ausência de uma história clara de acidente — está altamente correlacionado com traumatismo craniano por abuso. Tomografia computadorizada abdominal é o teste preferencial quando há suspeita de trauma abdominal. Qualquer bebê ou criança muito jovem com suspeita de traumatismo craniano ou abdominal relacionado a abuso deve ser avaliado imediatamente por um médico de emergência ou traumatologista.

Estudos de coagulação e hemograma completo com plaquetas são úteis em crianças que apresentam escoriações múltiplas ou graves em diferentes estágios de cura. Condições de coagulopatia podem confundir o quadro diagnóstico, mas podem ser excluídas com cuidadosa anamnese, exame físico, triagens laboratoriais e consultas hematológicas, se necessário.

Abuso sexual

O abuso sexual é definido como o ato de envolver jovens dependentes e imaturos em atividades sexuais que eles não podem compreender plenamente e para as quais não podem dar seu consentimento, ou em atividades que violam as leis e os tabus de uma sociedade. Ele inclui todas as formas de violência, incesto ou violação sexual e pedofilia. Isso inclui carícias, contato oral-genital-anal, todas as formas de relação sexual ou penetração, exibicionismo, voyeurismo, exploração ou prostituição e o envolvimento de crianças na produção da pornografia. Embora na última década tenha ocorrido uma pequena tendência de decréscimo no número total de notificações de abuso sexual nos EUA, a exploração e o aliciamento de crianças e adolescentes pela internet continuam uma tendência crescente.

A. História

O abuso sexual pode vir à atenção do clínico de diferentes maneiras: (1) A criança pode ser levada para uma consulta de rotina ou por um problema agudo e o médico suspeitar de abuso sexual como resultado da história ou exame físico. (2) O pai ou responsável, suspeitando que a criança pode ter sofrido abuso sexual, pode levar a criança ao médico e solicitar um exame para confirmar ou descartar abuso. (3) A criança pode ser encaminhada pelos serviços de proteção infantil ou pela polícia para um exame comprobatório após revelação de abuso sexual pela criança ou alegação de abuso pelos pais ou terceiros. O Quadro 7-2 lista as apresentações comuns de abuso sexual infantil. Deve-se ressaltar que, com exceção de trauma agudo, algumas doenças sexualmente transmissíveis (DST) ou provas laboratoriais forenses, nenhuma dessas apresentações é específica. As apresentações listadas devem despertar a suspeita da possibilidade de abuso sexual e levar o médico a fazer as perguntas cabíveis, de forma compassiva e não acusatória. Fazer perguntas não tendenciosas e apropriadas para a idade da criança é importante, sendo, com frequência, melhor realizadas pelo entrevistador mais experiente após uma denúncia. Podem existir protocolos de agentes comunitários de centros de defesa da criança que ajudam na investigação dessas denúncias. As preocupações manifestadas sobre abuso sexual no contexto do processo de divórcio e de custódia devem ser tratadas da

Quadro 7-2 Apresentações de abuso sexual

Declarações gerais ou diretas sobre abuso sexual
Conhecimento, jogo ou comportamento sexualizado em jovens imaturos
Abuso sexual de outras crianças pela vítima
Alterações comportamentais
Transtornos do sono (p. ex., pesadelos e terrores noturnos)
Transtornos do apetite (p. ex., anorexia, bulimia)
Depressão, isolamento social, ansiedade
Agressão, acessos de raiva, impulsividade
Transtornos neuróticos ou de conduta, fobias ou comportamentos de esquiva
Culpa, baixa autoestima, desconfiança, sentimentos de desamparo
Reações histéricas ou de conversão
Ameaças ou comportamento suicida ou de fuga
Masturbação excessiva
Condições médicas
Dor abdominal recorrente ou queixas somáticas frequentes
Trauma genital, anal ou uretral
Queixas recorrentes de dor genital ou anal, corrimento, sangramento
Enurese ou encoprese
Doenças sexualmente transmissíveis
Gravidez
Promiscuidade ou prostituição, disfunção sexual, medo de intimidade
Problemas escolares ou evasão escolar
Abuso de substâncias

mesma maneira, com a mesma documentação objetiva e imparcial. A American Academy of Pediatrics publicou diretrizes para a avaliação de abuso sexual infantil, bem como outras relacionadas a maus-tratos na infância.

B. Achados físicos

Os achados genitais e anais das crianças abusadas sexualmente, bem como as mudanças do desenvolvimento e variações normais nos hímens femininos pré-púberes já foram descritos em artigos de revista e guias de diagnóstico visual. Para manter um senso de conforto e de rotina para o paciente, o exame genital deve ser realizado no contexto de um exame de corpo inteiro. Para meninas pré-púberes não sexualmente ativas, um exame interno com espéculo raramente é necessário, a menos que haja suspeita de lesão interna. As estruturas da genitália externa feminina podem ser satisfatoriamente visualizadas usando a separação e tração labial com a criança deitada de costas na posição de rã ou com os joelhos sobre o peito. A maioria das vítimas de abuso sexual não apresenta achados físicos. As razões para isso incluem atraso na revelação por parte da criança, abuso que pode não causar traumas físicos (p. ex., carícias, contato orogenital, ou exploração por fotografia pornográfica), ou cura rápida de ferimentos leves, como abrasões, contusões ou lacerações labiais, do hímen ou anais. Anormalidades não específicas das regiões genital e retal, como eritema, erupções cutâneas e irritação, podem não sugerir abuso sexual na ausência de uma história corroboradora, revelação ou alterações de comportamento.

Algumas DST devem sugerir fortemente abuso sexual. Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* ou sífilis além do período perinatal é diagnóstico de abuso sexual. *Chlamydia trachomatis*, herpes-vírus simples, tricomoníase e vírus do papiloma humano são sexualmente transmissíveis, embora o curso dessas infecções potencialmente adquiridas no período perinatal possa ser longo. No caso do vírus do papiloma humano, o aparecimento de verrugas venéreas após a primeira infância deve levar a uma discussão sobre questões de abuso sexual. O HPV é um vírus onipresente e pode se espalhar inocentemente por cuidadores com lesões de mão; biópsia e genotipagem viral é raramente indicada e, muitas vezes, sua disponibilidade é limitada. Finalmente, abuso sexual deve ser considerado com o diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana (HIV) quando outros modos de transmissão (p. ex., transfusão ou aquisição perinatal) estiverem descartados. Profilaxia pós-exposição com medicamentos para o HIV em casos de violência sexual aguda devem ser considerados apenas após a avaliação do risco de transmissão e consulta com um especialista em doenças infecciosas.

Embora a sensibilidade e a especificidade dos testes sem cultura, como os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), tenham melhorado, eles ainda não foram aprovados para o rastreio de DST em vítimas de abuso sexual ou para crianças menores de 12 anos de idade. Se um NAAT é positivo, é necessário realizar um segundo teste NAAT confirmatório que analise um alvo alternativo do material genético na amostra ou uma cultura-padrão. Finalmente, os Centers for Disease Control and Prevention e muitos atlas para abuso sexual fornecem orientações para a triagem e o tratamento de DST no contexto de abuso sexual.

C. Análise, avaliação e manejo

Uma avaliação forense das crianças vítimas de abuso sexual deve ser realizada em um contexto que impeça mais sofrimento emocional. Todos os profissionais devem ter acesso a um *kit* de estupro, que orienta o médico por meio de um conjunto de provas e culturas por etapas. Isso deve ocorrer em um departamento de emergência ou clínica onde a cadeia de custódia para amostras possa ser assegurada. O examinador mais experiente (pediatra, enfermeiro ou agente de defesa da criança) é preferível. Para os casos de abuso ou estupro ocorrido nas últimas 72 h, a maioria dos Estados exige para fins legais que um *kit* de estupro seja usado. Se a história indica que a criança pode ter tido contato com o esperma de um criminoso há menos de 72 h, um exame para procurar sêmen ou seus marcadores (p. ex., fosfatase ácida) deve ser realizado de acordo com protocolos estabelecidos. Mais importante, se existe história de possível abuso sexual nas últimas 48-72 h e a criança relata um problema físico ou um sinal físico é observado (p. ex., sangramento ou corrimento genital ou anal), a criança deve ser examinada para identificar evidências de trauma. O exame colposcópico pode ser crucial para determinar a extensão dos danos e fornecer a documentação jurídica.

Nem todos os componentes de um *kit* de coleta de evidências forenses podem ser indicados na configuração do abuso sexual infantil (por oposição aos casos de estupro de adultos); a história clínica e o risco de exposição devem orientar as amostras que são coletadas. Além das 72 h, a avaliação é feita conforme a história fornecida. Os orifícios envolvidos devem ser cultivados para

N. gonorrhoeae e *C. trachomatis,* e as secreções vaginais avaliadas para *Trichomonas*. Estas infecções e vaginose bacteriana são as infecções mais frequentemente diagnosticadas entre as meninas mais velhas que foram agredidas sexualmente. Sorologia para RPR, hepatite B e HIV devem ser obtidas no início do estudo e repetidas após 2-3 meses. Testes de gravidez devem ser feitos conforme indicado.

Casos de violência sexual aguda que envolvem trauma ou transmissão de líquido corporal devem ter profilaxia de DST. O uso de doses adultas de ceftriaxona (125 mg IM em dose única), metronidazol (2 g VO em dose única) e azitromicina (1 g VO em dose única) ou doxiciclina (100 mg VO 2 vezes/dia durante sete dias) deve ser oferecido quando pacientes mais velhas ou adolescentes se apresentarem para avaliação. (A dosagem pediátrica é calculada pelo peso e pode ser encontrada nos guias de referência.) A vacinação contra hepatite B deve ser administrada a pacientes que não tenham sido previamente vacinados. Não existe profilaxia eficaz para a hepatite C. Uma avaliação do perpetrador de uma infecção sexualmente transmissível, se possível, pode ajudar a determinar a exposição ao risco e orientar a profilaxia. Profilaxia para HIV deve ser considerada em determinadas circunstâncias (ver Capítulo 42). Para meninas pós-púberes, contracepção deve ser dada se o estupro ocorreu há menos de 72 h.

Embora muitas vezes seja difícil que as pessoas façam os exames de acompanhamento semanas após uma agressão, estes exames são essenciais para detectar novas infecções, imunização completa com vacinação contra hepatite B, se necessário, e continuação do provimento de apoio psicológico.

Adams JA et al.: Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. J Pediatr Adolesc Gynecol 2007; 20:163 [PMID: 17561184].

Girardet RG et al.: Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. Pediatrics 2009; 124:79 [PMID: 19564286].

Woods CR: Sexually transmitted diseases in prepubertal children: Mechanisms of transmission, evaluation of sexually abused children, and exclusion of chronic perinatal viral infections. Sem Pediatr Infect Dis 2005; 16:317 [PMID: 16210111].

Abuso emocional e negligência

O abuso emocional ou psicológico tem sido definido como o ato de rejeitar, ignorar, criticar, isolar ou aterrorizar os filhos, que tem o efeito de minar sua autoestima. A forma mais comum é o abuso ou difamação verbal. As crianças que testemunham violência doméstica devem ser consideradas vítimas de abuso emocional.

A característica mais comum da negligência emocional é a ausência do apego genitor-criança normal e uma subsequente incapacidade de reconhecer e responder às necessidades de um bebê ou criança. Uma manifestação comum da negligência emocional na infância é a insuficiência nutricional (não orgânica). Emocionalmente, os pais negligentes parecem ser incapazes de reconhecer o estado físico ou emocional de seus filhos. Por exemplo, um genitor emocionalmente negligente pode ignorar o choro do bebê se o choro for incorretamente percebido como expressão de raiva. Esta interpretação leva a uma alimentação inadequada e crescimento insuficiente.

O abuso emocional pode causar sintomas inespecíficos em crianças. Perda da autoestima ou da autoconfiança, transtornos do sono, sintomas somáticos (p. ex., dores de cabeça e dores de estômago), hipervigilância ou comportamentos evitantes ou fóbicos (p. ex., rejeição da escola ou fuga) podem ser as queixas apresentadas. Essas queixas também podem ser observadas em crianças que sofrem violência doméstica. O abuso emocional pode ocorrer em casa ou na creche, na escola, na equipe desportiva ou em outros ambientes.

Negligência física e insuficiência de crescimento

Negligência física é a incapacidade de fornecer a alimentação, as roupas e o abrigo necessários e um ambiente seguro no qual as crianças possam crescer e se desenvolver. Embora muitas vezes associada à pobreza ou ignorância, a negligência física envolve um problema mais sério do que a simples falta de recursos. Muitas vezes existe um componente de negligência emocional e uma falha ou incapacidade, intencional ou não, de reconhecer e responder às necessidades da criança.

A. História

Embora tenha sido confirmada em quase três quartos de todas as vítimas em 2008, a negligência não é facilmente documentada na história. A negligência física — que deve ser diferenciada das privações da pobreza — estará presente mesmo depois de serviços sociais adequados terem sido disponibilizados para famílias carentes. O médico deve avaliar a história psicossocial e dinâmica familiar quando existe possibilidade de negligência, e uma cuidadosa investigação do lar e da família inteira por assistentes sociais pode ser necessária.

A história oferecida em casos de falha de crescimento (deficit de crescimento) é muitas vezes incompatível com os achados físicos. Crianças que tenham sofrido uma desaceleração significativa do crescimento provavelmente não estão recebendo as quantidades adequadas ou os tipos apropriados de alimentos, apesar da história alimentar fornecido. As condições médicas que causam retardo no crescimento na primeira e segunda infâncias podem ser descartadas com uma história detalhada e exame físico com exames laboratoriais mínimos. A história psicossocial pode revelar depressão materna, caos ou disfunção familiar, ou outros fatores de risco sociais anteriormente desconhecidos (p. ex., abuso de drogas, violência, pobreza ou doença psiquiátrica). A colocação da criança com outro cuidador geralmente é seguida por um drástico ganho de peso. A hospitalização do paciente gravemente desnutrido é por vezes necessária, mas a maioria dos casos é tratada em ambulatório.

B. Achados físicos

Bebês e crianças com insuficiência de crescimento de origem não orgânica têm uma relativa ausência de gordura subcutânea nas bochechas, nádegas e extremidades. Outras condições associadas

à insuficiente ingestão de nutrientes e vitaminas podem estar presentes. Se a condição persiste por algum tempo, esses pacientes também podem parecer deprimidos. Crianças mais velhas que sofreram negligência emocional crônica também podem ter baixa estatura (i.e., nanismo por privação). A circunferência da cabeça geralmente é normal em casos de insuficiência de crescimento de origem não orgânica. A microcefalia pode significar uma condição pré-natal, doença congênita ou deficiência nutricional crônica e aumenta a probabilidade de atraso do desenvolvimento mais grave e possivelmente permanente.

C. Achados radiológicos e laboratoriais

Crianças com deficiência de crescimento e desnutrição podem não exigir uma avaliação completa. Avaliação da curva de crescimento do paciente, bem como cuidadosa plotagem dos parâmetros de crescimento subsequentes após o tratamento, é fundamental. Hemograma completo, sumário de urina, painel de eletrólitos e testes da tireoide e da função hepática são suficientes. A triagem neonatal deve ser documentada como de costume. Outros testes devem ser orientados por qualquer aspecto da história clínica que aponte para uma condição não diagnosticada anteriormente. Um exame do esqueleto e tomografia computadorizada da cabeça podem ser úteis caso haja suspeita de abuso físico concomitante. O melhor método de triagem, no entanto, é a colocação em um ambiente no qual a criança possa ser alimentada e monitorada. Internação hospitalar ou em uma instituição de assistência social pode ser necessária. O ganho de peso pode não ocorrer por vários dias a uma semana em casos graves.

Privação de cuidados médicos

Privação de cuidados médicos é a incapacidade de fornecer o tratamento necessário para bebês ou crianças com doenças potencialmente fatais ou outras condições médicas graves ou crônicas. Muitos Estados têm leis revogadas que apoiavam isenções religiosas como razão para não procurar cuidados médicos para crianças doentes.

Síndrome de Munchausen por procuração

A síndrome de Munchausen por procuração é uma doença relativamente rara em que um cuidador, geralmente a mãe, simula ou cria os sinais ou sintomas da doença em uma criança. Mais recentemente, o distúrbio foi denominado abuso infantil médico. Casos fatais foram relatados.

A. História

Crianças com síndrome de Munchausen por procuração podem apresentar os sinais e sintomas de qualquer doença que é ficticiamente produzida ou simulada. A criança pode apresentar uma longa lista de problemas médicos ou, muitas vezes, queixas bizarras recorrentes. Persistente busca de médicos e invalidez forçosa (p. ex., não aceitar que a criança é saudável e reforçar que a criança está doente de alguma forma) também são incluídos na definição original da síndrome de Munchausen por procuração.

B. Achados físicos

As crianças podem realmente estar doentes ou, com mais frequência, são apresentadas como doentes e têm uma aparência clínica normal. Entre as apresentações relatadas mais comuns estão apneia recorrente, desidratação por vômito induzido ou diarreia, sepse, quando contaminantes são injetados na criança, alteração do estado mental, febre, hemorragia gastrintestinal e convulsões.

C. Achados radiológicos e laboratoriais

Sepse polimicrobiana recorrente (especialmente em crianças com cateteres permanentes), apneia recorrente, desidratação crônica de causa desconhecida, ou outros achados laboratoriais altamente incomuns inexplicáveis devem levantar a suspeita de síndrome de Munchausen por procuração. Testes toxicológicos também pode ser úteis.

American Academy of Pediatrics: *Visual Diagnosis of Child Abuse* [CD ROM]. 3rd ed. American Academy of Pediatrics, 2008.

American Academy of Pediatrics Clinical Report: The evaluation of sexual abuse of children. Pediatrics 2005;116:506 [PMID: 16061610].

American Academy of Pediatrics Section on Radiology: Diagnostic imaging of child abuse. Pediatrics 2009;123(5):1430–1435 [PMID: 19403511].

American Humane Society: Protecting children. Available at: http://www.americanhumane.org/protecting-children/. Accessed September 18, 2009.

American Professional Society on the Abuse of Children. Available at: http://www.apsac.org/. Accessed September 18, 2009.

Berkoff MC et al.: Has this prepubertal girl been sexually abused? JAMA 2008;300:2779 [PMID: 19088355].

Black CM et al.: Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in children being evaluated for sexual abuse. Pediatr Infect Dis 2009;28(7):608–613 [PMID: 19451856].

Christian CW, Block R; American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: Abusive head trauma in infants and children. Pediatrics 2009;123(5):1409–1411 [PMID: 19403508].

DeBellis MD: The psychobiology of neglect. Child Maltreat 2005;10:150 [PMID: 15798010].

Hymel KP; American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: When is lack of supervision neglect? Pediatrics 2006;118:1296 [PMID: 16951030].

Hymel KP; American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect; National Association of Medical Examiners: Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. Pediatrics 2006;118:421 [PMID: 16818592].

Kellogg N; American Academay of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: The evaluation of sexual abuse in children. Pediatrics 2007;119(6):1232–1241 [PMID: 17545397].

Kempe AM et al.: Patterns of skeletal fractures in child abuse: Systematic review. BMJ 2008;337:a1518 [PMID: 18832412].

McCann J et al.: Healing of hymenal injuries in prepubertal and adolescent girls: A descriptive study. Pediatrics 2007;119:e1094 [PMID: 17420260].

Roesler T, Jenny C: *Medical Child Abuse: Beyond Munchausen Syndrome by Proxy*. American Academy of Pediatrics, 2009.

Shaw RJ et al.: Factitious disorder by proxy: Pediatric condition falsification. Harv Rev Psychiatry 2008;16:215–224 [PMID 18661364].

Sirotnak AP et al.: Physical abuse of children. Pediatr Rev 2004; 25:264 [PMID: 15286272].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial para abuso e negligência pode ser direto (i.e., lesão traumática contra não traumática). Também pode ser mais evasivo, como no caso de lesões múltiplas que podem gerar preocupação com uma condição médica subjacente, ou em situações onde mudanças de comportamento ou sintomas físicos complexos mas inespecíficos refletem o impacto emocional dos maus-tratos.

O diagnóstico diferencial de todas as formas de abuso físico pode ser considerado no contexto de uma história de trauma detalhada, história médica familiar, achados radiográficos e exames laboratoriais. O diagnóstico da osteogênese imperfeita ou outras doenças do colágeno, por exemplo, pode ser considerado na criança com achados na pele e articulações ou fraturas múltiplas, com ou sem a apresentação radiográfica clássica, sendo melhor fazê-lo em consulta com um geneticista, um cirurgião ortopédico e um radiologista. Traumas — acidentais ou propositais — lideram a lista dos diagnósticos diferenciais de hematomas subdurais. Coagulopatia; distúrbios do metabolismo de cobre, aminoácidos ou ácidos orgânicos (p. ex., síndrome de Menkes e acidemia glutárica tipo 1); infecção crônica ou anterior do sistema nervoso central; trauma do nascimento ou malformação congênita do sistema nervoso central (p. ex., malformações arteriovenosas ou acúmulos de líquido cerebrospinal) podem precisar ser descartados em alguns casos. Deve-se reconhecer, no entanto, que as crianças com estas doenças raras também podem ser vítimas de abuso ou negligência.

Há condições médicas que podem ser confundidas com abuso sexual. Quando achados anormais do exame físico são observados, o conhecimento dessas condições é fundamental para evitar erros de interpretação. O diagnóstico diferencial inclui vulvovaginites, líquen escleroso, dermatite, adesões labiais, distúrbios congênitos da uretra ou vulva, doença de Crohn e lesões acidentais nos lábios vaginais. Na maioria dos casos, estes podem ser descartados por história cuidadosa e exame.

TRATAMENTO

A. Manejo

Lesões por agressão física, DSTs e sequelas médicas de negligência devem ser tratadas imediatamente. Crianças com deficit de crescimento relacionado à negligência física e emocional precisam ser colocadas em um ambiente onde possam ser alimentadas e cuidadas. Da mesma forma, a criança que corre risco de abuso ou negligência recorrente precisa ser colocada em um ambiente seguro. Dadas as implicações emocionais e para o desenvolvimento, o encaminhamento imediato para recursos de saúde mental de qualquer paciente com história de abuso infantil ou negligência é crucial. Houve progressos significativos na identificação, na pesquisa e na execução de tratamentos eficazes e com base em evidências para maus-tratos.

B. Notificações

Nos EUA, médicos e muitos outros profissionais que entram em contato ou cuidam de crianças são notificadores obrigatórios. Se há suspeita de abuso ou negligência, uma notificação deve ser feita para a agência local ou estadual designada para investigar essas questões. Na maioria dos casos, esta será a agência de serviços de proteção infantil. Agências de aplicação da lei também podem receber essas notificações. O objetivo do relatório é permitir aos profissionais reunir os elementos necessários para determinar se o ambiente da criança (p. ex., casa, escola, creche ou lar adotivo) é seguro. Estudos recentes documentam barreiras para a notificação, mas os médicos devem estar conscientes de que informação de boa fé é uma exigência legal para qualquer suspeita de abuso. Deixar de notificar uma preocupação pode ter desdobramentos legais para o provedor de saúde ou consequências graves para a saúde e segurança do paciente. Muitos hospitais e comunidades formam equipes de proteção da criança ou consultores disponíveis quando existem dúvidas sobre o diagnóstico e tratamento em um caso de abuso infantil. Uma lista de consultores pediátricos em abuso infantil pode ser obtida junto à American Academy of Pediatrics.

Exceto em casos extremos, uma denúncia de abuso emocional dificilmente vai gerar uma resposta imediata dos órgãos de proteção à criança. Isto não deve impedir a notificação, especialmente se também houver preocupação com violência doméstica ou outras formas de abuso ou negligência. Os profissionais podem encorajar os pais a se envolverem com programas de treinamento para uma criação efetiva (p. ex., Healthy Families America ou Parents Anonymous) ou procurar uma consulta de saúde mental. O suporte para a criança pode também incluir aconselhamento psiquiátrico ou atividades de tutoria e de pares de idade adequada na escola ou na comunidade. Finalmente, a comunicação com os serviços sociais, manejo de casos e um acompanhamento cuidadoso por médicos de atenção primária são fundamentais para garantir a segurança permanente da criança.

Adams JA et al.: Guidelines for medical care of children who may have been sexually abused. J Pediatr Adolesc Gynecol 2007; 20:163 [PMID: 17561184].

Centers for Disease Control and Prevention: 2006 Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. Available at: http://www.cdc.gov/std/treatment/. Accessed August 27, 2009.

Girardet RG et al.: HIV post-exposure prophylaxis in children and adolescents presenting for reported sexual assault. Child Abuse Negl 2009;33:173 [PMID: 19324415].

Jones R et al.: Clinicians' description of factors influencing their reporting of suspected child abuse: Report of the Child Abuse Reporting Experience Study Research Group. Pediatrics 2008 Aug;122(2): 259–266 [PMID: 18676541].

PROGNÓSTICO

Dependendo da extensão das lesões resultantes do abuso físico ou sexual, o prognóstico para a recuperação completa pode variar. Abusos físicos graves que envolvem traumatismo craniano, trauma múltiplo, queimaduras graves ou trauma abdominal exercem significativa morbidade e risco de mortalidade. Crianças hospitalizadas com diagnóstico de abuso ou negligência têm estadias mais longas e são mais propensas a morrer. Consequências a longo prazo na saúde e no desenvolvimento são comuns. Por exemplo, crianças que sofrem danos cerebrais relacionados

com traumatismo craniano por abuso podem ter alterações neurológicas importantes, como paralisia cerebral, problemas de visão, epilepsia, microcefalia e transtornos de aprendizagem. Outras lesões menores, como escoriações ou queimaduras, fraturas e até mesmo lesões resultantes de trauma por penetração genital, podem curar bem e não deixar sequelas.

Os resultados emocionais e psicológicos para as vítimas muitas vezes são mais prejudiciais do que as lesões físicas. Maus-tratos infantis e outros tipos de disfunção psicossocial afetam o desenvolvimento da saúde física e mental das crianças durante décadas. Preocupações há muito existentes foram validadas; as vítimas têm maiores taxas de problemas de saúde na infância e idade adulta, suicídio na adolescência, alcoolismo e abuso de drogas, ansiedade e depressão, criminalidade e violência e problemas de aprendizagem.

Centers for Disease Control and Prevention: Adverse childhood experiences study. Available at: http://www.cdc.gov/nccdphp/vace. Accessed August 27, 2009.

Child Welfare Information Gateway: Long-term consequences of child abuse and neglect. Available at: http://www.childwelfare.gov/pubs/factsheets/long_term_consequences.cfm. Accessed August 30, 2009.

Stirling J, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect and Section on Adoption and Foster Care; Amaya-Jackson L, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; Amaya-Jackson L, National Center for Child Traumatic Stress: Understanding the behavioral and emotional consequences of child abuse. Pediatrics 2008;122(3):667–673 [PMID: 18762538].

8

Pediatria ambulatorial e no consultório

Maya Bunik, MD, MSPH
Robert M. Brayden, MD
David Fox, MD

Os serviços ambulatoriais pediátricos oferecem a crianças e adolescentes os cuidados de saúde e os serviços e consultas para o manejo preventivo agudo e crônico. Neste capítulo, é dada atenção especial à história pediátrica e ao exame físico, aos estágios normais do desenvolvimento, aos exames laboratoriais de triagem e a vários tópicos pediátricos comuns.

O desenvolvimento de uma relação médico-paciente-pais é crucial para que o paciente e os pais consigam efetivamente confidenciar as suas preocupações. Esta relação se desenvolve com o passar do tempo, com números crescentes de consultas, e é facilitada pela continuidade dos profissionais e dos outros membros da equipe. Esta relação clínica se baseia na confiança que se desenvolve como resultado de várias experiências no contexto da consulta. Talvez o principal fator que facilite a relação seja o recebimento, pelos pacientes ou pais, de conselhos válidos e efetivos. As habilidades importantes incluem a escolha do vocabulário que comunique compreensão e competência, a demonstração de comprometimento, dedicando tempo e atenção ao que causa preocupação, e a demonstração de respeito por áreas que o paciente ou os pais não desejem abordar (desde que não haja desconfiança acerca de abusos físicos ou sexuais ou negligência). Os pais e os pacientes esperam que suas preocupações sejam abordadas com confidencialidade e que o profissional entenda e empatize com aquelas preocupações. A relação efetiva médico-paciente-pais é um dos aspectos mais recompensadores da pediatria ambulatorial.

HISTÓRIA PEDIÁTRICA

Uma característica ímpar da pediatria é que a história representa um amálgama dos relatos objetivos dos pais (p. ex., febre por quatro dias), a interpretação subjetiva dos pais sobre os sintomas da criança (p. ex., o choro do bebê interpretado pelos pais como dor abdominal), e para as crianças maiores a sua própria história dos eventos. Os pais e os pacientes podem fornecer uma história específica e detalhada, ou uma história vaga que requeira uma sondagem mais focada. Os pais podem ou não ser capazes de distinguir se os sintomas seriam causados por uma enfermidade orgânica ou uma preocupação psicológica. A compreensão da família e de suas crenças e preocupações com a criança pode ajudar no processo de distinguir as condições orgânicas, emocionais e/ou comportamentais, minimizando exames e intervenções desnecessários.

Embora as preocupações dos pais precisem ser entendidas, é essencial também obter, tanto quanto possível, da história diretamente do paciente. As histórias diretas não só dão a informação de primeira mão, mas também dão à criança um grau de controle sobre uma situação potencialmente ameaçadora e que pode revelar informações importantes sobre a família.

A obtenção de uma história pediátrica completa é demorada. Muitos serviços fornecem questionários para os pais completarem antes de o profissional ver a criança. Os dados dos questionários podem tornar uma consulta ambulatorial mais produtiva, permitindo que o médico aborde problemas em detalhes e revise mais rapidamente as áreas que não sejam relevantes. Os questionários podem ser mais produtivos que as entrevistas cara a cara em esclarecer aspectos particularmente sensíveis da história. Entretanto, a falha em revisar e assimilar essa informação antes da entrevista pode fazer com que um pai ou um paciente sinta que o tempo e o esforço foram desperdiçados.

Os elementos da história que serão úteis com o passar do tempo devem ser prontamente acessíveis na ficha médica. Tal informação pode ser acumulada em uma folha resumida, conforme ilustrado na Figura 8-1. São comumente incluídos os dados demográficos, uma lista de problemas, a informação sobre o uso crônico de medicamentos, alergias e hospitalizações prévias e os nomes dos outros médicos que atendam o paciente. A documentação das imunizações, incluindo todos os dados da Carteira de Vacinação, deve ser mantida em uma segunda página.

Os componentes de uma história pediátrica completa estão listados no Quadro 8-1. A informação deve, idealmente, ser obtida na primeira visita ao consultório. Os primeiros sete itens podem ser incluídos em uma folha de resumo, na frente do prontuário médico. Os itens 8 e 9, e uma revisão focada dos sistemas, são tratados conforme cada consulta de cuidados agudos ou crônicos. Toda a lista deve ser revisada e complementada com as atualizações relevantes em cada consulta de puericultura.

Nome _____ Sobrenome _____ D.N. _____
Mãe _____ Pai _____ Irmãos _____
Nº registro _____ Convênio de saúde _____

Problemas			Medicamentos crônicos		
Data de início	Descrição	Data de resolução	Data do início		Data da interrupção
			Alergias		
			Data		
Data	Hospitalizações/Lesões/Procedimentos		Data	Especialistas	

▲ **Figura 8-1** O uso de uma folha de resumo, como esta, antes do registro, facilita a reorientação do cuidador e seus parceiros com o paciente. Algumas clínicas mantêm o registro de consultas de supervisão de saúde nesta folha para dizer ao médico se a criança provavelmente recebeu os serviços preventivos apropriados. Uma segunda página, que documenta as imunizações, deve registrar os dados requeridos pela legislação nacional de vacinação. Quando uma alergia com potencial para anafilaxia for identificada, o paciente deve usar uma pulseira de alerta e obter um *kit* de adrenalina, se for apropriado.

EXAME FÍSICO PEDIÁTRICO

Durante o exame físico pediátrico, deve-se ter tempo para permitir ao paciente se familiarizar com o examinador. As interações e as instruções ajudam a criança a entender o que está ocorrendo e o que deve ser esperado. Uma atitude gentil e amistosa e uma voz baixa ajudam a estabelecer um contexto que conduz a um exame físico não ameaçador. O examinador deve levar em consideração a necessidade de uma criança quieta, a extensão da confiança estabelecida, e a possibilidade de uma resposta emocional (choro!) ao decidir a ordem em que os sistemas orgânicos da criança serão examinados. Os procedimentos dolorosos ou desagradáveis (p. ex., otoscopia) devem ser adiados até o final do exame. O examinador conseguindo ou não estabelecer uma relação de confiança com a criança, o processo do exame deve prosseguir de forma eficaz e sistemática.

A inspeção simples é importante, porque as crianças pequenas podem temer o exame e ficar agitadas. Por exemplo, durante uma consulta por um quadro agudo de febre, o examinador deve observar a cor da pele e o esforço respiratório da criança antes de começar o exame. Durante uma consulta eletiva de puericultura, a observação dará ao examinador uma oportunidade de avaliar as interações da criança com os pais.

A roupa deve ser removida lenta e gentilmente, para evitar que a criança se sinta ameaçada. Um pai ou a própria criança são habitualmente as melhores pessoas para fazer isso. O recato

Quadro 8-1 Componentes do banco de dados da história pediátrica[a]

1. Dados demográficos	Nome do paciente (e apelido, se houver), data de nascimento, número de registro, sexo, raça, nomes dos pais (primeiro e último nome), nomes dos irmãos e convênio de saúde.
2. Lista de problemas	Problemas importantes ou significativos, incluindo datas de início e resolução.
3. Alergias	Alergênio desencadeante, natureza da reação, tratamento necessário e data que a alergia foi diagnosticada.
4. Medicamentos crônicos	Nome, concentração, dose e frequência de medicamentos de uso contínuo.
5. História do parto	Saúde materna durante a gravidez, medicamentos, drogas usadas, complicações da gravidez; duração do parto; tipo do parto; e complicações do parto. Peso do bebê ao nascimento, idade gestacional, escore de Apgar e problemas no período neonatal.
6. Procedimentos de triagem	Resultados da triagem no recém-nascido, triagem da visão e audição, qualquer triagem na saúde, ou exames laboratoriais de triagem. (Os resultados de triagem do desenvolvimento são mantidos na seção do desenvolvimento; ver item 14.)
7. Imunizações	Antígeno(s), data de administração, fabricante da vacina e número de lote, e nome e título da pessoa que administrou a vacina; local, reação e contraindicações prévias (p. ex., imunodeficiência ou um problema neurológico em evolução), dados do folheto de orientação vacinal (*vaccine information statement*, VIS) e data em que o folheto foi fornecido.
8. Razões para consulta	As preocupações do paciente ou dos pais, declaradas por suas próprias palavras, servem como o foco para a consulta.
9. História da doença atual	Um resumo cronológico conciso dos problemas que demandaram a consulta, incluindo a duração, a progressão, os fatores de exacerbação, as intervenções que melhoraram e as associações.
10. História clínica	Uma afirmação com relação à funcionalidade e enfermidades, lesões, hospitalizações e procedimentos na criança.
11. Dieta	Padrões de alimentação, o que gosta e o que não gosta, uso de vitaminas e quantidades relativas de carboidratos, gorduras e proteínas na dieta.
12. História familiar	Informação sobre as enfermidades dos parentes, de preferência sob a forma de uma árvore genealógica.
13. História social	Constelação familiar, relações, antecedentes educacionais dos pais, preferência religiosa, e o papel da criança na família; o perfil socioeconômico da família para identificar recursos disponíveis para a criança, o acesso a serviços que possam ser necessários, e estressores antecipados.
14. Desenvolvimento	(1) Alcance dos referenciais de desenvolvimento (incluindo os resultados dos testes de desenvolvimento); (2) Referenciais e hábitos sociais (hábitos de higiene, brincadeiras, atividades importantes, padrões de sono, disciplina, relações entre pares); (3) Progresso escolar e documentação de realizações específicas e escolaridade.
15. História sexual	Atitudes sexuais da família, educação sexual, desenvolvimento e atividade sexual, doenças sexualmente transmissíveis e medidas de controle da natalidade.
16. Revisão dos sistemas (RS)	Sintomas comuns em cada sistema corporal importante.

[a]Os componentes deste quadro devem ser incluídos no prontuário da criança e estruturados para permitir a fácil revisão e modificação. O nome e o endereço do serviço de saúde devem aparecer em todas as páginas.

deve sempre ser respeitado, e camisola ou lençóis devem ser fornecidos. Os exames em adolescentes devem ser realizados na presença de um acompanhante sempre que um exame pélvico ou um procedimento doloroso ou estressante for executado.

As macas para exame são convenientes, mas o colo dos pais é o lugar confortável para uma criança pequena. Para a maioria dos propósitos, um exame adequado pode ser conduzido em uma "maca" formada pelas pernas do pai e do examinador, sentados um em frente ao outro.

Embora um exame físico completo seja importante em qualquer idade, em determinadas faixas etárias, o exame tende a focar problemas e preocupações específicas. Em qualquer idade, um profissional atento pode detectar sinais de condições clínicas importantes em uma criança assintomática. Na lactância, por exemplo, o exame físico pode revelar a presença de craniossinostose, doença cardíaca congênita ou displasia de desenvolvimento do quadril. Similarmente, o exame de um bebê pode revelar palidez (possível anemia por deficiência de ferro) ou estrabismo. O exame de rotina de um adolescente pode revelar escoliose ou *acanthasis nigricans* (um achado associado à resistência à insulina).

CONSULTAS DE PUERICULTURA

Um dos vários esquemas para as consultas recomendadas de puericultura está ilustrado na Figura 8-2. A Federal Maternal and Child Health Bureau desenvolveu diretrizes abrangentes para a supervisão de saúde em seu programa *Bright Futures*. Em áreas onde faltam informações com base em evidências, a opinião de

especialistas foi usada como a base para essas recomendações. As diretrizes recentemente revisadas enfatizam o trabalho colaborativo com as famílias, reconhecendo a imprescindibilidade de atenção às crianças com necessidades especiais de cuidados de saúde, ganhando competência cultural e abordando os cuidados complementares e alternativos, assim como também integrando os cuidados em saúde mental no contexto de cuidados primários. Os médicos devem lembrar que as diretrizes não precisam ser rígidas; os serviços devem ser individualizados de acordo com as necessidades da criança.

Durante as consultas de puericultura, o médico deve revisar o desenvolvimento da criança e os problemas agudos e crônicos, conduzir um exame físico completo, prescrever exames apropriados de triagem e antecipar as próximas etapas de desenvolvimento. A informação recente deve ser obtida por meio de uma anamnese dirigida aos fatos ocorridos desde a última consulta. Por exemplo, "Desde a última consulta, houve alguma alteração relacionada à criança ou à vida familiar que possa ser mencionada"? O desenvolvimento deve ser avaliado pelo relato parental e pela observação do profissional em cada consulta. A vigilância do desenvolvimento é reforçada com o uso sistemático de questionários dirigidos aos pais ou testes de triagem. Os parâmetros de crescimento devem ser cuidadosamente registrados, e o peso, o comprimento ou a altura, o perímetro cefálico (até os 3 anos de idade) e o índice de massa corporal (IMC) (acima > 2 anos) devem ser registrados e avaliados usando gráficos estabelecidos de crescimento (ver o Capítulo 2). A visão e a audição devem ser avaliadas subjetivamente em cada visita, com avaliações objetivas em intervalos regulares, iniciando quando a criança for grande o suficiente para cooperar com o teste de triagem, habitualmente aos 3-4 anos de idade. Vários exames laboratoriais de triagem também podem fazer parte da consulta.

Como menos que 4% das crianças assintomáticas têm achados físicos nas consultas de rotina, uma parte importante da consulta de puericultura é dedicada às orientações preventivas. Esta parte da consulta permite ao provedor de cuidados de saúde abordar problemas comportamentais, do desenvolvimento, de prevenção de lesões, e nutricionais; problemas escolares; e outros problemas, conforme a idade, que poderão surgir antes da próxima consulta de rotina.

American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine: Recommendations for preventive pediatric health care. Pediatrics 2007;120:1376.

Dinkevich E, Ozuah PO: Well-child care: Effectiveness of current recommendations. Clin Pediatr 2002;41:211 [PMID: 12041716].

Bright Futures Guidelines, 3rd ed. Available at: http://brightfutures.aap.org/3rd_Edition_Guidelines_and_Pocket_Guide.html. Assessed August 24, 2009.

AVALIAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTAL

A abordagem dos problemas do desenvolvimento e do comportamento é uma das características centrais nos cuidados primários pediátricos. O termo retardo do desenvolvimento se refere à circunstância na qual uma criança não tenha demonstrado uma capacidade de desenvolvimento (como caminhar independentemente) em uma idade em que a maioria das crianças com desenvolvimento normal já tiver realizado essa tarefa. Os retardos no desenvolvimento são, de fato, bastante comuns: aproximadamente 18% das crianças abaixo dos 18 anos de idade têm retardos do desenvolvimento ou têm condições que os coloquem em risco de retardo do desenvolvimento.

Os pediatras estão em uma posição ímpar para avaliar o desenvolvimento de seus pacientes. Esta avaliação deve idealmente tomar a forma de uma vigilância, na qual um indivíduo qualificado monitora o desenvolvimento com o passar do tempo, como parte dos cuidados de rotina. A vigilância do desenvolvimento inclui vários elementos fundamentais: escuta das preocupações parentais; obtenção de uma história de desenvolvimento; observação cuidadosa durante as consultas; triagem periódica de todos os bebês e crianças para avaliação de possíveis retardos, usando ferramentas validadas de triagem; reconhecimento de condições e circunstâncias que coloque as crianças em risco aumentado de retardo; e encaminhamento das crianças que tenham anormalidades nos exames de triagem para avaliação e intervenção adicional.

O pronto reconhecimento das crianças com retardo no desenvolvimento é importante por várias razões. A presença de retardo pode levar os médicos a diagnosticar condições insuspeitas, mas importantes, como as síndromes genéticas ou os distúrbios metabólicos. As crianças com atrasos do desenvolvimento podem ser encaminhadas para uma variedade de terapias do desenvolvimento, com profissionais como fisioterapeutas, terapeutas de fala e linguagem e terapeutas educacionais. As crianças com atrasos de desenvolvimento, não importando a causa, progridem melhor se receberem as terapias apropriadas de desenvolvimento do que as que se não receberem. Muitos bebês e crianças abaixo dos 3 anos com retardo podem ser elegíveis para receber uma ampla variedade de terapias e outros serviços, frequentemente providas em casa, sem nenhum custo para as famílias. As crianças de 3 anos e mais, com algum tipo de retardo, podem receber os atendimentos pelo sistema escolar local.

Embora sejam claros os benefícios da detecção precoce do retardo de desenvolvimento, é frequentemente difícil incorporar a vigilância do desenvolvimento na movimentada prática ambulatorial. Somente 30% dos pediatras usam rotineiramente testes de triagem formais; a maioria conta apenas com o julgamento clínico. Entretanto, quando os exames de triagem não forem usados, com frequência, os retardos não são detectados até a idade escolar, particularmente quando o atraso não é grave. Existem várias barreiras práticas para efetuar a vigilância de rotina com o uso de ferramentas de triagem padronizadas: a falta de tempo percebida para rastrear todas as crianças em todas as consultas de rotina; a falta de familiaridade com as várias ferramentas de triagem; o desejo de não preocupar os pais identificando um possível retardo; e a falta de conhecimento para onde encaminhar, na comunidade, os pacientes com suspeita de retardo. Existem algumas soluções para essas barreiras, como o uso de questionários de desenvolvimento preenchidos pelos pais, em vez do profissional, para ganhar tempo, tornar-se familiarizado com um ou dois testes de triagem, e usar os recursos da internet. Por exemplo, o *National Dissemination Center for Children with Disabilities* mantém um

Recomendações para os Cuidados Pediátricos Preventivos de Saúde

Cada criança e cada família são ímpares; por isso, essas **Recomendações para os Cuidados Pediátricos Preventivos de Saúde** são delineadas para o cuidado de crianças que estejam recebendo cuidados parenterais adequados, que não tenham manifestação de quaisquer problemas importantes de saúde e que estejam crescendo e se desenvolvendo de uma forma satisfatória. **Consultas adicionais podem ser necessárias** se as circunstâncias sugerirem variações do normal.

Os eventos do desenvolvimento, psicossociais e de doença crônica em crianças e adolescentes podem requerer frequentes aconselhamentos e consultas de tratamento separadamente das consultas de cuidados preventivos.

Estas diretrizes representam um consenso da AAP e da *Bright Futures*. A AAP continua a enfatizar a grande importância da **continuidade dos cuidados** na supervisão da saúde completa e a necessidade de evitar a **fragmentação de cuidados.**

As recomendações desta declaração não indicam um curso exclusivo de tratamento ou um padrão único de cuidados médicos.
Variações podem ser apropriadas, levando em conta circunstâncias individuais.

Copyright © 2008 da American Academy of Pediatrics.

	LACTÂNCIA								INFÂNCIA INICIAL							INFÂNCIA MÉDIA						ADOLESCÊNCIA										
Idade[a]	Pré-natal[b]	Neonato[c]	3-5 dias[d]	Até 1 mês	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	30 meses	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	16 anos	17 anos	18 anos	19 anos	20 anos	21 anos
HISTÓRIA Inicial/intervalo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
MEDIDAS																																
Comprimento/altura e peso		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Circunferência craniana		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																				
Peso para o comprimento		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●																					
Índice de massa corporal												●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pressão sanguínea[e]		★	★★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TRIAGEM SENSORIAL																																
Visão		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●[f]	●	●	●	★	●	★	●	★	●	★	●	●	★	●	★	★	★	★
Audição		●[g]	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	●	●	●	★	●	★	●	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO E COMPORTAMENTAL																																
Triagem do desenvolvimento[h]								●			●		●																			
Triagem para autismo[i]											●	●																				
Vigilância do desenvolvimento[h]		●	●	●	●	●	●		●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Avaliação psicossocial e comportamental		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Avaliação do uso de álcool e drogas																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
EXAME FÍSICO[j]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PROCEDIMENTOS[k]																																
Triagem da hemoglobina e metabólico do neonato[l]		←	●	→																												
Imunização[m]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hematócrito ou hemoglobina[n]						★			●		★	★		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Triagem para chumbo[o]							★	★	●ou★[p]		★	●ou★[p]		★	★	★	★															
Teste da tuberculina[q]				★			★		★		★	★		★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Triagem para dislipidemia[r]												★			★		★	★	★		★	★	★	★	★	★	★	★	←	●	→	
Triagem de DST[s]																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
Triagem de displasia cervical[t]																						★	★	★	★	★	★	★	★	★	★	★
SAÚDE ORAL[u]							★	★	●ou★[u]		●ou★[u]	●ou★[u]	●ou★[u]	●[v]			●[v]															
ORIENTAÇÃO ANTECIPATÓRIA[w]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

● = a ser executado ★= avaliação de risco a ser executada, com ação apropriada a seguir, se positivo ←—●—→ = variação durante a qual um serviço pode ser fornecido, com o símbolo indicando a idade preferencial.

a Se uma criança vir a ser atendida pela primeira vez em qualquer ponto neste esquema, ou se quaisquer itens não forem realizados na idade sugerida, o esquema deve ser atualizado o mais cedo possível.

b Uma consulta pré-natal é recomendada para os pais que tenham risco alto, aqueles que serão pais pela primeira vez e para todos aqueles que solicitam uma consulta de orientação. A consulta pré-natal deve incluir orientação antecipatória, história médica pertinente e uma discussão sobre os benefícios da amamentação e do método planejado de alimentação conforme o folheto "The Prenatal Visit" (2001) [URL:http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;107/6/1456].

c Todo bebê recém-nascido deve ser submetido a uma avaliação depois do nascimento, com encorajamento para amamentação e oferecimento de instrução e apoio.

d Todo bebê deve ser avaliado dentro de 3-5 dias do nascimento e dentro de 48-72 h depois da alta hospitalar, para incluir uma avaliação sobre alimentação e icterícia. Os bebês amamentados no peito devem receber avaliação formal, encorajamento e instruções, conforme recomendação da AAP em "Breast feeding and the Use of Human Milk" (2005) [URL:http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics:115/2/496].
Para neonatos com alta em menos que 48 h depois do parto, o bebê deve ser examinado dentro de 48 h da alta, conforme a orientação "Hospital Stay for Healthy Term Newborns" (2004) [URL: http://aappoley.aappublications.org/cgi/contentila pediatrics;113/5/1434].

e A medida da pressão sanguínea em bebês e crianças com condições de risco específicas deve ser feita nas consultas antes dos 3 anos de idade.

f Se o paciente não for cooperativo, refazer a triagem dentro de 6 meses conforme orientação da AAP, em "Eye Examination and Vision Screening in Infants, Children, and Young Adults" (1996) (URL:http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics; 98/1/153.pdf).

g Todos os neonatos devem ser rastreados conforme orientação da AAP em "Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs" (2000) [URL: http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/ pediatrics;106/4/798]. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs.

h AAP Council on Children With Disabilities, AAP Section on Developmental Behavioral Pediatrics, AAP Bright Futures Steering Committee. AAP Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-420 [URL:http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;118/1/405].

i Gupta VB, Hyman SL, Johnson CE, at al. Identifying children with autism early? Pediatrics, 2007;119:152-153 [URL:http://pediatrics.aappublications.org/cgi/ content/full/119/1/152].

j Em cada consulta, o exame físico apropriado da idade é essencial, com o bebê totalmente despido, a criança mais velha despida e adequadamente preparada.

k Pode ser modificado, dependendo de ponto de entrada no esquema e da necessidade individual.

l A triagem metabólica e de hemoglobinopatia do neonato deve ser feita de acordo com as regulamentações locais. Os resultados devem ser revisados nas consultas, e a retestagem apropriada ou o encaminhamento conforme necessário.

m Esquemas conforme o Committee on Infectious Diseases, publicados anualmente na edição de janeiro da *Pediatrics*. Toda consulta deve representar uma oportunidade para atualizar e completar as imunizações da criança.

n Ver AAP *Pediatric Nutrition Handbook*, 5th Edition (2003) para uma discussão de opções da triagem universal e seletivo. Ver também Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47(RR-3):1-36.

o Para crianças em risco de exposição ao chumbo, consultar a orientação da AAP em "Lead Exposure in Children: Prevention, Detection, and Management" (2005) [URL: http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;116/4/1036]. Além disso, a triagem deve ser feita conforme regulamentações locais, onde for aplicável.

p Fazer avaliações de risco ou triagem conforme apropriado, com base nos requisitos da triagem universal para os pacientes de grupos específicos ou áreas de alta prevalência.

q Testagem para tuberculose conforme as recomendações do Committee on Infectious Diseases, publicadas na edição atual do Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. A testagem deve ser feita quando houver fatores de alto risco.

r "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report" (2002) [URL:http://circ. ahajournals.org/cgi/content/ful1/106/25/3143] e "The Expert Committee Recommendations on the Assessment, Prevention, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity." Suplemento da *Pediatrics,* No prelo.

s Todos os pacientes sexualmente ativos devem ser rastreados para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).

t Todas as meninas sexualmente ativas devem ter triagem para displasia cervical como parte de um exame pélvico, iniciando dentro de 3 anos a partir do início da atividade sexual ou aos 21 anos (o que vier primeiro).

u Encaminhamento ao dentista, se disponível. Caso contrário, administrar a avaliação de risco da saúde oral. Se a fonte de água primária for deficiente em fluoretos, considerar a suplementação com fluoreto oral.

v Nas consultas aos 3 e aos 6 anos de idade, deve ser determinado se o paciente já tem um dentista. Se o paciente já não tiver um dentista assistente, deve ser feito o encaminhamento. Se a fonte de água primária for deficiente em fluoretos, considerar a suplementação com fluoreto oral.

w Encaminhar para a orientação específica para a idade, conforme mencionado em Bright Futures Guidelines. (Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents,* 3rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics: 2008.)

▲ **Figura 8-2** Recomendações para cuidados preventivos da saúde. (Hagen JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, 3rd ed. American Academy of Pediatrics, 2008.)

site na *web* com *links* para uma ampla variedade de recursos em cada Estado americano (http://www.nichcy.org).*

Estão disponíveis várias ferramentas de triagem do desenvolvimento, administradas pelos pais e pelo médico. São testes de triagem com base no relato dos pais: *The Parents' Evaluation of Developmental Status*, *Ages and Stages Questionnaires*, e *Child Development Inventories*. Os testes de triagem *Denver II* (reproduzido no Capítulo 2, Figura 2-12), o *Early Language Milestone Scale* (ver o Capítulo 2, Figura 2-11) e o *Bayley Infant Neurodevelopmental Screener* envolvem a observação direta das habilidades da criança por um profissional. Todos os testes de triagem do desenvolvimento têm pontos fortes e fracos. O *Denver II* é familiar a muitos pediatras e é amplamente usado. Entretanto, embora o *Denver II* tenha uma sensibilidade relativamente alta para detectar possíveis retardos no desenvolvimento, a especificidade é baixa e pode levar a um encaminhamento excessivo de crianças normais para testes adicionais do desenvolvimento.

Não importando a abordagem usada para a triagem do desenvolvimento, há várias considerações importantes: (1) a variação no desenvolvimento infantil normal é ampla e, por consequência, uma criança com carência de uma habilidade única em uma área isolada do desenvolvimento tem menos probabilidade de ter um problema significativo do desenvolvimento que uma criança que mostre retardos múltiplos em várias áreas do desenvolvimento (p. ex., retardos em habilidade motora e na fala); (2) a continuidade dos cuidados é importante, porque o desenvolvimento é melhor avaliado com o passar do tempo; (3) é benéfico usar rotineiramente os testes de triagem formais para avaliar o desenvolvimento; (4) se forem detectados retardos do desenvolvimento nos cuidados primários, esses pacientes necessitam de encaminhamento para testes adicionais e provavelmente se beneficiariam do recebimento de terapias focadas adicionais; (5) os pais apreciam quando é dada atenção ao desenvolvimento da sua criança e, em geral, reagem positivamente aos encaminhamentos para as terapias apropriadas ao desenvolvimento.

Vários gráficos de desenvolvimento com as expectativas com base na idade para o desenvolvimento normal estão apresentados no Capítulo 2 (ver as Figuras 2-1, 2-2 e 2-3), bem como uma discussão da avaliação médica e do neurodesenvolvimento recomendada em uma criança com suspeita de distúrbio do desenvolvimento.

Além dos problemas do desenvolvimento, os pediatras são uma fonte importante de informações e aconselhamento aos pais em relação a uma ampla variedade de assuntos comportamentais. A natureza dos problemas comportamentais, naturalmente, varia conforme a idade da criança. Alguns tópicos comuns trazidos pelos pais, discutidos em detalhes no Capítulo 2, incluem cólicas, transtornos alimentares, problemas no sono, acessos de raiva e teimosia. Os tópicos comportamentais dos adolescentes são examinados no Capítulo 3.

American Academy of Pediatrics Council on Children with Disabilities: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. Pediatrics 2006;118:1808 [PMID: 168118591].

PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO

A monitoração apropriada do crescimento é fundamental na prática pediátrica ambulatorial. Os gráficos de crescimento pediátrico se baseiam em uma ampla amostragem da população americana e estão prontamente disponíveis na internet (www.cdc.gov/growthcharts).** Os gráficos de crescimento de 2-18 anos incluem um gráfico de IMC para a idade, que é uma medida que se correlaciona bem com as comorbidades relacionadas à adiposidade e à obesidade. O IMC é calculado pelo peso (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros). O IMC é útil para determinar a obesidade (IMC ≥ 95º percentil para idade) e o risco para sobrepeso (IMC entre 85º e 95º percentis), bem como uma condição ponderal abaixo do normal (IMC ≤ 5º percentil para idade).

A altura, o peso e o perímetro cefálico são cuidadosamente medidos e registrados em cada consulta, durante os primeiros 3 anos (ver os gráficos de crescimento no Capítulo 2). Para crianças acima dos 3 anos, a altura e o peso devem ser medidos em cada exame de rotina. Para garantir medidas de peso precisas nas comparações longitudinais, os bebês devem ser completamente despidos, e as crianças menores devem usar somente roupa íntima. O comprimento deitado é registrado na carteira do bebê até os 3 anos (ver as Figuras 2-1 e 2-3). Quando a criança tiver idade suficiente para ser medida em pé, a altura deve ser registrada dos 2 aos 20 anos (ver as Figuras 2-5 e 2-7). Se o crescimento circunferencial cefálico tiver sido constante nos primeiros 2 anos, as medidas de rotina podem ser suspensas. Entretanto, se um problema do sistema nervoso central existir ou se desenvolver, ou se a criança tiver algum deficit no crescimento, essa medida continua sendo útil. O acompanhamento da velocidade de crescimento para cada um desses parâmetros permite o reconhecimento precoce dos desvios da normalidade.

American Academy of Pediatrics: Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics 2003 Aug;112(2):424–430, Reaffirmed February 1, 2007.

Kuczmarski RJ et al.: *CDC Growth Charts: United States. Advance Data from Vital and Health Statistics*, No. 314. National Center for Health Statistics, 2000. Available at: http://www.cdc.gov/growthcharts/default.htm

PRESSÃO SANGUÍNEA ARTERIAL

A triagem da pressão sanguínea arterial (PAS) nas consultas de rotina da criança começa aos 3 anos. Se a criança tiver qualquer anormalidade renal ou cardiovascular, uma medição da PAS deve ser obtida em cada consulta, não importando a idade. A determinação precisa da PAS requer um equipamento adequado (estetoscópio, manômetro e manguito, ou um sistema automatizado) e um indivíduo cooperativo e acomodado em um ambiente silencioso. Embora os instrumentos de pressão sanguínea automatizados sejam amplamente disponíveis e de fácil uso, as leituras da pressão

* N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Saúde fornece material impresso e eletrônico para avaliação simplificada das marcas do desenvolvimento www.saude.gov.br

** N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Saúde adotou as curvas da OMS com base em populações de cinco países de diferentes continentes, incluindo o Brasil. www.saude.gov.br

sanguínea desses dispositivos ficam tipicamente 5 mmHg mais altas para a pressão diastólica, e 10 mmHg mais altas para a pressão sistólica, em comparação às técnicas auscultatórias. Por isso, o diagnóstico de hipertensão não deve ser feito apenas com base nas medições automatizadas. Adicionalmente, a pressão sanguínea varia conforme a altura e o peso do indivíduo. Consequentemente, a hipertensão é diagnosticada como uma pressão sanguínea sistólica ou diastólica maior que o 95º percentil, com base no percentil da idade e da altura (ou peso) do paciente.

A largura da porção inflável do manguito deve ser 40-50% da circunferência do membro. As crianças obesas necessitam de um tamanho maior do manguito para evitar uma leitura falsamente elevada da pressão sanguínea. Os manguitos muito estreitos superestimarão e os muito largos subestimarão a pressão sanguínea verdadeira. As medidas repetidas em consultas diferentes, com o passar do tempo, devem ser registradas em gráficos no prontuário médico ou a um equivalente eletrônico a um registro de papel. Os parâmetros normais da pressão sanguínea são fornecidas no Capítulo 19. O *National High Blood Pressure Education Program* recomenda que todas as crianças com pressão sanguínea maior ou igual a 95% devem ser investigadas com hemograma completo, ureia, creatinina, eletrólitos, perfil lipídico em jejum, glicose, exame de urina, urocultura, ultrassonografia renal, ecocardiograma e exame da retina. A monitoração ambulatorial da pressão sanguínea durante um período de 24 h é aconselhada em algumas circunstâncias.

National High Blood Pressure Education Program Working Group in High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555 [PMID: 15286277].

Park MK et al.: Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:50 [PMID: 11177062].

Wiesen J et al.: Evaluation of pediatric patients with mild to moderate hypertension: Yield of diagnostic testing. Pediatrics 2008;122:e988–e993 [PMID: 18977966].

TRIAGEM DE DISTÚRBIOS DA VISÃO E DA AUDIÇÃO

O exame dos olhos e uma avaliação da visão devem ser feitos em todas as consultas de supervisão de rotina. Os problemas oculares são relativamente comuns em crianças: os erros de refração, a ambliopia e/ou o estrabismo ocorrem em 5-10% de pré-escolares. As avaliações podem ser apropriadamente subjetivas (pela história), objetivas (pelo exame e/ou teste), ou por ambos.

A acuidade visual, o alinhamento ocular e/ou outros problemas oculares devem ser avaliados em todas as consultas. Em crianças desde o nascimento até os 3 anos de idade, os olhos e as pálpebras devem ser inspecionados, o movimento e o alinhamento dos olhos são avaliados e as pupilas e reflexos vermelhos são examinados. O reflexo vermelho, feito em cada pupila e então em ambos os olhos simultaneamente, é usado para detectar opacidades oculares (p. ex., catarata ou turvação da córnea) e anormalidades retinianas (p. ex., descolamento da retina ou retinoblastoma). Em crianças abaixo dos 3 anos de idade ou nas crianças incapazes de se comunicar verbalmente de qualquer idade, a visão pode ser avaliada pela capacidade da criança em fixar e seguir um objeto.

Quadro 8-2 Acuidade visual apropriada à idade[a]

Idade (anos)	Acuidade mínima aceitável
3-5	20/40
6 e acima	20/30

[a]Encaminhar para um oftalmologista se a acuidade mínima não for atingida em qualquer idade ou se houver uma diferença, em escores, de duas ou mais linhas entre os olhos.

Em crianças de 3 anos e mais, além das avaliações oculares, um teste formal de acuidade visual deve ser feito. Ele pode ser executado no consultório com uma variedade de exames, incluindo gráfico visual "E" ou testes com figuras, como os cartões de Allen. Cada olho é testado separadamente, com o olho não testado sendo completamente coberto. O crédito é dado para qualquer linha em que a criança consiga mais de 50% de acertos. As crianças de 4 anos de idade e maiores que sejam incapazes de cooperar devem ser retestadas, idealmente dentro de um mês, e aquelas que não conseguem cooperar em repetidas tentativas devem ser encaminhadas a um oftalmologista. Os resultados do teste são interpretados com o uso dos valores de corte do Quadro 8-2, porque a acuidade visual melhora com a idade. Entretanto, qualquer discrepância de duas linhas entre os dois olhos, mesmo dentro da variação considerada como resultado normal no teste (p. ex., 20/20 em um olho e 20/30 no outro em uma criança de 6 anos ou mais), deve ter encaminhamento para um oftalmologista. Ao longo da infância e da adolescência, os profissionais devem rastrear estrabismo (mau alinhamento ocular) e acuidade visual diminuída. O teste do ponto aleatório E é recomendado para detectar estrabismo. O teste de reflexo corneal à luz, o teste da cobertura, e os testes de acuidade visual estão descritos com mais detalhes no Capítulo 15.

A perda auditiva, se não for detectada, pode levar a deficiências significativas na fala, na linguagem e no desenvolvimento cognitivo. A triagem universal da audição é oferecida para os recém-nascidos na maioria das partes dos EUA,* porque a perda auditiva bilateral significativa é uma das anomalias importantes mais comuns encontradas ao nascimento, e a detecção e a intervenção precoces da perda auditiva levam a melhores desfechos para as crianças. A audição em bebês é avaliada com emissões otoacústicas evocadas ou por respostas auditivas evocadas do tronco cerebral. A prova audiológica confirmatória é necessária para os testes anormais, porque a triagem universal da audição do recém-nascido está, às vezes, associada a resultados falso-positivos.

O teste comportamental informal da audição, como ao observar a resposta do bebê a um chocalho sendo agitado, pode não ser confiável. As preocupações dos pais sobre a audição têm maior valor preditivo que os resultados dos testes informais, e

* N. de R.T. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a triagem universal. A portaria de 2004 do Ministério da Saúde estabelece o Programa de Saúde Auditiva (www.saude.gov.br e www.sbp.org.br)

tais preocupações devem ser seriamente consideradas. A audiometria de reconhecimento tonal pura e/ou da voz é possível a partir dos 3 anos de idade. Qualquer evidência de perda de audição deve ser substanciada pela repetição do teste, e se ainda estiver anormal, será feito um encaminhamento para uma avaliação formal da audição. Várias condições herdadas ou adquiridas aumentam o risco de perda auditiva. As crianças com quaisquer fatores de risco para perda auditiva devem ser acompanhadas e periodicamente rastreadas. Os detalhes adicionais relativos à avaliação auditiva são fornecidos no Capítulo 17.

American Academy of Pediatrics et al.: Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. Pediatrics 2003;111:902 [PMID: 12671132].

Katbamna B, Crumpton T, Patel DR: Hearing impairment in children. Pediatr Clin North Am. 2008; 55:1175.

Tingley DH: Vision screening essentials: Screening today for eye disorders in the pediatric patient. Pediatr Rev 2007;28:54.

TRIAGEM

A triagem no neonato

A triagem do neonato envolve uma testagem populacional para doenças metabólicas e genéticas. Ele tem-se tornado um componente essencial em um programa de saúde pública que rastreia mais de 4 milhões de neonatos a cada ano. As amostras sanguíneas são coletadas por meio de punção do calcanhar de neonatos antes da alta hospitalar, e os resultados estão em geral disponíveis dentro de uma semana. Alguns Estados habitualmente repetem o hemograma entre os 7 e os 14 dias de vida, e outros o recomendam se a criança tiver alta em menos de 24 h. A variação vista nos painéis de triagem de neonatos de Estado para Estado começou a diminuir graças às recomendações nacionais. Em 2006, o Painel de Triagem Uniforme foi publicado, recomendando que 29 condições se tornassem parte obrigatória da triagem de neonatos e que outras 25 sejam consideradas. A maioria dos Estados adotou essas diretrizes.*

Os bebês com uma triagem positiva devem ser atentamente acompanhados, com exames confirmatórios adicionais feitos em um centro com experiência na execução de tais exames. Os testes de triagem são habitualmente acurados, mas a sensibilidade e a especificidade de um exame de triagem em particular devem ser cuidadosamente consideradas. Se os sintomas de uma doença estiverem presentes, apesar de um resultado negativo em um teste de triagem, o bebê deve ser adicionalmente testado. Uma vez que um diagnóstico seja confirmado, o bebê precisará de avaliação e tratamento adicionais. A triagem de neonatos tem beneficiado milhares de bebês e suas famílias, prevenindo e diminuindo a morbidade de muitas doenças. Inevitavelmente, mais doenças serão adicionadas nos próximos anos, e os laboratórios privados já oferecem mais opções de triagem. Para algumas doenças, a nossa capacidade de testar já sobrepujou a nossa capacidade de tratar. O custo emocional da triagem falso-positiva é um desafio contínuo. Estes são alguns dos desafios éticos que o programa de triagem de neonatos deve enfrentar à medida que se expande.

Fernoff PM: Newborn screening for genetic disorders. Pediatr Clin North Am 2009 Jun;56(3):505–513.

Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Genet Med 2006 May;8(Suppl 1):1S–252S.

Triagem de intoxicação por chumbo

O bebê e a criança em desenvolvimento estão em risco de envenenamento ou toxicidade pelo chumbo, em razão da sua propensão em colocar objetos na boca e por sua eficiente absorção desse metal. As crianças com toxicidade por chumbo são tipicamente assintomáticas. Os níveis sanguíneos elevados (> 70 mcg/dL) podem causar problemas de saúde graves, como convulsões e coma. Numerosos deficits neuropsicológicos têm sido associados aos níveis aumentados do chumbo. Mesmo níveis sanguíneos de chumbo abaixo de 10 mcg/dL têm sido correlacionados com quocientes de inteligência mais baixos. A tinta com base de chumbo permanece sendo a fonte primária de exposição de chumbo neste país, embora a maior parte do seu uso tenha sido banida desde 1977. Os níveis de chumbo caíram nacionalmente, de uma média de 16 mcg/dL, em 1976, para 2 mcg/dL, em 2001. Entretanto, existe variação considerável nos níveis de chumbo em diferentes regiões dos EUA, e a maioria das crianças com risco de toxicidade por chumbo não é atualmente rastreada. Apesar da ampla variação na prevalência da toxicidade por chumbo, o CDC recomenda a triagem universal para chumbo em crianças com 1 e 2 anos de idade, e triagem direcionada a crianças maiores que vivem em

Quadro 8-3 Elementos de um questionário para risco por chumbo

Perguntas recomendadas

1. A sua criança vive ou regularmente visita alguma casa construída antes de 1950? Pode incluir a creche, a pré-escola, a casa de um cuidador ou familiar, e assim por diante.
2. O seu filho vive ou regularmente visita alguma casa construída antes de 1978, com renovação ou reforma recente, acontecendo no momento, ou planejada?
3. O seu filho tem alguma irmã ou irmão, familiar ou amigo que esteja sendo acompanhado por intoxicação por chumbo?

Perguntas que podem ser consideradas conforme a região ou localidade

1. O seu filho vive com algum adulto cujo trabalho (p. ex., em uma fundição de cobre ou bronze, área de prática de tiros, reparo de automóveis ou barcos ou reforma de móveis) ou passatempo (p. ex., eletrônica, pescaria, tingimento de vidros, cerâmica) envolve a exposição ao chumbo?
2. O seu filho vive próximo a um local de trabalho ou indústria (p. ex., fundição, planta de reciclagem de baterias) que envolve o uso de chumbo?
3. O seu filho manuseia cerâmica ou ingere medicamentos que se suspeita apresentarem um alto teor de chumbo?
4. O seu filho tem exposição a brinquedos velhos, de manufatura duvidosa, ou à queima de madeira pintada?
5. O seu filho brinca em alguma quadra esportiva com grama artificial?

* N. de R.T. No Brasil, o Programa de Triagem Neonatal é instituído para todas as crianças e inclui a triagem de hipotireoidismo congênito, fenilcetonina, hemoglobina e fibrose cística. Triagens extendidas são oferecidas por laboratórios privados.

comunidades com uma porcentagem alta de casas antigas (> 27% das casas construídas antes de 1950), ou uma porcentagem alta de crianças com níveis sanguíneos elevados de chumbo (> 12% das crianças com níveis acima de 10 mcg/dL). Antigamente, todas as crianças registradas no programa *Medicaid* eram rastreadas, mas agora a recomendação é de rastrear aquelas em risco devido às variações locais da exposição ao chumbo.*

As comunidades com dados inadequados em relação aos níveis sanguíneos locais de chumbo também devem ser submetidas a uma triagem universal. Os cuidadores de crianças entre 6 meses e 6 anos de idade podem ser entrevistados por meio de um questionário sobre os fatores de risco ambientais para exposição ao chumbo (Quadro 8-3), embora os dados para apoiar o uso desta triagem sejam inconclusivos. Se os fatores de risco estiverem presentes, o nível de chumbo sanguíneo deve ser medido.

Uma amostra de sangue venoso é preferível à coleta capilar. Um teste capilar elevado deve ser sempre confirmado por uma amostra venosa. Nenhuma ação é necessária para níveis sanguíneos de chumbo abaixo dos 10 mcg/dL. O desenvolvimento cognitivo das crianças com níveis sanguíneos confirmados acima de 14 mcg/dL deve ser avaliado, devendo-se identificar a fonte ambiental. A deficiência de ferro deve ser tratada, se estiver presente. A quelação do chumbo está indicada para níveis de 45 mcg/dL e acima, e é urgentemente necessária para níveis acima de 70 mcg/dL. Todas as famílias devem ser orientadas para diminuir o risco de exposição ao chumbo. Com qualquer nível de chumbo elevado (> 10 mcg/dL), a triagem repetida deve ser feita em intervalos recomendados.

Deficiência de ferro

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum nos EUA. A deficiência grave de ferro causa anemia, problemas comportamentais e efeitos cognitivos, mas as evidências recentes sugerem que mesmo a deficiência de ferro sem anemia pode causar transtornos comportamentais e cognitivos. Alguns efeitos, como o desenvolvimento de ciclos de sono anormal, podem persistir mesmo após a deficiência de ferro ter sido corrigida na lactância. Os fatores de risco para deficiência de ferro incluem nascimentos pré-termo ou de baixo peso, gravidez múltipla, deficiência de ferro na mãe, uso de fórmula não fortificada ou leite de vaca antes dos 12 meses de idade, e uma dieta pobre em alimentos que contenham ferro. Os bebês e crianças pequenas que consomem mais de 700 mL/dia de leite de vaca estão em risco, como também as crianças com doenças crônicas, restrições alimentares ou perda sanguínea significativa.

A prevenção primária da deficiência de ferro deve ser alcançada por meio da dieta adequada, incluindo cereais contendo ferro na alimentação, aos 6 meses de idade, evitando fórmulas pobres em ferro durante a lactância e limitação do consumo do leite de vaca a 700 mL/dia em crianças de 1-5 anos. A triagem inicial seletiva para deficiência de ferro deve ser considerada com a presença de quaisquer dos fatores de risco precedentes. Uma triagem da hemoglobina ou do hematócrito deve ser obtida em crianças com alto risco entre os 6 e 12 meses de idade. Os bebês prematuros de baixo peso podem precisar de exames antes dos 6 meses de idade. A triagem universal para anemia aos 9 e 15 meses de idade é apropriado para crianças em comunidades ou populações de pacientes nos quais a anemia é encontrada em 5% ou mais daqueles testados. Os exames bioquímicos da deficiência de ferro, incluindo a ferritina (baixa na ausência de inflamação), a saturação de transferrina (baixa) e a protoporfirina eritrocitária (elevada), são medidas sensíveis. O envenenamento por chumbo pode causar anemia com deficiência de ferro, devendo ser investigado como uma possível causa em bebês e crianças em risco. Um hematócrito de triagem é recomendado para as adolescentes grávidas.

Hipercolesterolemia e hiperlipidemia

A doença cardiovascular é a causa principal de morte nos EUA, e as pesquisas têm documentado que o processo aterosclerótico começa na infância. Os fatores genéticos, a dieta e as atividades físicas exercem, todos, um papel no processo patológico. A triagem de perfil lipídico em jejum é recomendada para crianças entre as idades de 2 e 10 anos se alguns fatores de risco estiverem presentes: história familiar de dislipidemia, história familiar de doença cardiovascular precoce, obesidade (95º > IMC ≥ 85º percentil), sobrepeso (IMC ≥ 85º < 95º percentil), hipertensão, ou diabetes melito.** As estratégias de manejo de peso e dieta são as intervenções primárias. Entretanto, para a dislipidemia grave (LDL ≥190 mg/dL), a terapia farmacológica deve ser considerada. A consideração da farmacoterapia deve ser feita em 160 mg/dL se houver uma história familiar de doença cardíaca ou se houver dois ou mais fatores de risco presentes. A presença de diabete deve baixar o limiar da farmacoterapia para 130 mg/dL. Os pacientes com triagem negativa devem ser retestados em 3-5 anos.

Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008 Jul;122(1):198–208.

Tuberculose

De acordo com o CDC, 13.299 casos de tuberculose foram relatados nos EUA em 2007. O risco de tuberculose deve ser avaliado nas consultas de rotina, e a triagem deve basear-se na condição de alto risco. O risco alto é definido como o contato com uma pessoa com tuberculose conhecida ou suspeitada; a presença de sintomas ou achados radiográficos que sugerem tuberculose; nascimento, residência, ou viagem para uma região com alta prevalência de tuberculose (Ásia, Oriente Médio, África, América Latina); contato com uma pessoa com Aids ou HIV; ou contato com um prisioneiro, migrante do êxodo rural, usuário de droga ilícita, ou alguém que seja ou tenha se tornado recentemente sem-teto. O teste de Mantoux (cinco unidades de derivado da proteína purificada da tuberculina) é o único teste de triagem recomendada. Pode ser feito aos 3 meses de idade e deve ser repetido anualmente, se o risco persistir. O teste da multipuntura (*tine test*) não deve ser usado. A vacinação prévia com o bacilo de Calmette-Guerin (BCG) não é uma contraindicação para o teste cutâneo da tuberculose.

---

* N. de R.T. No Brasil, não há recomendações de triagem universal, mas os fatores e ambientes de risco devem ser avaliados.

** N. de R.T. No Brasil, a I Diretriz de Prevenção Aterosclerose na Infância e Adolescência recomenda a triagem apenas com colesterol total uma vez na primeira década de vida (www.cardial.br/diretrizes).

Triagem em pacientes adolescentes

A triagem em adolescentes para colesterol sanguíneo, tuberculose e HIV deve ser oferecido com base nos critérios de alto risco descritos neste capítulo e no Capítulo 39. As pacientes com menstruação intensa, perda de peso, nutrição deficiente, ou atividades atléticas devem ser submetidas a um hematócrito de triagem. Durante as consultas de rotina, os adolescentes devem ser questionados sobre os fatores de risco (p. ex., múltiplos parceiros; início precoce da atividade sexual, incluindo abuso sexual em crianças) em uma estratégia de alta sensibilidade e sintomas de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), como, por exemplo, corrimento genital, lesões infecciosas, ou dor pélvica. Um exame anual de leucócitos urinários é recomendado para adolescentes sexualmente ativos. As adolescentes sexualmente ativas e todas as meninas com 18 anos ou mais, não importando a experiência sexual, devem ser submetidas a um exame pélvico com esfregaço de Papanicolaou. Um esfregaço de Papanicolaou deve ser feito pelo menos a cada 3 anos, e mais frequentemente em pacientes com fatores de risco para DST. A cultura para gonococo e clamídia e os testes de triagem para sífilis e tricomoníase devem ser realizados no momento de cada exame pélvico, porque as mulheres com DSTs frequentemente não são sintomáticas.

American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In Pickering LK (editor): *2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.

American Academy of Pediatrics 2006:678. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health: Lead exposure in children: Prevention, detection, and management. Pediatrics 2005;116:1036 [PMID: 16199720].

Brotanek J et al.. Iron deficiency in early childhood in the United States: Risk factors and racial/ethnic disparities. Pediatrics 2007;120:568 [PMID: 17766530].

Haney EM et al.: Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: Systematic evidence for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2007;120:e189 [PMID: 17606543].

Centers for Disease Control and Prevention lead fact sheet (English and Spanish). Available at: http://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/pbpated_sheet2.html

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV, STD and TB Prevention: Tuberculosis Surveillance Reports. Available at: http://www.cdc.gov/tb/surv/surv2006/default.htm

National Newborn Screening Status Report, updated September 2005. Available at: http://genes-r-us.uthscsa.edu

ACONSELHAMENTO PREVENTIVO ANTECIPATÓRIO

Uma parte essencial da consulta de puericultura é o aconselhamento preventivo antecipatório. Durante este aconselhamento, o profissional direciona a atenção dos pais ou da criança maior para questões que possam surgir no futuro. A orientação deve ser apropriada para a idade, focar-se nas preocupações expressas pelos pais e pelo paciente e abordar os problemas em profundidade, em vez de examinar vários assuntos superficialmente. Ambas as orientações verbais e materiais impressos devem ser usados. Ao selecionar materiais escritos, os profissionais devem atentar aos problemas de alfabetização e do idioma primário falados pelos membros da família. Um calendário de rotina para distribuição dos folhetos preventivos é mostrado no Quadro 8-4. As áreas de preocupação incluem a dieta, a prevenção de lesões, os problemas do desenvolvimento e comportamentais e a promoção de saúde.

Quadro 8-4 Folhetos preventivos para as consultas de supervisão de saúde

Idade	Tópicos sugeridos
2 semanas	Amamentação
2 meses	Relações afetivas
4 meses	Linguagem e desenvolvimento motor
6 meses	Nutrição
12 meses	Relações familiares seguras e construtivas
18 meses	Controle esfincteriano
2 anos	Técnica do tempo para reflexão/limites
3 anos	Tarefas e competências sociais
4 anos	Educação da sexualidade de acordo com a idade
5 anos	Mídia e saúde da criança
6 anos	Desempenho escolar: encorajando o sucesso
8 anos	Rivalidade entre irmãos
10 anos	Competência social
12 anos	Adolescentes: promoção da responsabilidade

A informação atualizada sobre os assentos de carros está disponível pela AAP em (http://www.aap.orgjfamilyjcarseatguide.htm).

Prevenção de Traumatismos

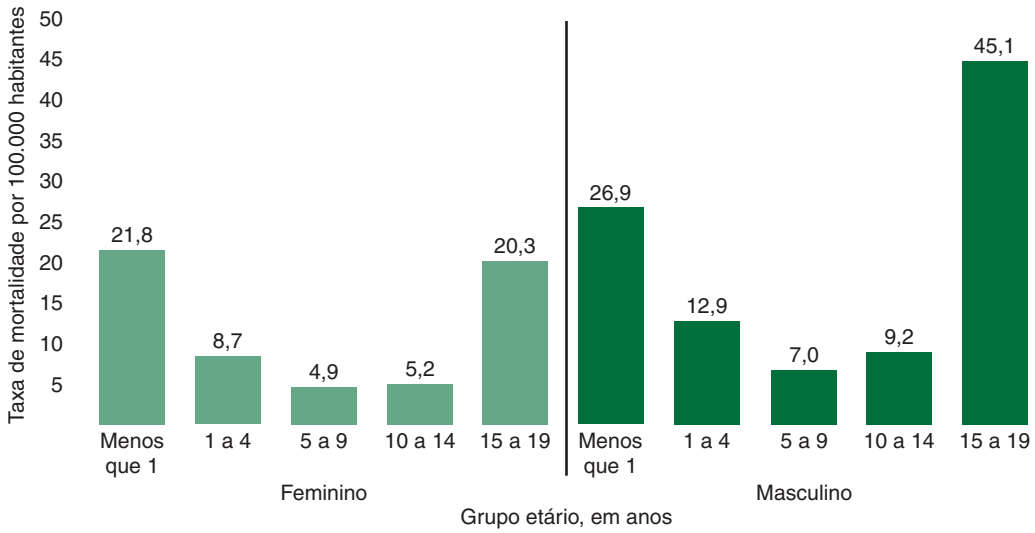
As lesões traumáticas são a causa principal da morte em crianças e adolescentes depois do primeiro ano de vida. Para os jovens de 15-19 anos, as lesões traumáticas são responsáveis por mais da metade de todas as mortes. Em todas as faixas etárias, os meninos têm um risco mais alto que as meninas para a lesão não intencional (Figura 8-3).

O aconselhamento para a prevenção de lesões é um componente importante de todas as consultas de puericultura e pode ser reforçado durante todos os contratos da criança com o serviço de saúde. O aconselhamento deve focar os problemas que são frequentes e apropriados a cada idade. As estratégias passivas de prevenção devem ser enfatizadas, porque são mais efetivas que estratégias ativas; por exemplo, a colocação de substâncias químicas fora do alcance, em armários altos e chaveados para prevenir o envenenamento, é mais efetiva que aconselhar os pais a vigiar atentamente as suas crianças.

Os folhetos informativos sobre a segurança doméstica, como *The Injury Prevention Program* (TIPP; disponível na AAP), podem ser disponibilizados na sala de espera. O aconselhamento pode, então, ser feito sob medida para as necessidades específicas de cada família, com o reforço dos folhetos de prevenção específicos para cada idade.

A. Lesões por veículos automotores

A causa primária de morte em crianças nos EUA é por lesões de veículos automotores. Em 1998, aproximadamente 57% das crianças com 15 anos ou menos, que morreram em acidentes de trânsito, não usavam cinto de segurança. O tipo de assento de



▲ **Figura 8-3** Taxas de mortalidade de lesão não intencional em crianças 0-19 anos, por sexo, em 2000-2005. (National Center for Health Statistics.)

segurança a ser usado depende do peso e da idade da criança: o assento infantil virado para trás para uma criança abaixo de 10 kg e 1 ano de idade; assento automotivo virado para frente em uma criança de 10-20 kg e com mais de 1 ano de idade; e assento com adaptador para cinto em uma criança que já está muito grande para o assento de segurança, mas está abaixo de 30 kg. Um assento infantil virado para trás nunca deve ser usado em um assento com *airbag* de passageiro. Um assento para carro nunca deve ser usado se a criança estiver muito grande para o assento — por exemplo, as orelhas ficam acima do encosto do assento ou os ombros ficam acima das fendas de encaixe da correia do assento. O uso dos dispositivos de segurança (assentos e cinto de segurança) mostra uma tendência decrescente com o aumento da idade: as crianças de 1-8 anos usam os dispositivos acima de 90% do tempo, mas as crianças com 8-12 anos usam os dispositivos por menos que 85% do tempo. As crianças afroamericanas e hispânicas usam menos frequentemente os assentos de segurança que as crianças brancas (Quadro 8-4).

Quando uma criança for um passageiro em um acidente automobilístico, a taxa de óbito é de 1% dos casos; para crianças atropeladas por um automóvel, o risco de óbito é triplicado. As orientações de segurança para pedestres devem ser ensinadas para crianças precocemente; contudo, a supervisão parental de crianças perto de ruas movimentadas continua sendo necessária por muitos anos. Um risco automotivo final para a saúde envolve o uso de dispositivos eletrônicos portáteis. O uso de um telefone celular ao dirigir está associado a um aumento de quatro vezes nos acidentes automotores. Os pais e os motoristas adolescentes devem evitar esse risco.

B. Lesões por bicicleta

Em 2001, mais de 400.000 americanos tiveram lesões relacionadas ao ciclismo, e dois terços dessas lesões envolveram crianças ou adolescentes. O trauma craniano responde por três quartos de todas as mortes relacionadas ao ciclismo. Muitos estudos observacionais têm mostrado um risco diminuído de lesão craniana com o uso de capacetes para ciclismo. Foi demonstrado que as intervenções baseadas na comunidade, especialmente aquelas que fornecem capacetes grátis, aumentaram o uso observado do capacete. Também foi demonstrado que o aconselhamento por médicos em vários contextos aumenta o uso do capacete para bicicleta. Há controvérsia sobre a utilidade da legislação que obriga o uso do capacete para bicicleta. A maioria dos estudos mostra um aumento no uso dos capacetes, mas outros levantam a polêmica de que leis que obriguem ao uso de capacete para bicicleta possam desencorajar o ciclismo e seus efeitos benéficos no controle do peso.

C. Lesões de esqui e *snowboard*

Os estudos recentes sugeriram que o ônus das lesões por esqui é alto entre crianças, e que as crianças têm a taxa mais alta de lesão de qualquer grupo etário: aproximadamente três lesões por 1.000 dias de prática da atividade. Os traumatismos cranianos são a causa principal da morte nos esquiadores de idade pediátrica. Os estudos de controle de casos têm mostrado uma diminuição nas lesões cranianas associadas ao uso do capacete. O aconselhamento apropriado quanto ao uso do capacete é uma estratégia razoável para aumentar o seu uso entre as crianças.

D. Lesões e prevenção da violência

Os EUA têm uma taxa mais alta de morte relacionada a armas de fogo do que qualquer outro país industrializado. Para crianças abaixo dos 15 anos, a taxa de mortalidade das lesões relacionadas às armas de fogo é quase 12 vezes maior que a de 25 outras nações industrializadas. Algumas mortes podem ser acidentais, mas a maioria é o resultado de homicídio ou de suicídio. Uma arma em casa dobra a probabilidade de uma tentativa letal de suicídio. Embora as armas sejam frequentemente mantidas em casa para proteção, é mais provável que uma arma mate um membro da família ou um amigo do que um intruso. Os adolescentes com uma história de depressão ou violência têm um risco mais alto se houver uma arma em casa.

O caminho mais efetivo para prevenir as lesões com armas de fogo é remover as armas de casa. As famílias que mantêm armas de fogo em casa devem trancá-las em um armário ou gaveta e armazenar a munição em um local separado e trancado.

E. Afogamento e quase afogamento

O afogamento é a segunda principal causa de morte relacionada a acidentes com crianças, e a taxa mais alta de afogamento ocorre na faixa entre os 1-3 anos de idade. Para cada morte por afogamento, seis crianças são hospitalizadas por quase afogamento, e até 10% dos sobreviventes experimentam lesão encefálica grave. As crianças abaixo de 1 ano de idade têm mais probabilidade de se afogar na banheira. Os baldes cheios com água também criam um risco de afogamento para o bebê ou criança pequena. Para as crianças de 1-4 anos, o afogamento ou o quase afogamento ocorrem mais frequentemente nas piscinas das casas; e para as crianças em idade escolar e adolescência, o afogamento ocorre mais frequentemente em grandes volumes da água (p. ex., piscinas ou águas abertas). Depois dos 5 anos de idade, o risco de afogamento em uma piscina é muito maior para meninos negros do que meninos brancos. As crianças devem ser ensinadas a nadar, e a natação recreativa deve ser sempre supervisionada. As piscinas domésticas devem ser protegidas por cercas, e os pais devem saber como executar uma ressuscitação cardiopulmonar.

F. Fogo e lesões por queimadura

O fogo e as queimaduras são a principal causa doméstica de mortes relacionadas a lesões. As lesões por queimaduras incluem inalação de fumaça; contato com as chamas; escaldamento; e queimaduras elétricas, químicas e ultravioleta. O escaldamento é o tipo mais comum de queimadura em crianças. A maioria dos escaldamentos envolve alimentos e bebidas, mas quase um quarto dos escaldamentos ocorre com a água da torneira e, por isso, recomenda-se que os aquecedores de água quente sejam regulados até uma temperatura máxima de 50°C. A maior parte das mortes relacionadas ao fogo resulta da inalação de fumaça. Os detectores de fumaça podem prevenir 85% das lesões e mortes causadas por incêndios domésticos. As famílias devem discutir um plano para emergências como incêndios com as crianças, e praticar as rotas de fuga da casa em casa de fogo.

A queimadura solar é uma lesão térmica comum, talvez porque os sintomas de exposição solar excessiva não comecem até depois que a pele tenha sido lesionada. A queimadura solar e a exposição solar excessiva estão associadas ao câncer de pele. A prevenção da queimadura de solar é mais adequadamente alcançada ao evitar o sol, particularmente durante as 10 h da manhã até as 15 h. O protetor solar que usa um fator de proteção solar (FPS) de 15-30 estende a duração de tempo que uma criança pode ficar exposta sem queimadura solar. Chapéus, óculos de sol e precauções especiais para indivíduos e bebês de pele clara também são aspectos importantes na exposição solar segura. A segurança do protetor solar não foi estabelecida para bebês abaixo dos 6 meses; assim, evitar o sol, usar roupa apropriada e chapéus são recomendados para esse grupo etário.

American Academy of Pediatrics, Committee on Injury and Poison Prevention: Bicycle helmets. Pediatrics 2001;108:1030 [PMID: 11581464].

American Academy of Pediatrics, Committee on Injury and Poison Prevention: Firearm-related injuries affecting the pediatric population. Pediatrics 2000;105:888 [PMID: 10742344].

American Academy of Pediatrics, Committee on Injury and Poison Prevention: Reducing the number of deaths and injuries from residential fires. Pediatrics 2000;105:1355 [PMID: 10835082].

American Academy of Pediatrics, Committee on Injury and Poison Prevention: Prevention of Drowning in Infants, Children, and Adolescents, Pediatrics 2003;pp 437-439 [PMID: 12897305].

Gardner HG; American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention: Office-based counseling for unintentional injury prevention. Pediatrics 2007 Jan;119(1):202–206 [PMID: 17200289].

Glassbrenner D, Ye J: Child Restraint Use in 2006—Demographic Results. National Highway Traffic Safety Administration, August 2007. Available at: www.nhtsa.gov. Accessed August 2009.

Parkin PC, Howard AW: Advances in the prevention of children's injuries: An examination of four common outdoor activities. Curr Opin Pediatr 2008 Dec;20(6):719–723.

ACONSELHAMENTO NUTRICIONAL

A triagem para problemas nutricionais e a orientação para escolhas dietéticas apropriadas à idade devem ser parte de qualquer consulta de puericultura. A supernutrição, a subnutrição e os transtornos alimentares podem ser detectados com uma análise cuidadosa dos padrões dietéticos e de atividade, interpretados no contexto de um padrão de crescimento da criança.

A alimentação com leite humano é espécie-específica e é o método preferido para a alimentação infantil no primeiro ano de vida. Os pediatras devem prestar assistência ao binômio mãe-bebê, observando uma pega adequada e auxiliando a lidar com as dificuldades de amamentação logo após o nascimento. Para os bebês alimentados exclusivamente ao seio, a suplementação com vitamina D deve ser dada. A fórmula enriquecida com ferro deve ser usada nas situações em que a amamentação for contraindicada, como no HIV, no uso de drogas ilícitas pela mãe, na tuberculose ativa sem tratamento, na galactosemia e com certos medicamentos. Depois do primeiro ano, a amamentação pode ser continuada, ou leite de vaca integral pode ser oferecido, por causa de rápido crescimento continuado e das grandes necessidades de energia. Depois dos 2 anos de vida, o leite com 2% de gordura ou menos pode ser oferecido. As papinhas são geralmente introduzidas por volta dos 6 meses de idade, e a autoalimentação encorajada aos 7-8 meses de idade.

Ao obter uma história dietética, é útil avaliar o seguinte: quem compra e prepara o alimento; quem alimenta a criança; se refeições e lanches ocorrem em momentos e em um contexto consistente; se as crianças têm permissão para lanchar ou "beliscar" entre as refeições; os tipos e os tamanhos da porção do alimento e das bebidas fornecidos; a frequência das refeições em restaurantes ou de tele-entrega; e se a criança come enquanto estiver assistindo à televisão.

Para crianças com 2 anos de idade ou mais, uma dieta prudente consiste em diversas fontes de alimentos, encorajamento para comidas ricas em fibra (p. ex., frutas, legumes, produtos com grãos) e limitações na ingestão de sódio e de gorduras. Uma vez que a obesidade está se tornando cada vez mais prevalente, os alimentos a serem evitados ou limitados incluem os alimentos processados, refrigerantes e os doces. Os pais devem

ser lembrados de forma gentil de que eles são o modelo por toda a vida em relação a comportamentos alimentares de seus filhos, tanto em termos dos tipos de alimentos que eles oferecem quanto à estrutura das refeições (p. ex., a importância da família fazer as refeições juntas). Para informação adicional sobre diretrizes nutricionais, subnutrição e obesidade, ver Capítulo 10; para os transtornos da alimentação, ver Capítulo 5; para a obesidade no adolescente, ver Capítulo 3.

No momento da elaboração deste livro, novos pacotes alimentares revisados para mulheres, bebês e crianças* refletem as recomendações citadas e incluem a provisão de mais frutas e legumes, grãos integrais, iogurte e produtos da soja, leite com baixo teor de gordura e limitações nos sucos. As mães lactantes receberão mais alimentos, como parte do seu pacote, menos suplementação de fórmula, e os bebês amamentados receberão carnes como comida de bebê como o primeiro alimento (por ter mais ferro e zinco).

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics 2003;112:424 [PMID: 12897303].
American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding Policy Statement: Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005 Feb;115:496–506 [PMID: 15687461].
New WIC Food Packages http://www.fns.usda.gov/wic/benefitsandservices/foodpkgallowances.HTM. Accessed August 24, 2009.

ACONSELHAMENTO SOBRE TELEVISÃO E OUTRAS MÍDIAS

Em média, uma criança nos EUA assiste a aproximadamente 3 h de televisão por dia, e isto não inclui o tempo gasto assistindo a vídeos ou DVDs, jogando videogames, ou brincando com computadores. Ter um aparelho de televisão no quarto está associado a assistir mais à televisão, e 32% daqueles com 2-7 anos e 65% dos com 8-18 anos têm um aparelho de televisão no quarto.

Assistir à televisão pode ter efeitos positivos e negativos. Os programas dirigidos à primeira infância podem aumentar o conhecimento e a imaginação. Assistir em excesso a programas de televisão com conteúdo impróprio demonstrou ter efeitos negativos com relação à violência, sexualidade, abuso de drogas, nutrição, capacidade de interação social e autoimagem corporal. Os dados mais recentes sugerem que o excesso de televisão na infância pode ter um efeito duradouro negativo no desenvolvimento cognitivo e no progresso acadêmico.

Os profissionais devem avaliar a exposição média de seus pacientes e oferecer aos pais um aconselhamento concreto. Deve haver limites de quanto e quando a televisão é assistida. A AAP recomenda que as crianças abaixo dos 2 anos de idade não devem assistir à televisão, e que as crianças de 2 anos e acima sejam limitadas a um tempo total de 2 h a cada dia, somando todas as mídias. A televisão não deve estar ligada durante as refeições, à noite, ou nas sonecas. Os pais devem eles mesmo terem bom senso em relação aos programas que assistem, monitorar o conteúdo que suas crianças estejam expostas, assistir aos programas e discutir um conteúdo interessante com as crianças, remover os aparelhos de televisão de todos os quartos e encorajar atividades alternativas.

Hancox RJ et al.: Association of television viewing during childhood with poor educational achievement. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:614 [PMID: 15996992].
Jordan A: The role of media in children's development: An ecological perspective. J Dev Behav Pediatr 2004;25:196 [PMID: 15194905].

IMUNIZAÇÕES

A condição vacinal da criança deve ser avaliada em qualquer consulta, e qualquer oportunidade deve ser usada para vacinar. Embora os pais devam conservar a carteira de vacinação da criança, é fundamental que os profissionais também mantenham um registro preciso das imunizações da criança. Esta informação deve ser escrita em uma localização proeminente no prontuário de papel ou eletrônico, ou mantida em uma carteira de vacinação.

Apesar dos altos níveis de cobertura vacinal nacional, continuam existindo áreas de subimunização nos EUA. Uma compreensão das contraindicações verdadeiras (*versus* as "falsas contraindicações") e uma abordagem sem perder "nenhuma oportunidade" para fazer a vacinação mostraram-se exitosas no aumento dos níveis de imunização. Por isso, é importante que os profissionais rastreiem os registros e administrem as imunizações necessárias em todos os tipos de consultas, administrando todas as vacinações necessárias simultaneamente. Adicionalmente, os profissionais devem operar sistemas de chamamento e lembrança, em que os pais de crianças subimunizadas sejam chamados pelo correio ou por telefone para consultar para imunização. Também foi demonstrado que os níveis de imunização mais amplos e o retorno desses dados aos profissionais aumentam as taxas de imunização.

Uma fonte de informação para pais e provedores sobre as imunizações também está disponível no *site National Immunization Program* (www.cdc.gov/vaccines).**

Santoli JM et al.: Immunization pockets of need: Science and practice. Am J Prev Med 2000;19(1S):89 [PMID: 11024333].
Task Force on Community Preventive Services: Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. Am J Prev Med 2000;18 (1S):92 [PMID: 10806981].

Outros tipos de assistência pediátrica geral

CONSULTAS PARA CUIDADOS AGUDOS

As consultas de cuidados agudos respondem por 30% ou mais das consultas do pediatra. Estas consultas são conduzidas em um modo eficiente e estruturado. A equipe do consultório

* N. de R.T. Os *women infants and children packages* (*wic packages*) são suplementações alimentares oferecidas a mulheres e crianças de baixa renda nos EUA (para revisão de 2011, consultar www.fns.usda.gov/wic) benefits and service/food pks.htm. No Brasil, há programas similares como o Fome Zero e o Cartão Alimentação, o Programa de Alimentação do Trabalhador e a Merenda Escolar. Além disto, o Ministério da Saúde elabora o Programa "Dez Passos para uma alimentação saudável" com recomendações para crianças e adolescentes (www.saude.gov.br) .

** N. de R.T. No Brasil, consultar o Manual de Normas de Vacinas e os Calendários Vacinais da Criança e do Adolescente em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=144.

deve determinar a razão para a consulta e se é uma situação de emergência, obter uma sinopse breve dos sintomas da criança, documentar cuidadosamente os sinais vitais e listar as alergias conhecidas a fármacos. O pediatra deve documentar os eventos relacionados ao problema e cuidadosamente descrevê-los no prontuário médico. O registro deve incluir os resultados de exames auxiliares de laboratório e o diagnóstico. A conduta terapêutica e o plano para acompanhamento clínico devem ser registrados, incluindo quando retornar ao consultório se o problema não melhorar. A condição de imunização deve ser rastreada, conforme previamente discutido. Dependendo da gravidade da doença, isso pode também ser uma oportunidade para as triagens de manutenção de saúde apropriadas à idade e para orientação antecipatória. Isto pode ser particularmente verdadeiro em crianças maiores, em idade escolar, ou adolescentes, que podem comparecer mais raramente para as consultas rotineiras de puericultura.

CONSULTAS PRÉ-NATAIS

Idealmente, a primeira visita de um casal ao consultório do pediatra deve ocorrer antes do nascimento do seu bebê. Uma consulta pré-natal cria um caminho para estabelecer confiança e permitir que o pediatra aprenda sobre as expectativas da família, as preocupações e os medos em relação ao nascimento. Se o bebê desenvolver um problema durante o período neonatal, um profissional que já conhece a família está em melhor posição para obter a confiança e comunicar-se com os novos pais.

Além de ajudar a estabelecer uma relação entre os pais e o profissional, a consulta pré-natal pode ser usada para colher informações sobre os pais e sobre a gravidez, fornecer informações e acompanhamento, e para identificar situações de alto risco. Uma gama de informações pode ser fornecida aos pais em relação às escolhas de alimentação e aos benefícios da amamentação; prevenção de lesões, incluindo a posição para dormir e o uso apropriado dos assentos automotivos; e técnicas para lidar com as cólicas. As potenciais situações de alto risco que podem ser identificadas incluem problemas de saúde mental nos pais, uma história de violência doméstica, ou problemas clínicos maternos que possam afetar o bebê.

Serwint JR: The prenatal pediatric visit. Pediatr Rev 2003;24:31 [PMID: 12509543].

EXAME FÍSICO PRÉ-PARTICIPAÇÃO EM ESPORTES

A meta do exame físico pré-participação em esportes é identificar condições clínicas que aumentariam o risco da participação em esportes, a triagem para doenças subjacentes por meio de uma anamnese tradicional e exame físico e o reconhecimento de lesões preexistentes ou problemas clínicos que tenham afetado temporadas esportivas prévias. Como parte da história, o esporte em particular que será praticado deve ser discutido. Os diferentes esportes têm diferentes potenciais para lesão e os métodos de prevenção serão também diferentes. Todos os pacientes devem ser indagados sobre problemas prévios cardíacos, respiratórios, musculoesqueléticos, ou neurológicos associados às atividades. Uma atenção particular deve ser dada a qualquer suspeita de síncope cardíaca, sintomas de asma, concussões prévias, ou história de órgãos unilaterais, como rins ou testículos. Uma discussão sobre esteroides anabolizantes e suplementos nutricionais deve ser detalhada e explorada. Qualquer história familiar relevante da morte cardíaca súbita abaixo dos 50 anos é importante de documentar.

O exame físico obviamente inicia com os sinais vitais, incluindo a mensuração precisa da pressão sanguínea e um exame para obesidade. Os destaques do exame incluem um cuidadoso exame respiratório e cardíaco, buscando evidências de broncospasmo induzido por exercícios ou doença cardíaca estrutural. Um eletrocardiograma (ECG) ou testes de função pulmonar podem ser considerados ante a suspeita de anormalidades. O exame da pele deve buscar evidência de infecções de pele potencialmente contagiosas, como impetigo ou molusco. O exame musculoesquelético deve incluir todos os grupos musculares importantes, como também a amplitude de movimentos e a estabilidade do pescoço, das costas, dos ombros, dos quadris, dos joelhos e dos tornozelos. Qualquer dor ou limitação deve instar a pronta investigação ou terapia adicional.

Algumas condições específicas devem ser mencionadas durante a fase de aconselhamento na participação de esportes. A revisão dos sitemas cardíaco, respiratório, e musculoesquelético e possíveis queixas que devem provocar uma consulta de retorno devem ser repassadas. Os riscos e o perigo das concussões e das drogas para aumentar o desempenho devem ser enfatizados. O uso de equipamento protetor apropriado deve ser encorajado.

Metzl JD et al.: Preparticipation examination of the adolescent athlete: Parts 1 and 2. Pediatr Rev 2001;22:199–204, 227–239.

GERENCIAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS

A doença crônica em pediatria é definida como uma enfermidade com duração maior de 3 meses. Cerca de 25% das crianças e 35% dos adolescentes têm enfermidades que preenchem a definição de uma enfermidade crônica. As condições crônicas mais comuns na prática pediátrica incluem a asma, o sobrepeso e obesidade, a otite média com efusão, os distúrbios da pele, o transtorno de deficit de atenção e hiperatividade, e as doenças alérgicas.

A meta do gerenciamento da doença crônica é aperfeiçoar a qualidade de vida e minimizar os efeitos colaterais das intervenções terapêuticas. As respostas emocionais da criança e da família à enfermidade crônica devem ser abordadas, e os encaminhamentos para aconselhamento devem ser oferecidos, se necessário. Os encaminhamentos para subespecialidades pediátricas precisam ser organizados e monitorados, e os resultados registrados em uma forma organizada. As listas de problemas no registro devem ser usadas para documentar os problemas crônicos e monitorar os medicamentos associados. Deve ser documentado, no prontuário médico, sempre que uma receita for aviada novamente. Pode ser necessário abordar o manejo dos dispositivos de nutrição e clínicos (p. ex., cateteres, cateteres de gastrostomia).

Ludder-Jackson P, Vessey JA: *Primary Care of the Child with a Chronic Condition*, 4th ed.Mosby-Year Book, 2004.

ACONSELHAMENTO

Os transtornos psicológicos são produzidos por estresses físicos ou emocionais, lesões, práticas parentais educativas inconsistentes ou indulgentes em excesso, conflitos matrimoniais, maus-tratos e negligência e por problemas de desempenho escolar. Os tópicos passíveis de aconselhamento no consultório incluem problemas comportamentais, como negativismo e falta de adesão/comprometimento, acessos de raiva, comportamento opositor e mordeduras; medos da infância e transtornos alimentares; problemas escolares; estresses na família, como separação, divórcio, ou novo casamento; transtornos de deficit de atenção e hiperatividade; e mortes de membros da família ou de amigos mais íntimos. Quarenta e cinco minutos são habitualmente suficientes para o processo terapêutico evoluir, e este tempo deve ser protegido de interrupções. A criança pequena é habitualmente entrevistada com os pais; as crianças em idade escolar e os adolescentes se beneficiam do tempo privativo com o médico. Depois de avaliar a situação em uma ou duas sessões, o médico de cuidados primários deve decidir se as necessidades da criança e da família estão dentro da sua capacidade ou se um encaminhamento para outro profissional, como um psicólogo ou um especialista em educação, seria mais apropriado. O pediatra deve conhecer os sinais de alerta para depressão e transtorno bipolar na infância e ter um baixo limiar para encaminhamento dessas preocupações ao profissional apropriado de saúde mental. Idealmente, os cuidados de saúde mental que não podem ser fornecidos pelo clínico deveriam estar disponíveis no mesmo serviço de saúde onde o paciente realiza o acompanhamento (ver adiante).

CONSULTORIAS

Os médicos, outros profissionais, e os pais podem solicitar uma consultoria de um pediatra generalista. Os pais, os subespecialistas, os médicos de família, ou profissionais, como educadores, psicólogos, ou assistentes sociais, podem buscar consultoria médica. Por fim, o auditor do convênio de saúde pode querer uma segunda opinião antes de autorizar um conjunto de serviços.

Os tipos de consultorias que o pediatra generalista pode ser solicitado a fazer incluem somente uma avaliação, uma avaliação e interpretação, ou uma avaliação e tratamento de um problema isolado. O tipo de consultoria solicitado deve ser claramente determinado na hora do encaminhamento do paciente. Esse entendimento deve ser clarificado com o plano de saúde do paciente, de forma que possa ocorrer a autorização e o reembolso apropriado da consultoria.

Saúde mental e comportamental integrada no contexto de cuidados primários

Nos EUA, aproximadamente 20% das crianças em idade escolar sofrem de um prejuízo emocional diagnosticável. A prevalência é mais alta em crianças que vivem em circunstâncias socioeconômicas deficientes. Por volta de 75% de todas as crianças com transtornos psiquiátricos são vistas no contexto de cuidados primários, e metade de todas as consultas pediátricas em consultório envolve preocupações comportamentais, psicossociais, ou educacionais.

As preocupações da criança e da família habitualmente se manifestam no contexto de consultas com os profissionais de cuidados primários pediátricos. Entretanto, muitos pediatras no contexto comunitário não se sentem capacitados para abordar as crescentes necessidades de saúde mental e comportamentais das populações atendidas, devido a uma falta de treinamento e a uma percebida falta de apoio por conta dos profissionais e sistemas de saúde mental. Os pais mais provavelmente irão recorrer ao seu profissional de cuidados de saúde para buscar informação sobre a educação dos filhos e o desenvolvimento da criança do que a outro especialista.

Os estudos recentes têm mostrado que a melhor detecção das condições de saúde mental é mais adequadamente feita quando houver uma parceria verdadeira entre os clínicos e as famílias. Um número pequeno de clínicas tem provido um treinamento integrado envolvendo comportamento, desenvolvimento e saúde mental para os médicos. O programa Healthy Steps for Young Children fornece um exemplo de treinamento a pediatras, propiciando o aperfeiçoamento dos cuidados relacionados ao desenvolvimento no contexto de cuidados primários em pediatria. As famílias que participam do Healthy Steps receberam mais cuidados e atenção ao desenvolvimento, estavam mais satisfeitas com a qualidade do atendimento fornecido, tinham maior probabilidade de frequentar as consultas de revisão e receber as vacinações na hora certa e tinham menos probabilidade de usar técnicas severas de disciplina com as suas crianças. A participação no programa também aumentou a probabilidade que as mães em risco para depressão discutissem a sua tristeza com alguém no contexto pediátrico.

O contexto da atenção primária em saúde é ideal para engajar as famílias nos esforços para abordar os cuidados de saúde mental. A saúde mental foi considerada como uma prioridade da AAP em sua declaração de abril de 2009, para "encorajar a integração dos cuidados de saúde mental na consulta médica primária", bem como a lei do American Recovery and Reinvestment Act (ARRA), tornando a saúde mental uma prioridade para estudos clínicos de efetividade. Ademais, a melhor detecção das condições de saúde mental é mais adequadamente feita quando houver uma parceria verdadeira entre os clínicos e as famílias.

American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health and Task Force on Mental Health: The future of pediatrics: Mental health competencies for pediatric primary care. Pediatrics 2009 Jul;124:410–421 [PMID: 19564328].

Kelleher KJ et al.:Management of pediatric mental disorders in primary care: Where are we now and where are we going? Curr Opin Pediatr 2006;18:649 [PMID: 17099365].

Williams J et al.: Colocation of mental health professionals in primary care settings: Three North Carolina models. Clin Pediatr (Phila) 2006;45:537 [PMID: 16893859].

MANEJO TELEFÔNICO E INFORMAÇÃO COM BASE NA *WEB*

A provisão de aconselhamento clínico apropriado, eficiente e oportuno pelo telefone é um elemento crítico nos cuidados primários pediátricos no contexto ambulatorial. Estima-se que 20-30% de todos os cuidados clínicos oferecidos nos consultórios pediátricos gerais sejam fornecidos por telefone. As chamadas telefônicas para os pacientes e dos pacientes ocorrem tanto no horário comercial quanto fora deste, podendo diferir o pessoal e os sistemas de manuseio dos telefonemas nas diferentes horas.

Em qualquer circunstância, vários princípios são importantes: (1) o aconselhamento somente é dado por médicos ou por profissionais com educação médica formal (p. ex., enfermeiro, assistente médico), (2) a equipe recebe treinamento adicional para prover cuidados por telefone, (3) é feita documentação de qualquer informação pertinente nos telefonemas, (4) são usados protocolos padronizados que cobrem os sintomas pediátricos mais comuns, e (5) um médico está sempre disponível para chamadas urgentes ou difíceis.

Durante o horário comercial, aproximadamente 20-25% de todas as chamadas telefônicas para os consultórios pediátricos envolvem assuntos clínicos. Muitos destes telefonemas, contudo, são de natureza rotineira, e uma enfermeira experiente da clínica pode acolher as chamadas e prover um conselho apropriado por telefone. Os telefonemas de pais inexperientes ou ansiosos sobre preocupações simples devem ser respondidos com compreensão e respeito. Certos tipos de telefonemas recebidos durante o horário comercial devem ser prontamente transferidos para um médico: (1) emergências verdadeiras, (2) chamadas relativas a pacientes hospitalizados, (3) chamadas de outros profissionais médicos e (4) chamadas de pais que exigem falar com um médico. As enfermeiras também devem buscar ajuda de um profissional sempre que houver dúvida sobre como lidar com um telefonema em particular. Quando em dúvida sobre o diagnóstico ou o tratamento necessário, a enfermeira que provê aconselhamento telefônico deve agendar para que o paciente seja visto no consultório.

Serviços de resposta fora do horário comercial estão disponíveis para muitos profissionais. Os *callcenters* pediátricos, embora não disponíveis em todas as comunidades, têm certos benefícios. Os telefonemas são administrados com protocolos padronizados, os *callcenters* são tipicamente constituídos por enfermeiras com grande experiência pediátrica, os telefonemas são bem documentados e os *callcenters* frequentemente efetuam a contínua garantia da qualidade. A pesquisa extensa nos *callcenters* pediátricos tem revelado um alto grau de encaminhamentos apropriados para os departamentos de emergência, segurança em termos de desfechos, satisfação dos pais com o processo e economia para o sistema de cuidados de saúde.

Em geral, as chamadas telefônicas pediátricas após o horário comercial tendem a ser mais sérias que as chamadas feitas durante o horário comercial. A decisão sobre quais pacientes precisam ser vistos e quão urgentemente são os aspectos mais importantes destes "contratos" após o horário comercial. Vários fatores influenciam esta disposição final do paciente: (1) a idade do paciente, (2) a duração e o tipo do sintoma, (3) a presença de qualquer condição crônica subjacente, (4) se a criança parecer "muito doente" para quem está ligando, e (5) o nível de ansiedade de quem estiver ligando. Uma vez que toda informação médica pertinente seja coletada, é tomada uma decisão sobre se a criança deve ser vista imediatamente (sendo transportado por ambulância ou carro), vista no consultório mais tarde (no mesmo dia ou no dia seguinte), ou se a enfermidade pode ser seguramente tratada em casa. No final do telefonema, deve ser confirmado que os pais entenderam e se sentem confortáveis com o plano para a sua criança.

A internet tem se tornado uma ferramenta comum usada nos contextos de clínicas pediátricas. A informação sobre a clínica e os profissionais, os cuidados de problemas menores comuns, o agendamento de consultas, as questões relacionadas ao plano de saúde, a reemissão de receitas e os resultados dos exames de laboratório estão frequentemente disponíveis por meio da internet. Informações pertinentes de saúde, com as permissões e autorizações apropriadas, frequentemente podem ser fornecidas via internet para outras localizações, como hospitais e farmácias. Um *site* com bom funcionamento na internet é agora um serviço crucial para uma clínica pediátrica.

Bunik M et al.: Pediatric telephone call centers—how do they affect health care utilization and costs? Pediatrics 2007;119:e1 [PMID: 17272593].
Kempe A et al.: How safe is triage by an after-hours telephone call center? Pediatrics 2006;118:457 [PMID: 16882795].
Liederman EM, Morefield CS: Web messaging: A new tool for patient-physician communication. J Am Med Inform Assoc 2003;10:260 [PMID: 12626378].

PEDIATRIA COMUNITÁRIA E DEFESA DOS DIREITOS DOS PACIENTES

A pediatria comunitária é "uma perspectiva que aumenta o foco do pediatra a partir de uma criança até todas as crianças na comunidade". Os pediatras têm, historicamente, estado muito envolvidos no suporte e desenvolvimento dos serviços para crianças vulneráveis em suas comunidades. Como um grupo, os pediatras reconhecem que as comunidades são determinantes integrais da saúde da criança e que a síntese dos princípios de saúde pública e da saúde pessoal é importante na prática da pediatria na comunidade. Além disso, há muito que os pediatras têm estado comprometidos com o trabalho com outros profissionais na comunidade e na defesa das necessidades de todas as crianças. Por exemplo, os pediatras têm sido valiosos para a aprovação de leis que exigem assentos específicos nos carros e capacetes para bicicleta, como também a expansão na cobertura dos cuidados de saúde pelo programa *State Children's Health Insurance Program* (SCHIP) atuando junto aos legisladores em níveis locais e federais.

Os pediatras, na prática, também são frequentemente fundamentais na defesa individual, encaminhando as crianças e as famílias para serviços e recursos valiosos. Por exemplo, as crianças sem cobertura de plano de saúde podem ser registradas no programa Medicaid, ou no programa SCHIP de seu Estado. As crianças com necessidades especiais nos cuidados de saúde precisam ser elegíveis para os serviços tipicamente subsidiados pelo Estado e pelos programas como aqueles com base na legislação *Individuals with Disabilities Education Act* (IDEA). Uma variedade de programas de imunização com base na comunidade pode fornecer acesso às imunizações necessárias para as crianças elegíveis. Os programas de nutrição e alimentação, como o *WIC*, do governo federal, provêem fontes de alimentos, sem custo, para famílias carentes. Por fim, os serviços de cuidados infantis pré-escolares subsidiados, como o programa federal *Head Start,* oferecem os programas pré-escolares necessários. Os pediatras estão em uma posição ímpar para efetuar os encaminhamentos a esses importantes serviços.

American Academy of Pediatrics: The pediatrician's role in community pediatrics. Pediatrics 2005;115:1092 [PMID: 15805396].
Duggan A et al.: The essential role of research in community pediatrics. Pediatrics 2005;115(Suppl):1195 [PMID: 15821310].
Satcher D et al.: The expanding role of the pediatrician in improving child health in the 21st century. Pediatrics 2005;115(Suppl):1124 [PMID: 15821293].

PROBLEMAS PEDIÁTRICOS GERAIS COMUNS

FEBRE

Considerações gerais

A febre é uma das razões mais comuns para consultas pediátricas, visitas ao departamento de emergência e chamadas telefônicas fora do horário de atendimento normal. Existem várias definições diferentes para febre, mas a maioria dos especialistas define a febre como a temperatura retal igual ou maior a 38 °C. A temperatura nos pacientes pediátricos pode ser medida de vários modos: retal (usando um termômetro de mercúrio ou digital), oral (mercúrio ou digital), axilar (mercúrio, digital ou tira de cristal líquido), fronte (tira de cristal líquido), ou timpânico (usando um dispositivo que mede a energia térmica infravermelha da membrana timpânica). A medida timpânica da temperatura é rápida e requer pouca cooperação do paciente. Várias precauções são pertinentes no uso dessa técnica: foi demonstrado que as temperaturas timpânicas são menos precisas em bebês abaixo dos 3 meses de idade e estão sujeitas a leituras falsas se o instrumento não for corretamente posicionado ou se o canal da orelha externa estiver ocluído por cerume.

Causas

A febre ocorre quando houver uma elevação na regulação hipotalâmica, em resposta aos pirogênios produzidos endogenamente. Entre a ampla variedade de condições que causam febre, há as infecções, as neoplasias, as doenças autoimunes, as doenças metabólicas, as condições inflamatórias crônicas, os medicamentos (incluindo imunizações), as anormalidades do sistema nervoso central e a exposição ao calor ambiental excessivo. Muitas vezes, a maioria dos casos de febre nos pacientes pediátricos é causada por infecções virais autolimitadas. A erupção dentária não causa febre acima de 38,4°C.

Quadro 8-5 Diretrizes para avaliação de crianças com febre

A. Avaliar imediatamente se:

1. A criança < 3 meses de idade.
2. A febre > 40,6°C.
3. A criança está chorando inconsolavelmente ou gemendo.
4. A criança chora quando movimentada ou mesmo tocada.
5. A criança tem dificuldade de ser acordada.
6. Há rigidez de nuca.
7. Houver petéquias ou manchas purpúreas na pele.
8. A criança apresenta disfunção respiratória que não melhora após desobstrução das narinas.
9. A criança está com sialorreia e é incapaz de deglutir.
10. Uma convulsão tiver ocorrido.
11. A criança agir ou parecer "muito doente".

B. Avaliar dentro de 24 h se:

1. A criança tem 3-6 meses de idade (a menos que febre ocorra dentro 48 h depois de uma vacinação contra tétano-difteria-*pertussis* e o bebê não apresente outros sintomas de gravidade).
2. A febre exceder a 40°C (especialmente se criança tiver < 3 anos de idade).
3. Ocorrer queimação ou dor com a micção.
4. A febre tiver estado presente > 24 h sem uma causa óbvia ou local de infecção identificável.
5. A febre tiver baixado por > 24 h e então retornado.
6. A febre tiver estado presente > 72 h.

Achados clínicos

A. Avaliação inicial

Ao avaliar uma criança com febre, devem ser obtidas dos pais informações sobre a duração da febre, como a temperatura foi medida, o máximo da febre que foi documentado em casa, todos os sintomas associados, quaisquer condições clínicas crônicas, quaisquer medicamentos usados, alergias a medicamentos, ingestão de líquidos, débito urinário, exposições e viagens e quaisquer características adicionais da enfermidade que preocupem os pais (Quadro 8-5). No consultório, são documentadas a temperatura, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a pressão sanguínea, como também a saturação de oxigênio se a criança demonstrar qualquer esforço respiratório. Deve então ser executado um exame físico completo, incluindo um exame neurológico, com a atenção particular dada ao grau de toxicidade da criança e às condições de hidratação. Uma criança em bom aspecto, bem hidratada e com evidência de uma infecção viral de rotina pode ser enviada para casa com segurança, com prescrição de tratamento sintomático e orientações sobre precauções e motivo para retornar à consulta.

Dependendo da idade do paciente, a presença de condições subjacentes, do tipo de infecção e da avaliação do profissional quanto à toxicidade e ao estado de hidratação, muitas crianças com infecções bacterianas focais também podem ser tratadas ambulatorialmente, com antibióticos orais apropriados, conforme examinado no Capítulo 40.

B. Febre sem um foco de infecção

As crianças que se apresentam com febre, mas sem quaisquer sinais ou sintomas de uma infecção focal, são frequentemente um desafio para o diagnóstico e manejo. Ao avaliar uma criança com febre, mas nenhuma fonte aparente de infecção ao exame, o profissional precisa considerar cuidadosamente a probabilidade de uma infecção bacteriana séria, mas "escondida" ou oculta. Com o uso difundido de vacinas efetivas contra *Haemophilus influenzae* Tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, duas das causas mais comuns de infecções bacterianas invasivas em crianças não imunizadas, a incidência de infecções bacterianas ocultas tem declinado. Entretanto, as vacinas não são 100% efetivas, e outros organismos causam infecções ocultas graves em crianças. Consequentemente, as crianças febris sempre exigirão uma cuidadosa avaliação e observação. As escolhas apropriadas para a terapia antibiótica empírica de crianças com febre sem um foco determinado são examinadas no Capítulo 37.

Os bebês febris com 28 dias ou menos, em razão da sua probabilidade de doença grave, incluindo sepse, devem sempre ser tratados de modo conservador. A hospitalização e os antibióticos parenterais devem ser fortemente considerados em todas as circunstâncias. Uma avaliação diagnóstica inicial deve incluir hemograma completo; hemocultura; EQU; urocultura; e coloração de Gram, dosagens de proteínas e glicose e cultura do fluido cerebrospinal. Deve haver consideração também para a possibilidade de uma infecção perinatal pelo herpes-vírus simples

(o herpes neonatal está descrito em mais detalhes no Capítulo 38). Uma radiografia de tórax deve ser obtida para qualquer bebê com disfunção respiratória.

Os bebês de 29-90 dias estão em risco para o desenvolvimento de uma variedade de infecções bacterianas invasivas, incluindo organismos adquiridos no período perinatal (p. ex., estreptococos do grupo B) ou infecções adquiridas na comunidade (p. ex., pneumococos ou meningococos). Os bebês febris sem um foco de infecção localizado podem ser divididos naqueles com aparência toxêmica ou não, e aqueles em baixo risco *versus* alto risco de doença bacteriana invasiva. Assim como os RNs febris, os bebês toxêmicos neste grupo etário devem ser hospitalizados para administração de antibióticos parenterais e observação atenta. Em bebês não toxêmicos, o baixo risco é definido como uma criança previamente hígida; sem foco de infecção ao exame; contagem leucocitária entre 5.000 e 15.000/m^3; bastonados abaixo de 1.500/m^3; EQU normal; e, quando a diarreia estiver presente, menos que cinco leucócitos por campo de alta potência. Os bebês de baixo risco e não toxêmicos, neste grupo etário, são tipicamente tratados ambulatorialmente, com acompanhamento cuidadoso. Os profissionais devem estar confiantes de que a punção lombar é desnecessária se a decisão for de não executar esse procedimento.

Em uma era de cobertura vacinal crescente contra os sorotipos pneumocócicos mais comumente invasivos, é difícil estimar o risco de bacteriemia oculta em bebês febris de 3-36 meses sem um foco de infecção. Não obstante, ao avaliar crianças de 3-36 meses com temperaturas de 39°C ou mais, as uroculturas devem ser consideradas em todas as crianças abaixo dos 6 meses de idade e em todas as meninas abaixo dos 2 anos de idade. As radiografias de tórax devem ser obtidas em qualquer criança com disfunção respiratória, e também devem ser consideradas em crianças com leucocitose significativa (20.000/m^3), mas nenhum sintoma respiratório. Dependendo do aspecto da criança, da condição médica subjacente e da intensidade da febre, as hemoculturas também devem ser obtidas. A terapia empírica com antibióticos pode ser considerada, particularmente nas crianças com temperatura de 39°C e leucócitos de 15.000/m^3. Entretanto, em crianças previamente saudáveis, em bom estado geral, totalmente imunizadas e com exames laboratoriais sem sinais de alerta, é apropriada a observação sem o uso de antibióticos.

Tratamento

A *fobia* da febre é um termo que descreve a resposta ansiosa dos pais às febres que todas as crianças experimentam. Em um estudo recente, 91% dos cuidadores consideraram que uma febre poderia ter efeitos prejudiciais. Sete por cento dos pais consideraram que, se eles não tratassem a febre, ela ficaria cada vez mais alta. Os pais precisam ser tranquilizados de que as febres abaixo de 41,7°C não causam dano cerebral. Eles devem ser aconselhados que, embora as febres ocasionalmente possam causar convulsões — e neste caso a criança precisa ser avaliada —, as convulsões febris são geralmente inocentes e tampouco causam dano cerebral.

Vários medicamentos seguros e efetivos estão disponíveis para o tratamento da febre. O paracetamol está indicado em crianças acima dos 2 meses de idade com febre de 39°C ou que estejam desconfortáveis. O paracetamol é dado em uma dosagem de 15 mg/kg de peso corporal por dose e pode ser dado a cada 4-6 h. O outro antipirético amplamente usado é o ibuprofeno. O ibuprofeno é dado em uma dosagem de 10 mg/kg de peso corporal por dose e pode ser dado a cada 6-8 h. O ibuprofeno e o paracetamol têm similar segurança e capacidade de reduzir a febre; entretanto, o efeito do ibuprofeno é mais duradouro. O ácido acetilsalicílico não deve ser usado para tratar a febre em qualquer criança ou adolescente, em razão da sua associação com o desenvolvimento da síndrome de Reye (particularmente durante as infecções com os vírus da varicela e da gripe). Com todos os antipiréticos, os pais devem ser aconselhados aos cuidados com a administração e a frequência, já que a superdosagem pode ser perigosa.

Crocetti M et al.: Fever phobia revisited: Have parental misconceptions about fever changed in 20 years? Pediatrics 2001;107:1241 [PMID: 11389237].

Klein JO:Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. Pediatr Infect Dis J 2002;21:584 [PMID: 12182394].

McCarthy PL: Fever without apparent source on clinical examination. Curr Opin Pediatr 2002;14:103 [PMID: 11880744].

Rehm KP: Fever in infants and children. Curr Opin Pediatr 2001;13:83 [PMID: 11216593].

DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO

A deficiência de crescimento é a desaceleração da velocidade de crescimento, que resulta no cruzamento de duas linhas principais de percentil no gráfico de crescimento. O diagnóstico também é estabelecido se uma criança abaixo dos 6 meses de idade não tiver crescido por dois meses consecutivos, ou se uma criança acima dos 6 meses de idade não tiver crescido por três meses consecutivos. A deficiência do crescimento ocorre em aproximadamente 8% das crianças.

Os padrões de deficiência de crescimento sugerem causas diferentes, embora não sejam específicos. Na deficiência de crescimento tipo I, a circunferência encefálica é preservada e há maior deficit de peso do que de altura. Este tipo, mais comum, resulta da ingestão calórica inadequada, da perda excessiva de calorias, ou da incapacidade de usar as calorias perifericamente. A maioria dos casos de deficiências do tipo I é o resultado de pobreza, da falta de compreensão do cuidador, da interação deficiente entre a criança e o cuidador, de padrões anormais de alimentação, ou de uma combinação de fatores. A deficiência de crescimento tipo II, que está associada a uma baixa estatura geneticamente determinada, a endocrinopatias, ao retardo constitucional do crescimento, a doença cardíaca ou renal, ou a várias formas de displasias esqueléticas, é caracterizada pela circunferência cefálica normal e diminuição proporcional da altura e do peso. Na deficiência de crescimento tipo III, todos os três parâmetros do crescimento — circunferência cefálica, peso e altura — estão abaixo do normal. Este padrão está associado a anormalidades do sistema nervoso central, a defeitos cromossômicos e a estímulos detetérias intrauterinos ou perinatais.

Só porque um bebê cruza um percentil de crescimento não significa que ele tem necessariamente um problema. Os bebês podem normalmente cruzar as curvas de crescimento, na direção descendente ou ascendente. Este cruzamento dos percentis do crescimento é habitualmente normal, se os seguintes critérios forem estabelecidos: a mudança no peso corporal e no comprimento é simétrica, o tamanho do bebê é paralelo à estrutura de peso e

Quadro 8-6 Componentes da avaliação inicial para a deficiência do crescimento

História do parto: resultado da triagem no recém-nascido; eliminar retardo de crescimento intrauterino, anoxia, infecções congênitas
Alimentação e nutrição: dificuldade de sugar, mastigar, deglutir
Padrões de alimentação: ingestão de fórmulas lácteas, leite, suco, sólidos
Fezes e urina: diarreia, constipação, vômitos, débito urinário reduzido
Padrão de crescimento: o registro de vários pontos no gráfico de crescimento são cruciais para avaliação adequado
Infecções recorrentes
Hospitalizações
Fatores de risco para HIV
História do desenvolvimento
Fatores sociais e familiares: composição da família, condição financeira, apoios, estresses; doenças hereditárias, alturas e pesos dos familiares
Revisão dos sistemas

estatura dos pais, o desenvolvimento permanece normal e uma nova curva de crescimento é subsequentemente estabelecida, em geral em torno dos 15 meses de idade; isto também pode ser visto nos bebês alimentados exclusivamente por aleitamento materno aos 6 meses, e pode ser tranquilizador utilizar as novas curvas da OMS, que se baseiam em crianças que foram exclusiva ou primariamente alimentadas no peito nos primeiros quatro meses de vida.

Achados clínicos

A. Avaliação inicial

A história e o exame físico identificarão a causa da redução do crescimento na grande maioria dos casos (Quadro 8-6).

O exame físico deve focar nos sinais de doença orgânica ou na evidência de abuso ou negligência: características dismórficas, lesões cutâneas, massas cervicais, ruídos respiratórios adventícios, sopros cardíacos, massas abdominais e tônus e força neuromuscular. Durante a avaliação, o médico deve observar a interação entre a criança e o cuidador e o nível de funcionamento da família. A triagem do desenvolvimento e os exames de laboratório (hemograma completo, ureia, creatinina, eletrólitos, EQU e urocultura) completam a avaliação inicial no consultório.

B. Avaliação adicional

Um registro prospectivo de três dias da dieta deve ser parte padronizada da avaliação. Ocasionalmente, um bebê ou criança pode precisar ser hospitalizado para que se obtenha uma avaliação precisa da ingestão. Isto é útil para avaliar a desnutrição, mesmo quando uma doença orgânica estiver presente. A história dietética deve ser avaliada por um nutricionista pediátrico no que diz respeito ao teor de calorias, de proteínas e micronutrientes, bem como o padrão de alimentação. Os exames de laboratório adicionais devem ser solicitados com base na história e no exame físico. Por exemplo, o exame de fezes, para a determinação de gorduras, está indicado se uma história de diarreia sugerir má absorção. Quantidades moderadas ou altas de proteinúria devem direcionar a investigação para síndrome nefrótica. Os vômitos devem sugerir uma causa gastrintestinal, metabólica, neurológica, infecciosa, ou renal. A extensão da avaliação deve basear-se na gravidade dos sintomas e na magnitude da falha no crescimento.

Quadro 8-7 Ganho de peso aceitável por idade

Idade (meses)	Ganho de peso (g/d)
Nascimento até 3	20-30
3-6	15-20
6-9	10-15
9-12	6-11
12-18	5-8
18-24	3-7

Tratamento

Um plano de tratamento bem-sucedido aborda a dieta e os padrões de alimentação da criança, o seu desenvolvimento, as habilidades do cuidador e qualquer doença orgânica. As dietas com alto teor de calorias, como fórmulas hipercalóricas ou suplementos líquidos, e a monitoração frequente (a cada uma ou duas semanas inicialmente) são essenciais. O ganho de peso aceitável varia com a idade (Quadro 8-7).

A criança com deficiência de crescimento pode também apresentar retardo no desenvolvimento, tanto por viver em um ambiente que falhe em promover o desenvolvimento adequado como pelo efeito da privação de nutrientes sobre o cérebro. A restauração da nutrição não reverte completamente o deficit, mas reduz as consequências a longo prazo.

É essencial a orientação sobre nutrição, desenvolvimento da criança e manejo comportamental, como também o suporte psicossocial do cuidador primário. Se a disfunção da família for leve, a modificação do comportamento e o aconselhamento serão úteis. A creche pode beneficiar a criança, fornecendo um ambiente estruturado para todas as atividades, incluindo a alimentação. Se a disfunção familiar for grave, o departamento local de serviços sociais pode ajudar a fornecer a estrutura e ajuda à família. Raramente, a criança pode precisar ser, temporária ou permanentemente, removida do lar. A hospitalização fica reservada ao manejo da desidratação, nos casos em que a terapia doméstica tenha falhado no crescimento esperado, para as crianças que mostram evidência de abusos ou negligência voluntária, para o manejo de uma enfermidade que comprometa a habilidade da criança em se alimentar ou para os cuidados antes da colocação em um lar adotivo.

Weston JA: Growth deficiency. In Berman S (editor): *Pediatric Decision Making*, 4th ed.Mosby-Year Book, 2003.

Recursos *on-line*

American Academy of Pediatrics: http://www.aap.org
American Heart Association: http://americanheart.org
Bright Futures National Health Promotion Initiative: http://www.brightfutures.org
Centers for Disease Control and Prevention: Vaccines and immunizations home page: http://www.cdc.gov/vaccines
Healthy People 2010: http://www.healthypeople.gov
National Information Center for Children and Youth with Disabilities: http://www.nichcy.org
National Newborn Screening Status Report (2005): http://genes-r-us.uthscsa.edu

9

Imunizações

Matthew F. Daley, MD
Sean T. O'Leary, MD
Eric A. F. Simoes, MB, BS, DCH, MD
Ann-Christine Nyquist, MD, MSPH

A imunização é amplamente reconhecida como uma das maiores conquistas de saúde pública no século passado. Em consequência de imunizações, as incidências anuais de difteria, paralisia por poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) nos EUA caíram em mais de 99% em comparação com as incidências anuais médias destas doenças no século 20. Por meio de vacinação de rotina, crianças e adolescentes podem receber agora proteção contra pelo menos 16 doenças diferentes, e muitas vacinas novas estão em desenvolvimento.

Todo ano, nascem aproximadamente quatro milhões de crianças nos EUA, e a imunização bem-sucedida de cada coorte de nascimentos requer o esforço conjunto de prestadores de assistência à saúde, autoridades da saúde pública, fabricantes de vacinas e público. As percepções públicas sobre imunizações, particularmente as imunizações rotineiras da infância, em geral são positivas. Contudo, as preocupações de pais quanto à segurança de vacinas têm surgido em anos recentes, em parte alimentadas por especulações sem fundamento sobre uma associação entre várias vacinas, ou componentes de vacinas, e o autismo. As vacinas modernas têm um alto grau de segurança, e eventos adversos graves subsequentes à vacinação são raros. Não obstante, os prestadores de assistência à saúde precisam estar preparados para discutir os benefícios e riscos da vacinação com pais inseguros, fornecendo informação objetiva de maneira clara e empática.

Este capítulo começa com princípios gerais relativos às imunizações e os esquemas de vacinações recomendados para crianças e adolescentes, seguidos por uma discussão da segurança das vacinas. Cada vacina recomendada rotineiramente é apresentada na ordem cronológica em que é dada. As vacinas que só são administradas em circunstâncias especiais são apresentadas na última seção do capítulo.

Como o campo das imunizações está mudando rapidamente, é importante que os prestadores de assistência à saúde busquem as informações disponíveis mais atualizadas. As recomendações de imunização delineadas neste capítulo são atuais, mas mudarão à medida que a tecnologia evoluir e nossa compreensão da epidemiologia de doenças preveníveis por vacinas se modificar. As fontes mais úteis para informações atualizadas regularmente são as seguintes:*

1. O CDC mantém um *site* na *web* com recursos extensos relativos a vacinas, inclusive as recomendações sobre imunização do Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), esquemas de vacinação, Declarações sobre Informações de Vacinas, informações para o público e prestadores e *links* para outros materiais sobre vacinas. Disponível em http://www.cdc.gov/vaccines.
2. CDC — Centro de Contato. O centro de contato CDC-INFO fornece serviços ao público e profissionais de assistência à saúde com relação a uma variedade de assuntos pertinentes à saúde, inclusive imunizações, 24 h por dia, sete dias por semana em 1-800-232-4636 (em inglês e espanhol).
3. *The Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* Publicado em intervalos de 2-3 anos pela AAP. O *Red Book* de 2009 está disponível na AAP. Atualizações são publicadas na revista *Pediatrics* e também podem ser acessadas em http://aapredbook.aappublications.org.
4. *Immunization Action Coalition.* Esta organização não lucrativa cria e distribui materiais educativos para prestadores de assistência à saúde e para o público, relativos a vacinas. Todos os materiais são fornecidos gratuitamente e podem ser acessados em http://www.immunize.org.
5. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR). Publicado semanalmente pelo CDC (Atlanta, GA, 30333). Disponível em: http://www.cdc.gov.mmwr.

PADRÕES PARA PRÁTICAS DE IMUNIZAÇÃO PEDIÁTRICA

Nos EUA, cada lactente requer entre 25 e 26 doses de vacina até a idade de 18 meses para ser protegido contra 14 doenças da

* N. de T. No Brasil, os *sites* do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (pni.datasus.gov.br) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (www.sbp.com.br) são fontes de informações atualizadas, adequadas às nossas realidades regionais.

Abreviaturas relativas a vacinas*

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
BCG	Bacilo Calmette-Guérin: vacina contra tuberculose
DT	Vacina dupla contra difteria e tétano
DTP	Vacina tríplice celular clássica contra difteria, tétano e *pertussis* (coqueluche)
DTPa	Vacina tríplice com *pertussis* acelular
Flu	Vacina contra *influenza*
HBIG	Globulina imune da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HepA	Vacina contra hepatite A
HepB	Vacina contra hepatite B
Hib	Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HPV2	Vacina HPV, bivalente
HPV4	Vacina HPV, tetravalente
MCV4	Vacina conjugada meningocócica
MPSV	Vacina meningocócica polissacarídica
PCV7	Vacina conjugada pneumocócica, heptavalente
PPV23	Vacina pneumocócica polissacarídica, 23-valente
RV1	Vacina contra rotavírus, monovalente
RV5	Vacina contra rotavírus, pentavalente
SRC	Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC ou VTV, vacina tríplice viral)
SRCV	Vacina contra sarampo, rubéola, caxumba e varicela (SRCV)
TB	Tuberculose
VIP	Vacina inativada (não viva) contra poliomielite
VOP	Vacina oral (viva) contra poliomielite
DTPa	Vacina contra difteria em dose reduzida, tétano e *pertussis* acelular para adolescentes e adultos
TIV	Vacina de *influenza* inativada trivalente
VAERS	Vaccine Adverse Events Reporting System (Sistema de Relato de Eventos Adversos das Vacinas)
VCV	Vacina contra varicela
VIS	Vaccine Information Statement (Declaração de Informações sobre Vacinas)
VSD	Vaccine Safety Datalink (*Link* de Dados sobre Segurança das Vacinas)
IGHAVZ	Imunoglobulina humana antivaricela-zóster
VZV	Vírus varicela-zóster

* N. de T. Para vacinas e imunobiológicos constantes do Programa Nacional de Imunizações, do Brasil, foram usadas as abreviaturas adotadas pelo nosso Ministério da Saúde. As demais abreviaturas foram mantidas como no original americano.

infância. Em 2008, a taxa de imunização de crianças com idades de 19-35 meses para o esquema de rotina das imunizações da infância foi 76%, abaixo da meta de 80% estabelecida nos objetivos nacionais de saúde Healthy People (Povo Saudável) 2010. Além disso, dados do projeto Vaccine Safety Datalink (VSD) (Dados de Segurança de Vacinas) mostram que apenas 36% das crianças mais jovens que 2 anos de idade seguiram completamente as recomendações de vacinação: 30% perderam uma oportunidade de imunização; 20% tiveram uma imunização inválida; e 12% receberam imunização desnecessária (a um custo estimado de US$ 26,5 milhões). A AAP recomenda as seguintes práticas comprovadas específicas para melhorar esse panorama: (1) enviar aos cuidadores lembretes e chamadas de retorno, (2) usar prescrições padronizadas durante todas as visitas, (3) mensurar periodicamente as taxas de imunização e (4) ter formulários impressos para vacinas.

O National Childhood Vaccine Injury Act, de 1986, requer que para cada vacina coberta sob o Vaccine Injury Compensation Program, os cuidadores sejam orientados sobre os riscos e benefícios da vacinação de modo padronizado, usando Vaccine Information Statements (VIS) produzidas pelo CDC. Cada vez que uma vacina coberta pelo programa de compensações é administrada, a versão atual das VIS deve ser fornecida ao paciente maior de idade ou ao cuidador legal. É necessária documentação no prontuário médico, inclusive o fabricante da vacina, o número do lote e as datas de administração e validade. O nome e endereço da pessoa aplicando a vacina, a versão e data da VIS e o local e via de administração também devem ser registrados.

As agulhas utilizadas para vacinação devem ser estéreis e descartáveis, para minimizar a oportunidade de contaminação. Uma solução de álcool a 70% é apropriada para desinfecção da tampa do frasco da vacina e da pele do sítio da injeção. Uma emulsão tópica de lidocaína-prilocaína aplicada ao sítio de vacinação por 30-60 minutos antes da injeção minimiza a dor, especialmente quando múltiplas vacinas são administradas.

A obediência às recomendações do fabricante quanto à via e ao sítio de administração das vacinas injetáveis é crucial para segurança e eficácia. Todas as vacinas contendo um adjuvante devem ser aplicadas por via intramuscular, para evitar formação de granuloma ou necrose. Com a exceção da vacina de Bacilo Calmette-Guérin (BCG), que é usada raramente nos EUA, todas as vacinas são administradas por via intramuscular ou subcutânea. As injeções intramusculares são aplicadas em um ângulo de 90° em relação à pele, usando-se uma agulha que seja suficientemente longa para atingir o tecido muscular, mas não tão comprida ao ponto de lesionar nervos, vasos sanguíneos ou ossos subjacentes. A face anterolateral da coxa é o sítio preferido de vacinação em recém-nascidos e crianças até 2 anos de idade, e o músculo deltoide do braço é o local de preferência para crianças com idade de 13-18 anos.* O comprimento da agulha e a localização devem ser como a seguir: 5/8 de polegada em lactentes recém-nascidos, na coxa; 1 polegada em lactentes de 1-12 meses de idade (coxa), 1-1 e 1/4 polegadas em 1-18 anos de idade (coxa), e 5/8-1 polegada de 1-18 anos (deltoide). As injeções subcutâneas devem ser administradas em um ângulo de 45° no aspecto anterolateral da coxa (para lactentes com menos de 12 meses) ou na área súpero-exterior do tríceps (para crianças com 12 meses e mais) usando uma agulha calibre 23 ou 25 e 5/8 de polegada. Aspiração com a seringa antes da injeção da vacina não é requerida de acordo com as recomendações do CDC. Uma seringa e agulha separadas devem ser usadas para cada vacina.

Muitas combinações de vacinas podem ser administradas simultaneamente, sem aumentar o risco de efeitos adversos, ou comprometer a resposta imune. As vacinas inativadas podem

* N. de R.T. As medidas de 5/8 polegadas, 1 polegada e 11/4 polegada correspondem, respectivamente, a 15, 25 e 30 mm. O Ministério da Saúde recomenda agulhas pequenas com bisel curto para injeções subcutâneas (10 × 4,5; 15 × 5,8; 13 × 4,0; 13 × 4,5; 13 × 5; 13 × 5,5). Para injeções intramusculares, o comprimento da agulha varia conforme a solubilidade de líquido a ser injetado (entre 20 e 40 mm), com bisel longo (5,5-9 mm) (www.saude.gov.br).

ser administradas simultaneamente com, ou em qualquer tempo após, uma vacina diferente. Vacinas de vírus vivos injetáveis, ou por via nasal, se não administradas no mesmo dia, devem ser dadas com intervalo de pelo menos quatro semanas (p. ex., sarampo-rubéola-caxumba [SRC] e varicela [VCV]. Lapsos no esquema de imunizações não obrigam ao reinício da série. Doses extra de hepatite B (HepB), Hib, SRC e VCV não são prejudiciais, mas a exposição repetitiva à vacina contra o tétano acima dos intervalos recomendados pode resultar em reações de hipersensibilidade, devendo ser evitada. Se uma imunoglobulina (Ig) ou derivado do sangue tiver sido administrado, a vacinação com vírus vivo deve ser adiada 3-11 meses, dependendo do produto, para evitar interferência com a resposta imune (p. ex., 3 meses para Ig tetânica, Ig da hepatite B e Ig de *pool* para hepatite A; 5-6 meses para Ig de sarampo ou citomegalovírus; e 11 meses para Ig intravenosa para doença de Kawasaki).

Com o grande número disponível de preparações diferentes para as vacinas, a adequação em substituir uma pela outra é uma questão a ser considerada. As vacinas conjugadas Hib, HepB e hepatite A (HepA) de todos os laboratórios são intercambiáveis. Para vacinas contendo antígenos de *pertussis* acelulares, é recomendado que a mesma marca seja usada, mas quando a marca é desconhecida, ou a mesma marca está indisponível, qualquer vacina com toxoides diftérico e tetânico e *pertussis* acelular deve ser usada para continuar a vacinação. Intervalos maiores que os recomendados não reduzem os títulos finais de anticorpos, e esquemas com atraso não obrigam ao reinício da série.

Muito raramente, vacinas podem causar reações agudas do tipo anafilático. Apesar da raridade desses eventos, todos os aplicadores de vacinas devem ter o equipamento, os medicamentos, a equipe e o treinamento para tratar emergências que possam ocorrer após a vacinação.

CDC: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-15):1 [PMID: 17136024].

CDC: National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19–35 months—United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:921 [PMID:19713881].

Mell LK et al.: Compliance with national immunization guidelines for children younger than 2 years, 1996–1999. Pediatrics 2005; 115:461 [PMID: 15687456].

IMUNIZAÇÕES ROTINEIRAS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A cada ano, o CDC emite recomendações atualizadas de calendários de imunização para crianças e adolescentes.* A variação nesses esquemas é necessária por circunstâncias epidemiológicas ou clínicas individuais, e estes servem como um guia importante para os prestadores de vacinação. Nos calendários, as vacinas são ordenadas aproximadamente pela idade em que são aplicadas pela primeira vez. Por exemplo, HepB é dada aos lactentes recém-nascidos ao nascer, seguida aos 2 meses de idade pelas vacinas de rotavírus, difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa), Hib, conjugada pneumocócica heptavalente (PCV7) e poliovírus inativada (VIP). O Quadro 9-1 estabelece um esquema de imunizações rotineiras para lactentes e crianças normais, do nascimento aos 6 anos. O Quadro 9-2 apresenta um esquema de imunização de rotina para pessoas com idade de 7-18 anos. O Quadro 9-3 apresenta esquemas recomendados para crianças que não começaram a vacinação no tempo recomendado durante o primeiro ano de vida.

A combinação de vacinas ajuda a resolver o problema do grande número de injeções durante qualquer visita clínica isolada. As combinações de vacinas disponíveis atualmente incluem SRC, sarampo-rubéola-caxumba-varicela (SRCV) e várias combinações de Hib, HepB, VIP e DTPa, inclusive vacinas de combinação DTPa-HepB-VIP e DTPa-VIP-Hib. Combinações de vacinas adicionais, inclusive algumas vacinas específicas para crianças maiores e adolescentes, estão em desenvolvimento. Vacinas separadas não devem ser combinadas em uma seringa pelo aplicador, a menos que aprovado pelo FDA, porque isto poderia diminuir a eficácia de cada componente da vacina.

MANEJO SEGURO DE VACINAS

As diversas vacinas e outros produtos imunológicas utilizados clinicamente pelo médico variam quanto à temperatura de armazenagem requerida. A maioria das vacinas nunca deve ser sujeita a temperaturas de congelamento. As vacinas que precisam de congelamento são SRC, VCV e vacinas para herpes-zóster. As bulas das embalagens de produtos devem ser consultadas para informações detalhadas sobre condições de armazenagem das vacinas e prazos de validade.

CDC: Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2008.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:Q1–Q4.

SEGURANÇA DAS IMUNIZAÇÕES

Embora nenhuma vacina seja 100% segura e efetiva, após décadas de experiência e muitos milhões de doses administradas, está comprovado que as vacinas estão entre as mais seguras das intervenções médicas. Contudo, quando doenças como sarampo e poliomielite se tornam extraordinariamente raras nos EUA, os riscos aparentes da vacinação têm adquirido um papel mais proeminente no discurso público. Quando se acredita que doenças preveníveis por vacinas são tratáveis ou raras, os riscos da vacinação parecem superar os benefícios, particularmente para pessoas que compreendem mal os riscos reais das vacinas, e o potencial de ressurgimento de algumas doenças quando a população não está adequadamente imunizada. Decisões sobre vacinação, tanto ao nível individual como populacional, precisam ser tomadas com base em informações acuradas e atualizadas. Os pais que possuem dúvidas sobre a segurança das vacinas devem ser direcionados para *sites* da *web* confiáveis, como os da AAP, da American Academy of Family Physicians (AAFP), do CDC (http://www.cdc.gov/vaccines) e da Immunization Action Coalition (http://www.immunize.org).

* N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Pediatria emitem recomendações sobre o calendário vacinal.

Quadro 9-1 Esquema de imunizações recomendado para crianças com idade 0-6 anos, EUA, 2008

Esquema de imunizações recomendado para crianças com idade 0-6 anos, EUA • 2008

Para aqueles que apresentam atraso do esquema vacinal (desde o início ou entre doses), ver o esquema de atualização

Vacina / Idade	Nascimento	1 mês	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19–23 meses	2–3 anos	4–6 anos
Hepatite B [1]	HepB	HepB		Ver nota de rodapé 1	HepB						
Rotavírus [2]			Rota	Rota	Rota						
Difteria, Tétano, *Pertussis* [3]			DTPa	DTPa	DTPa	Ver nota de rodapé 3	DTPa				DTPa
Haemophilus influenzae tipo b [4]			Hib	Hib	*Hib* [4]	Hib					
Pneumocócica [5]			PCV	PCV	PCV	PCV				PPV	
Poliovírus inativado			VIP	VIP	VIP		VIP				VIP
Influenza [6]					*Influenza* (Anual)						
Sarampo, Rubéola, Caxumba [7]						SRC					SRC
Varicela [8]						Varicela					Varicela
Hepatite A [9]						HepA (2 doses)				HepA Série	
Meningocócica [10]										MCV4	

Faixa de idades recomendadas

Certos grupos de alto risco

Este esquema indica as idades recomendadas para administração de vacinas atualmente aprovadas, em 1º de dezembro de 2007 para crianças com idade de 0-6 anos. No original, 7-18 anos está errado. Informações adicionais estão disponíveis em **www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules.** Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada em qualquer visita subsequente, quando indicado e factível. Vacinas adicionais podem ser aprovadas e recomendadas durante o ano. As combinações de vacinas aprovadas podem ser usadas sempre que quaisquer componentes da combinação estejam indicados, e outros componentes da vacina não estejam contraindicados e se aprovados pelo FDA para aquela dose da série. **Os prestadores devem consultar a respectiva declaração do ACIP para recomendações detalhadas, inclusive para condições de alto risco: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm.** Eventos adversos clinicamente e significativos subsequentes à imunização devem ser relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Orientação sobre como obter e preencher um formulário VAERS completo está disponível em **www.vaers.hhs.gov** ou pelo telefone **800-822-7967.**

1. Vacina da hepatite B (HepB). *(Idade mínima: ao nascer.)*

Ao nascer:

- Administrar HepB monovalente a todos os recém-nascidos antes da alta hospitalar.
- Se a mãe é positiva para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), administrar HepB e 0,5 mL de globulina imune da hepatite B (HBIG) dentro de 12 h do nascimento.
- Se o estado de HBsAg da mãe é desconhecido, administrar HepB dentro de 12 h do nascimento. Determinar o estado de HBsAg o mais cedo possível e, se HBsAg positiva, administrar HBIG (não mais tarde que com idade de 1 semana)
- Se a mãe é HBsAg negativa, a dose do nascimento pode ser adiada, em casos raros, com uma cópia do laudo de laboratório do HBsAg negativo e da prescrição da vacina no prontuário médico do neonato.

Depois da dose ao nascer:

- A série de HepB deve ser completada, ou com HepB monovalente, ou com uma vacina combinada contendo HepB. A segunda dose deve ser administrada na idade 1-2 meses. A dose final deve ser aplicada não antes da idade de 24 semanas. Os lactentes nascidos de mães HBsAg positivas devem ser testados para HBsAg e anticorpo para HBsAg depois de completar pelo menos três doses de uma série de HepB aprovada para uso, na idade de 9-18 meses (geralmente na próxima consulta de puericultura).

Dose de 4 meses:

- É permissível administrar quatro doses de HepB quando vacinas combinadas são administradas depois da dose ao nascer. Se a HepB monovalente for usada nas doses após a dose do nascimento, não é necessária uma dose na idade de 4 meses.

2. Vacina contra rotavírus (Rota). *(Idade mínima: 6 semanas.)*

- Administrar a primeira dose na idade 6-12 semanas.
- Não iniciar a série mais tarde que a idade de 12 semanas.
- Administrar a dose final da série até a idade de 32 semanas. Não administrar dose nenhuma depois da idade de 32 semanas.
- Dados sobre segurança e eficácia fora destas faixas etárias são insuficientes.

3. Toxoides diftérico e tetânico e vacina *anti-pertussis* acelular (DTPa). *(Idade mínima: 6 semanas.)*

- A quarta dose de DTPa pode ser administrada na idade de 12 meses, contanto que 6 meses tenham decorrido desde a terceira dose.
- Administrar a dose final da série na idade 4-6 anos.

4. Vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). *(Idade mínima: 6 semanas.)*

- Se PRP-OMP (PedvaxHIB® ou ComVax® [Merck] for administrada nas idades de 2 e 4 meses, a dose na idade de 6 meses não é necessária.
- Produtos da combinação TriHIBit® (DTaP/Hib) não devem ser usados para imunização primária, mas podem ser usados como doses de reforço subsequentes a qualquer vacina Hib em crianças com idade de 12 meses ou mais.

5. Vacina pneumocócica. *(Idade mínima: 6 semanas para vacina conjugada pneumocócica [PCV]; 2 anos para vacina pneumocócica polissacarídica [PPV].)*

- Administrar uma dose de PCV a todas as crianças sadias com idade 24-59 meses tendo algum esquema incompleto.
- Administrar PPV a crianças com idade de 2 anos e mais velhas com problemas médicos subjacentes.

6. Vacina da *influenza*. *(Idade mínima: 6 meses para vacina de influenza inativada trivalente [TIV]; 2 anos para vacina de influenza viva atenuada [Flu].)*

- Administrar anualmente a crianças com idade 6-59 meses e a todos os contatos próximos elegíveis de crianças com idade 0-59 meses.
- Administrar anualmente a crianças com 5 anos de idade e mais com certos fatores de risco, a outras pessoas (inclusive membros do domicílio) em contato próximo com pessoas em grupos de risco mais alto e a qualquer criança cujos pais solicitem a vacinação.
- Para pessoas sadias (aquelas que não têm problemas médicos subjacentes que as predisponham a complicações da *influenza*) de idade 2-49 anos, ou Flu ou TIV podem ser usadas.
- As crianças vacinando-se com TIV devem receber 0,25 mL se de idade 6-35 meses, ou 0,5 mL se de idade 3 anos ou mais.
- Administrar duas doses (separadas por 4 semanas ou mais) a crianças menores de 9 anos que estejam recebendo a vacina de *influenza* pela primeira vez, ou que foram vacinadas pela primeira vez na última estação, mas só receberam uma dose.*

7. Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba. *(Idade mínima: 12 meses.)*

- Administrar a segunda dose de SRC na idade de 4-6 anos. A SRC pode ser aplicada antes da idade de 4-6 anos, contanto que quatro semanas ou mais tenham decorrido desde a primeira dose.

8. Vacina de varicela. *(Idade mínima: 12 meses.)*

- Administrar a segunda dose na idade 4-6 anos; pode ser aplicada três meses ou mais depois da primeira dose.
- Não repetir a segunda dose se administrada 28 dias ou mais depois da primeira.

9. Vacina da hepatite A (HepA). *(Idade mínima: 12 meses.)*

- Administrar a todas as crianças com idade de 1 ano (i.e., com idade 12-23 meses). Aplicar as duas doses da série com pelo menos 6 meses de intervalo.
- As crianças não vacinadas completamente pela idade de 2 anos podem ser vacinadas em visitas subsequentes.
- A HepA é recomendada para certos outros grupos de crianças, inclusive em áreas onde os programas de vacinação têm como alvo crianças mais velhas.

10. Vacina meningocócica. *Idade mínima: 2 anos para a vacina conjugada meningocócica (MCV4) e para a vacina meningocócica polissacarídica (MPSV4)*

- Administrar MCV4 a crianças com idade de 2-10 anos com deficiência terminal de complemento, ou asplenia anatômica ou funcional, e a certos outros grupos de alto risco. MPSV4 também é aceitável.
- Administrar MCV4 a pessoas que receberam MPSV4 três ou mais anos antes e permanecem em risco aumentado de doença meningocócica.

Os Esquemas de Imunizações Recomendados para Pessoas com Idade 0-18 anos são aprovados pelo Advisory Committee on Immunization Practices (www.cdc.gov/vaccines/recs/acip). American Academy of Pediatrics (http://www.aap.org), e American Academy of Family Physicians (http://www.aafp.org).

Department of Health and Human Services • Centers for Disease Control and Prevention • Safer Healthier People®

Reproduzido, com permissão, de CDC: Recommended childhood and adolescent immunization Schedule – U.S., 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:Q1-Q4.

* N. de R.T. Para recomendações atualizadas, consultar: www.saude.gov.br; www.flu.gov; www.mho.int/topics/influenza/eu/.

Quadro 9-2 Esquema de imunizações recomendado para pessoas com idade 7-18 anos, EUA, 2008

Esquema de Imunizações Recomendado para Pessoas com Idade de 7-18 Anos, EUA • 2008

Para aqueles que apresentam atraso no início do esquema vacinal ou entre doses, ver as barras verdes e o esquema de atualização

Vacina / Idade	7-10 anos	11-12 anos	13-18 anos
Difteria, Tétano, *Pertussis*[1]	*Ver nota de rodapé 1*	dTPa	dTPa
Papilomavírus humano[2]	*Ver nota de rodapé 2*	HPV (três doses)	HPV Series
Meningocócica[3]	MCV4	MCV4	MCV4
Pneumocócica[4]	PPV		
Influenza[5]	*Influenza* (Anual)		
Hepatite A[6]	Série de HepA		
Hepatite B[7]	Série de HepB		
Poliovírus inativada[8]	Série de VIP		
Sarampo, Rubéola, Caxumba[9]	Série de SRC		
Varicela[10]	Série de varicela		

Faixa de idades recomendada

Imunização de atualização

Certos grupos de alto risco

Este esquema indica as idades recomendadas para administração de vacinas licenciadas atualmente, em 1º de dezembro de 2007, para crianças com idade de 7-18 anos. Informações adicionais estão disponíveis em **www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules**. Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada em qualquer visita subsequente, quando indicado e factível. Vacinas adicionais podem ser aprovadas para uso e recomendadas durante o ano. As combinações de vacinas aprovadas para uso podem ser usadas sempre que quaisquer componentes da combinação estejam indicados e outros componentes da vacina não estejam contraindicados e se aprovados pelo FDA para aquela dose da série. **Os prestadores devem consultar a respectiva declaração do ACIP para recomendações detalhadas, inclusive para condições de alto risco: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm.** Eventos adversos clinicamente e significativos subsequentes à imunização devem ser relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Orientação sobre como obter e preencher um formulário VAERS completo está disponível em **www.vaers.hhs.gov** ou pelo telefone **800-822-7967.**

1. Toxoides diftérico e tetânico e *pertussis* acelular (DTPa) *(Idade mínima: 10 anos para BOOSTRIX® e 11 anos para ADACEL™.)*
- Administrar na idade de 11-12 anos para aqueles que completaram a série de vacinação DTP/DTPa recomendada na infância e não receberam uma dose de reforço dos toxoides diftérico e tetânico.
- Os adolescentes de 13-18 anos que perderam a dose de DTPa de 11-12 anos, ou só receberam DT, devem ser encorajados a receber uma dose de DTPa 5 anos depois da última dose de DT/DTPa.

2. Vacina de papilomavírus humano (HPV). *(Idade mínima: 9 anos.)*
- Administrar a primeira dose da série da vacina HPV as meninas na idade de 11-12 anos.
- Administrar a segunda dose dois meses depois da primeira, e a terceira dose seis meses depois da primeira.
- Administrar a série da vacina HPV as adolescentes do sexo feminino com a idade de 13-18 anos, se não vacinadas previamente.

3. Vacina meningocócica.
- Administrar MCV4 na idade 11-12 anos e na idade 13-18 anos, se não vacinado previamente. MPSV4 é uma alternativa aceitável.
- Administrar MCV4 a calouros universitários não vacinados previamente, vivendo em dormitórios.
- A MCV4 é recomendada para crianças com idade 2-12 anos com deficiências terminais de complemento, ou asplenia anatômica ou funcional, e para certos outros grupos de alto risco.
- As pessoas que receberam MPSV4 três ou mais anos antes e permanecem em risco aumentado para doença meningocócica devem ser vacinadas com MCV4.

4. Vacina pneumocócica polissacarídica (PPV).
- Administrar PPV a certos grupos de alto risco.

5. Vacina contra *influenza*.
- Administrar anualmente a todos os contatos próximos de crianças com idade 0-59 meses.
- Administrar anualmente a pessoas com certos fatores de risco, trabalhadores da assistência à saúde e outras pessoas (inclusive membros do domicílio) em contato próximo com pessoas em grupos de risco mais alto.
- Administrar duas doses (separadas por quatro semanas ou mais) a crianças com menos de 9 anos que estejam recebendo a vacina de *influenza* pela primeira vez, ou que foram vacinadas pela primeira vez na última estação, mas só receberam uma dose.
- Para pessoas sadias não gestantes (aquelas que não têm problemas médicos subjacentes que as predispõem a complicações da *influenza*) de idades 2-49 anos, ou Flu, ou TIV, podem ser usadas.

6. Vacina contra hepatite A (HepA).
- Administrar as duas doses da série com pelo menos 6 meses de intervalo.
- HepA é recomendada para outros grupos de crianças, inclusive em áreas onde os programas de vacinação têm como alvo crianças mais velhas.

7. Vacina contra hepatite B (HepB).
- Administrar a série de três doses àquelas que não foram vacinadas previamente.
- Uma série de duas doses de Recombivax HB® está licenciada para crianças com idade de 11-15 anos.

8. Vacina inativada contra poliomielite (VIP).
- Para crianças que receberam uma série totalmente composta por VIP, ou totalmente composta por poliovírus vivo oral (VOP), uma quarta dose não é necessária se a terceira dose foi administrada na idade de 4 anos ou mais.
- Se tanto VOP quanto VIP foi administrada como parte de uma série, um total de quatro doses deve ser administrado, independentemente da idade atual da criança.

9. Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC).
- Se não vacinada previamente, administrar duas doses de SRC durante qualquer visita, com quatro ou mais semanas entre as doses.

10. Vacina contra varicela.
- Administrar duas doses da vacina da varicela a pessoas menores de 13 anos de idade, com intervalo de pelo menos três meses. Não repetir a segunda dose se administrada 28 ou mais dias após a primeira.
- Administrar duas doses de vacina da varicela a pessoas com idade de 13 anos ou mais, com intervalo de pelo menos quatro semanas.

Os Esquemas de Imunizações Recomendados para Pessoas com Idade 0-18 anos são aprovados pelo Advisory Committee on Immunization Practices (www.cdc.gov/vaccines/recs/acip). American Academy of Pediatrics (http://www.aap.org), e American Academy of Family Physicians (http://www.aafp.org).

Department of Health and Human Services • Centers for Disease Control and Prevention • Safer Healthier People™

Reproduzido, com permissão, de CDC: Recommended childhood and adolescent immunization Schedule – U.S., 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:Q1-Q4.

Quadro 9-3 Esquema de imunizações recomendado para crianças e adolescentes com atraso no início do calendário vacinal ou com intervalo de mais de 1 mês entre as doses, EUA, 2008

Esquema de Atualização de Imunizações EUA • 2008

O quadro a seguir fornece esquemas de atualização e intervalos mínimos entre as doses para crianças cujas vacinações estejam atrasadas. Uma série de vacinas não precisa ser reiniciada, independentemente do tempo decorrido entre as doses. Usar a seção apropriada para a idade da criança.

Vacina	Idade mínima para 1ª dose	Intervalo mínimo entre as doses			
		Dose 1 a dose 2	Dose 2 a dose 3	Dose 3 a dose 4	Dose 4 a dose 5
ESQUEMA DE ATUALIZAÇÃO PARA CRIANÇAS COM IDADE DE 4 MESES A 6 ANOS					
Hepatite B [1]	Ao nascer	4 semanas	8 semanas (e 16 semanas depois da primeira dose)		
Rotavírus [2]	6 semanas	4 semanas	4 semanas		
Difteria, Tétano, *Pertussis* [3]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses [3]
Haemophilus influenzae tipo b [4]	6 semanas	4 semanas Se a primeira dose administrada em idade < 12 meses 8 semanas (como dose final) Se a primeira dose administrada na idade 12-14 meses Não são necessárias doses adicionais Se a primeira dose administrada aos 15 meses de idade ou mais	4 semanas [4] se idade atual < 12 meses 8 semanas (como dose final) [4] Se a idade atual é 12 meses ou mais e a segunda dose administrada com menos de 15 meses de idade Não são necessárias doses adicionais Se a dose anterior administrada aos 15 meses de idade ou mais	8 semanas (como dose final) Esta dose só é necessária para crianças com idade de 12 meses-5 anos que receberam 3 doses antes da idade de 12 meses	
Pneumocócica [5]	6 semanas	4 semanas Se a primeira dose administrada com menos de 12 meses de idade 8 semanas (como dose final) Se a primeira dose administrada na idade de 12 meses ou mais, ou idade atual 24-59 meses Não são necessárias doses adicionais Para crianças sadias se a primeira dose administrada na idade de 24 meses ou mais	4 semanas Se a idade atual < 12 meses 8 semanas (como dose final) Se idade atual é 12 meses ou mais Não são necessárias doses adicionais Para crianças sadias se a dose anterior administrada na idade de 24 meses ou mais	8 semanas (como dose final) Esta dose só é necessária para crianças com idade de 12 meses-5 anos que receberam três doses antes da idade de 12 meses	
Poliovírus inativada [6]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas [6]	
Sarampo, Rubéola, Caxumba [7]	12 meses	4 semanas			
Varicela [8]	12 meses	3 meses			
Hepatite A [9]	12 meses	6 meses			
ESQUEMA DE ATUALIZAÇÃO PARA PESSOAS COM IDADE 7-18 ANOS					
Difteria, Tétano/Difteria, Tétano, *Pertussis* [10]	7 anos [10]	4 semanas	4 semanas Se a primeira dose administrada com menos de 12 meses de idade 6 meses Se a primeira dose administrada à idade de 12 meses ou mais	6 meses Se a primeira dose administrada com menos de 12 meses de idade	
Papilomavírus humano [11]	9 anos	4 semanas	12 semanas (e 24 semanas depois da primeira dose)		
Hepatite A [9]	12 meses	6 meses			
Hepatite B [1]	Nascimento	4 semanas	8 semanas (e 16 semanas depois da primeira dose)		
Poliovírus inativada [6]	6 meses	4 semanas	4 semanas	4 semanas [6]	
Sarampo, Rubéola, Caxumba [7]	12 meses	4 semanas			
Varicela [8]	12 meses	4 semanas Se a primeira dose administrada na idade de 13 anos ou mais 3 meses Se a primeira dose administrada em idade < 13 anos			

1. Vacina contra hepatite B (HepB).
- Administrar a série de três doses àqueles que não foram vacinados previamente.
- Uma série de duas doses de Recombivax HB® está aprovada para uso em crianças com idade 11-15 anos.

2. Vacina contra rotavírus (Rota).
- Não iniciar a série após a idade de 12 semanas.
- Administrar a dose final da série até a idade de 32 semanas.
- Não administrar nenhuma dose com mais de 32 semanas de idade.
- Dados sobre segurança e eficácia fora destes limites de idade são insuficientes.

3. Toxoides diftérico e tetânico e vacina *anti-pertussis* acelular (DTPa).
- A quinta dose não é necessária se a quarta dose foi administrada na idade de 4 anos ou mais.
- A DTPa não é indicada para pessoas com idade de 7 anos ou mais.

4. Vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).
- A vacina geralmente não é recomendada para crianças com idade de 5 anos ou mais.
- Se a idade atual for de menos de 12 meses e as primeiras duas doses foram de PRP-OMP (PedvaxHIB® ou ComVax® [Merck], a terceira dose (final) deve ser administrada na idade 12-15 meses e pelo menos oito semanas depois da segunda.
- Se a primeira dose foi administrada na idade 7-11 meses, aplicar duas doses separadas por quatro semanas mais um reforço na idade 12-15 meses.

5. Vacina conjugada pneumocócica (PCV).
- Administrar uma dose de PCV a todas as crianças sadias com idade 24-59 meses tendo qualquer esquema incompleto.
- Para crianças com problemas médicos subjacentes, administrar duas doses de PCV com intervalo de pelo menos oito semanas, se recebidas previamente menos de três meses, ou uma dose de PVC, se recebidas previamente três doses.

6. Vacina de poliovírus inativado (VIP).
- Para crianças que receberam uma série total de VIP ou uma série total de poliovírus oral (VOP), uma quarta dose não é necessária se a terceira dose foi administrada na idade de 4 anos ou mais.
- Se tanto VOP como VIP foram administradas como parte de uma série, um total de quatro doses deve ser administrado, independentemente da idade atual da criança.
- VIP não é recomendada rotineiramente para pessoas com idade de 18 anos e mais.

7. Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC).
- A segunda dose de SRC é recomendada rotineiramente na idade 4-6 anos, mas pode ser administrada mais cedo, se desejado.
- Se não vacinado anteriormente, administrar duas doses de SRC durante qualquer visita, com quatro ou mais semanas entre as doses.

8. Vacina contra varicela.
- A segunda dose da vacina de varicela é recomendada rotineiramente na idade 4-6 anos, mas pode ser administrada mais cedo, se desejado.
- Não repetir a segunda dose em pessoas menores de 13 anos, se administrada 28 ou mais dias depois da primeira dose.

9. Vacina contra hepatite A (HepA).
- A HepA é recomendada para certos grupos de crianças, inclusive em áreas onde os programas de vacinação têm como alvo crianças mais velhas. Ver *MMWR* 2006;55 (No RR-7):1-23.

10. Vacina com toxoides diftérico reduzido e tetânico (DT) e vacina com toxoides diftérico reduzido e tetânico e *anti-pertussis* acelular (DTPa).
- A DTPa deve substituir uma dose única de DT na primeira série de atualização, ou como um reforço se a idade for apropriada; usar DT para outras doses.
- Estimula-se um intervalo de cinco anos a partir da última dose de DT, quando DTPa é usada como dose de reforço. Uma dose de reforço (quarta) é necessária se qualquer das doses anteriores foi administrada em idade inferior a 12 meses de idade. Consulte as recomendações do ACIP para informações adicionais. Ver *MMWR* 2006;55 (No RR-3).

11. Vacina contra papilomavírus humano (HPV).
- Administrar a série de vacina HPV a mulheres com idade 13-18 anos, se não vacinada anteriormente.

Informações sobre relato de reações após imunização estão disponíveis *on-line* em **http://www.vaers.hhs.gov**, ou por telefone pela linha de informações 24 h gratuita nacionalmente 800-822-7967. Casos suspeitos de doenças preveníveis por vacinas devem ser relatados ao departamento de saúde local ou estadual. Informações adicionais,* inclusive precauções e contraindicações para imunização, estão disponíveis pelo National Center for Immunization and Respiratory Diseases em **http://www.cdc.gov/vaccines** ou pelo telefone **800-CDC-INFO (800-232-4636).**

Reproduzido, com permissão, de CDC: Recommended childhood and adolescent immunization Schedule – U.S., 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:Q1-Q4.

* N. de R.T. No Brasil, são de notificação compulsória casos suspeitos de difteria, doença meningocócica e febre amarela, entre outras, e nos casos confirmados de poliomielite, sarampo e tétano neonatal (http://busms.saude.gov.br/bus/publicacoes/Gui-Vig-Epid-novo2.pdf.)

Os padrões de segurança de todas as vacinas aprovadas para uso nos EUA são estabelecidos pelo FDA e envolvem o exame regular das técnicas de fabricação, bem como da produção de lotes de vacinas. Não há um só incidente de contaminação bacteriana ou viral de vacina ao nível de fábrica ter sido administrada a pacientes nos EUA, devido a medidas rigorosas de controle de qualidade.

Todas as vacinas têm certas contraindicações e precauções que guiam sua administração. Uma contraindicação indica que o receptor potencial da vacina tem um risco aumentado de um evento adverso grave. Uma vacina não deve ser administrada quando está presente uma contraindicação a ela, ao passo que uma precaução indica uma circunstância que pode aumentar o risco de eventos adversos, ou diminuir a eficácia da vacina. Na situação de precauções, os riscos e benefícios da vacinação devem ser cuidadosamente pesados antes de uma decisão sobre a aplicação. Frequentemente, as precauções são temporárias, caso em que a vacinação pode ser retomada, uma vez que a precaução não mais se aplique. As contraindicações e precauções estão listadas adiante com cada vacina. Informações adicionais, mais detalhadas, estão disponíveis pelo CDC, no *Red Book* da AAP e nas bulas das embalagens das vacinas.

CRIANÇAS HÍGIDAS

Doenças agudas menores, com ou sem febre baixa, não são contraindicações à vacinação, porque não há evidência de que a vacinação sob estas condições aumente a frequência de efeitos adversos ou diminua a eficácia. Uma doença febril moderada ou grave pode ser uma razão para adiar a vacinação. Exame físico de rotina e avaliação da temperatura não são necessários antes de se vacinar lactentes e crianças saudáveis.

CRIANÇAS COM DOENÇAS CRÔNICAS

A maioria das doenças crônicas não representa contraindicação à vacinação; na verdade, as crianças com doenças crônicas podem estar em risco maior de complicações das doenças preveníveis por vacinas, como *influenza* e infecções pneumocócicas. Lactentes prematuros representam um bom exemplo. Eles devem ser imunizados conforme sua idade cronológica, não a gestacional. As doses de vacinas não devem ser reduzidas para lactentes pré-termo, ou de baixo peso ao nascer. Uma exceção a essa regra são as crianças com distúrbios progressivos do SNC. A vacinação com DTPa deve ser adiada até que o estado neurológico da criança tenha sido esclarecido e esteja estável.

CRIANÇAS PORTADORAS DE IMUNODEFICIÊNCIAS

As crianças com imunodeficiência congênita não devem ser imunizadas com vacinas de vírus vivos (vacina oral contra poliomielite [VOP] [disponível somente nos países em desenvolvimento], SRS, VCV, SRCV, febre amarela, e vacina viva atenuada contra *influenza* (Flu) com vírus vivo atenuado, nem com vacinas de bactérias vivas (BCG ou vacina viva para febre tifoide). Dependendo da natureza da imunodeficiência, outras vacinas são seguras, mas não evocam uma resposta imune. As crianças com câncer e aquelas recebendo corticosteroides em altas doses, ou outros agentes imunossupressores, não devem ser imunizadas com vacinas de vírus ou bactérias vivos. Esta contraindicação não se aplica se a neoplasia maligna estiver em remissão e se o último ciclo de quimioterapia não foi administrado há pelo menos 90 dias. As vacinas de vírus vivos também podem ser administradas a crianças previamente sadias recebendo doses baixas a moderadas de corticosteroides (definidas como até 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, com um máximo de 20 mg/dia) por menos de 14 dias; a crianças recebendo corticosteroides de ação curta em dias alternados; a crianças sendo mantidas com terapia de corticosteroides fisiológica sem outra imunodeficiência; e a crianças recebendo apenas corticosteroides tópicos, inalados, ou intra-articulares.

Contraindicações a vacinas de patógenos vivos também se aplicam a crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que estejam gravemente imunodeprimidas. Em geral, aquelas que recebem SRC devem ter pelo menos 15% de células CD4 e uma contagem de linfócitos CD4 equivalente à classe imunológica 2 do CDC. A SRC para estas crianças é recomendada aos 12 meses de idade (depois dos 6 meses durante epidemias). A dose de reforço pode ser dada no início quanto um mês mais tarde, mas as doses aplicadas antes de um ano de idade não devem ser consideradas parte de uma série completa. A vacinação com VCV também é recomendada para crianças infectadas por HIV com células CD4 preservadas, conforme listado. A VOP não é mais recomendada nos EUA. O ACIP recomenda apena vacinação rotineira com VIP para todas as crianças. Assim, as crianças imunodeficientes não devem ser mais expostas a VOP por meio de contatos domiciliares. A SRC e a VCV não são contraindicadas nos contatos domiciliares de crianças imunocomprometidas.

CRIANÇAS ALÉRGICAS OU HIPERSENSÍVEIS

Reações de hipersensibilidade são raras após a vacinação (1,53 casos por 1 milhão de doses). Elas são atribuíveis, geralmente, a outro componente da vacina que não o próprio antígeno; por exemplo, SRC, VIP e VCV contêm alguns microgramas de neomicina, e VIP também contém traços de estreptomicina e polimixina B. As crianças com reações anafiláticas conhecidas a tais antibióticos não devem receber estas vacinas. Traços de antígenos de ovos podem estar presentes nas vacinas, tanto inativadas como vivas, de *influenza* e febre amarela. Não se deve dar estas vacinas a crianças que tiveram reações anafiláticas a ovos; as crianças com reações menos sérias a ovos geralmente podem ser imunizadas com segurança. Algumas vacinas (SRC, SRCV e VCV) contêm gelatina, uma substância à qual pessoas com alergia alimentar conhecida podem desenvolver uma reação anafilática. Para qualquer pessoa com uma história conhecida de reação anafilática a algum componente da vacina, a bula desta deve ser revista e uma consulta adicional solicitada, tal como a um alergista pediátrico. Algumas pontas e êmbolos de borracha de seringas de vacinas contêm látex. Tais vacinas não devem ser administradas a indivíduos com uma história de reação anafilática grave ao látex, mas podem ser aplicadas em pessoas com alergias menos graves.

CIRCUNSTÂNCIAS ESPECIAIS

Recomendações detalhadas para lactentes prematuros de baixo peso ao nascer; nativos do Alaska/índios americanos; crianças institucionalizadas ou comunidades militares; ou refugiados, imigrantes recentes, ou viajantes, estão disponíveis no CDC (em http://www.cdc.gov/vaccines) e no *Red Book* da AAP.*

MONITORANDO A SEGURANÇA DE VACINAS

Os médicos administrando vacinas são obrigados a relatar eventos adversos sérios subsequentes à imunização ao Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Este é um programa de vigilância passiva nacional da segurança de vacinas, gerenciado cooperativamente pelo CDC e pelo FDA. Relatos de eventos adversos possivelmente associados à vacinação podem ser feitos via internet, ou por correio. VAERS pode ser acessado em http://vaers.gov, ou pelo telefone 1-800-822-7967.** O CDC também empreende numerosos estudos utilizando grandes bases de dados conectadas de registros de vacinação e prontuários médicos computadorizados. O projeto VSD, uma rede de organizações de medicina de grupo que compartilha informações sobre imunizações, desfechos médicos e confundidores potenciais, serve como uma ferramenta útil para acumular e analisar dados quando surgem novas questões sobre vacinas.

AAP: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.

Bohlke K et al.: Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 2003;112:815 [PMID: 14523172].

CDC: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-15):1 [PMID: 17136024].

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE B

A incidência de casos relatados de hepatite B aguda tem diminuído consideravelmente nos EUA, o que é largamente atribuível à vacinação. Com base em dados de vigilância de 2007, a incidência de hepatite B aguda declinou em 82% desde 1990, para a taxa mais baixa já mensurada. Os maiores declínios têm sido vistos em crianças mais jovens que 15 anos de idade, nas quais as taxas diminuíram em 98%.

O sucesso em reduzir, nos EUA, o ônus da infecção por hepatite B é devido, em grande parte, a uma estratégia abrangente de prevenção da hepatite B, iniciada em 1991. Os quatro elementos centrais desta abordagem são: (1) imunização de todos os lactentes começando ao nascimento; (2) triagem rotineira de todas as mulheres grávidas para infecção por hepatite B e provisão de globulina imune da hepatite B (HBIg) a todos os lactentes nascidos de mães infectadas; (3) vacinação rotineira de crianças e adolescentes não vacinados previamente; e (4) vacinação de adultos com risco aumentado de infecção por hepatite B.

Taxas altas de imunização têm sido obtidas em crianças pequenas (mais de 93% foram completamente imunizadas em 2008), ao passo que houve menos sucesso na identificação de mães infectadas por hepatite B e em imunizar adultos em risco. De uma estimativa de 23.000 partos a cada ano de mães têm bebês que são positivas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), somente 9.000 são identificadas pela triagem pré-natal. Esta circunstância representa uma oportunidade significativa perdida para a prevenção, visto que a administração da vacina contra hepatite B (HepB), em conjunto com HBIg, é 95% efetiva em prevenir a transmissão vertical do vírus. De modo semelhante, a HepB isoladamente tem 90-95% de efetividade na prevenção da infecção por hepatite B, ao passo que apenas 45% dos adultos de alto risco têm sido vacinados.

Todas as mulheres grávidas devem ser triadas rotineiramente para HBsAg. Os lactentes nascidos de mães HBsAg positivas devem receber tanto HepB como HBIg imediatamente depois do nascimento. Os lactentes para os quais a situação materna quanto a HBsAg é desconhecida devem receber a vacina (mas não HBIg) dentro de 12 h do nascimento. Em tais circunstâncias, o estado materno de HBsAg deve ser determinado o mais cedo possível durante sua hospitalização, e o neonato deve receber HBIg se for verificado que a mãe é HBsAg positiva. Para todos os recém-nascidos, a série de imunização para hepatite B deve ser iniciada ao nascimento, com a primeira dose aplicada antes da alta hospitalar. O ACIP tem recomendado que qualquer decisão de adiar a dose do nascimento exija uma explicação no prontuário médico, acompanhada de uma cópia do laudo do exame HBsAg negativo da mãe durante a gravidez atual. Em 2008, 55% dos neonatos receberam HepB dentro de três dias após o nascimento.

A imunização de rotina com três doses de HepB é recomendada para todos os lactentes e para todas as crianças de 0-18 anos de idade não vacinadas previamente. Um esquema de duas doses também está disponível para os adolescentes. Além disso, pessoas de 19 anos e mais com um risco aumentado de exposição ao vírus da hepatite B devem ser vacinadas. Isto inclui homens que têm relações sexuais com homens, pessoas com múltiplos parceiros sexuais, usuários de drogas intravenosas e injetáveis, receptores de concentrados de fatores da coagulação, pacientes de hemodiálise, contatos domiciliares e contatos sexuais de pessoas com infecção crônica por hepatite B, viajantes internacionais de longo prazo a áreas endêmicas e todo pessoal de assistência à saúde. A HepB também é recomendada para pessoas com hepatopatia crônica, ou HIV. A triagem para marcadores de infecção pregressa antes da vacinação geralmente não é indicada para crianças e adolescentes, mas pode ser considerada em adultos de alto risco. Visto que as vacinas HepB consistem em uma subunidade inativada do vírus, elas não são infecciosas e não estão contraindicadas em indivíduos imunossuprimidos, nem em mulheres grávidas.

Vacinas disponíveis

1. A vacina da hepatite B (Recombivax HB, Merck) contém apenas HepB recombinante.
2. A vacina da hepatite B (Engerix-B, GlaxoSmithKline) contém apenas HepB recombinante.

---

* N. de R.T. No Brasil, consultar http://busms.saude.gov.br/bus/publicacoes/guia-ldso-sed2.pdf

** N. de R.T. No Brasil, há o sistema de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinais (http://brsms.saude.gov.br/bus/publicacoes/Guia-Vig-Epid-novo2.pdf).

3. A vacina contra hepatite B-Hib (Comvax, Merck) contém vacinas contra hepatite B e Hib.
4. DTPa-HB-VIP (Pediarix, GlaxoSmithKline) contém vacinas contra difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e poliovírus.

Somente as vacinas de antígeno único (Recombivax HB e Engerix-B) podem ser administradas entre o nascimento e 6 semanas de idade. Qualquer vacina isolada ou em combinação listada anteriormente pode ser usada para completar a série de imunização da hepatite B. O timerosal foi removido de todas as formulações pediátricas de HepB. Uma vacina combinada contra hepatite A e hepatite B (Twinrix, GlaxoSmithKline) está disponível, mas só é licenciada nos EUA para pessoas com 18 anos ou mais.

Esquema de dosagem de administração

A HepB é recomendada para todos os lactentes e crianças nos EUA. O Quadro 9-4 apresenta o esquema de vacinação para lactentes recém-nascidos, dependendo do estado de HBsAg materno. Os lactentes nascidos de mães com HBsAg positivo ou desconhecido devem receber a vacina HepB dentro de 12 h do nascimento. Os recém-nascidos de mães HBsAg negativas devem receber a vacina antes da alta hospitalar.

Para crianças menores de 11 anos de idade não imunizadas previamente, são necessárias três doses intramusculares de HepB. Os adolescentes com idade de 11-15 anos têm duas opções: o esquema pediátrico padrão de três doses, ou duas doses de Recombivax HB para adultos (dose de 1,0 mL), com a segunda dose administrada 4-6 meses depois da primeira. A administração simultânea com outras vacinas em locais diferentes é segura e efetiva. A vacina deve ser aplicada por via intramuscular, na área anterolateral da coxa ou no deltoide, dependendo da idade e do tamanho do paciente.

Certos pacientes podem ter resposta imune reduzida à vacinação com HepB, inclusive lactentes prematuros pesando menos de 2.000 g ao nascer, pacientes imunossuprimidos e aqueles recebendo diálise. Os neonatos pré-termo cujas mães são HBsAg positivas, ou têm *status* desconhecido para HBsAg, devem receber tanto HepB como HBIg dentro de 12 h do nascimento. Para neonatos prematuros cujas mães sabidamente são HBsAg negativas, a iniciação da série de vacinação deve ser adiada até os 30 dias de idade cronológica se o lactente estiver clinicamente estável, ou

Quadro 9-4 Esquemas de vacinação da hepatite B para lactentes recém-nascidos, de acordo com o *status* materno do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg)[a]

	Vacina de antígeno isolado		Antígeno isolado + vacina combinada	
Estado materno de HBsAg	**Dose**	**Idade**	**Dose**	**Idade**
Positivo	1[b]	Nascimento (≤ 12 h)	1[b]	Nascimento (≤ 12 h)
	HBIg[c]	Nascimento (≤ 12 h)	HBIg	Nascimento (≤ 12 h)
	2	1-2 meses	2	2 meses
			3	4 meses
	3[d]	6 meses	4[d]	6 meses (Pediarix) ou 12-15 meses (Comvax)
Desconhecido[e]	1[b]	Nascimento (≤ 12 h)	1b	Nascimento (≤ 12 h)
	2	1-2 meses	2	2 meses
			3	4 meses
	3[d]	6 meses	4[d]	6 meses (Pediarix) ou 12-15 meses (Comvax)
Negativo	1[b,f]	Nascimento (antes da alta)	1[b,f]	Nascimento (antes da alta)
	2	1-2 meses	2	2 meses
			3	4 meses
	3[d]	6-18 meses	4[d]	6 meses (Pediarix) ou 12-15 meses (Comvax)

[a] Ver texto para vacinação de neonatos prematuros pesando menos de 2.000 g.
[b] Recombivax HB ou Engerix-B deve ser usada para a dose do nascimento. Comvax e Pediarix não podem ser administradas ao nascimento, ou antes da idade de 6 semanas.
[c] A globulina imune da hepatite B (HBIg) (0,5 mL) é administrada por via intramuscular em um local separado da vacina.
[d] A dose final da série da vacina não deve ser administrada antes da idade de 24 semanas (164 dias).
[e] As mães devem ter sangue colhido e testado para HBsAg o mais cedo possível depois da internação para o parto; se for constatado que a mãe é HBsAg positiva, o lactente deve receber HBIg o mais cedo possível, mas não mais tarde que 7 dias de idade.
[f] Analisando-se casos individuais e somente em raras circunstâncias, a primeira dose pode ser adiada até depois da alta hospitalar para um lactente que pese ≥ 2.000 g e cuja mãe seja HBsAg negativa, mas apenas se a ordem do médico para suspender a vacina e uma cópia do laudo original do laboratório para HBsAg negativo materno estiverem documentadas no prontuário médico do neonato.
Reproduzido, com permissão, de CDC: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States, part 1: Immunization of infants, children and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54 (RR-16):1.

antes da alta hospitalar se ele tiver alta antes de 30 dias de idade. Os pacientes de hemodiálise e as pessoas imunocomprometidas podem precisar de doses mais altas, ou de um número maior de doses, com as doses e os esquemas disponíveis nas recomendações mais recentes do CDC sobre hepatite B (ver referências).

Contraindicações e precauções

A HepB não deve ser dada a pessoas com uma reação alérgica séria à levedura, ou a qualquer componente da vacina. Indivíduos com uma história de eventos adversos sérios, como anafilaxia, depois de receber HepB, não devem ter doses adicionais aplicadas. A vacinação não é contraindicada em pessoas com história de síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla, doença autoimune, ou outras condições crônicas. A gravidez também não é uma contraindicação à vacinação.

Efeitos adversos

A taxa geral de eventos adversos subsequentes à vacinação é baixa. Aqueles relatados são menores, incluindo febre (1-6%) e dor no local da injeção (3-29%). Não há evidências de associação entre vacinação e síndrome da morte súbita infantil, esclerose múltipla, doença autoimune, ou síndrome da fadiga crônica.

Profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição está indicada para pessoas não vacinadas com exposição perinatal, sexual, domiciliar, percutânea, ou mucosa ao vírus da hepatite B. Quando a profilaxia estiver indicada, os indivíduos não vacinados devem receber HBIg (0,06 mL/kg) e a primeira dose de HepB em um sítio anatômico separado. Para contato sexual ou exposição domiciliar a sangue de um caso agudo de hepatite B, devem ser aplicadas HBIg e HepB. Os contatos sexuais e domiciliares de alguém com infecção crônica devem receber HepB (mas não HBIg). Para indivíduos com exposição percutânea ou mucosa a sangue, HepB deve ser administrada, e HBIg deve ser considerada, dependendo do estado de HBsAg da pessoa que foi a fonte do sangue e do estado de resposta a vacinações da pessoa exposta. Todas as pessoas previamente vacinadas expostas à hepatite B devem repetir o teste para anti-HBs. Se os níveis de anticorpos forem adequados (≥ 10 mUI/mL), nenhum tratamento é necessário. Se os níveis são inadequados e a exposição foi a sangue HBsAg positivo, HBIg e vacinação são necessárias.

Preparados de anticorpos

A HBIg é preparada a partir de doadores negativos para os vírus HIV e da hepatite C, com títulos altos de anticorpo de superfície da hepatite B. O processo utilizado para preparar este produto inativa ou elimina qualquer vírus HIV e hepatite C não detectado. Os usos da HBIg são descritos anteriormente nesta seção.

CDC: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States, part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-16):1 [PMID: 16371945].

Jain N et al.: Hepatitis B vaccination coverage among U.S. adolescents, National Immunization Survey-Teen, 2006. J Adolesc Health 2009;44:561 [PMID: 19465320].

Koya DL et al.: The effect of vaccinated children on increased hepatitis B immunization among high-risk adults. Am J Public Health 2008;98:832 [PMID: 18382000].

Van Herck K et al.: Benefits of early hepatitis B immunization programs for newborns and infants. Pediatr Infect Dis J 2008;27:861 [PMID: 18776823].

VACINAÇÃO CONTRA ROTAVÍRUS

O rotavírus é a causa principal de hospitalização e morte por gastrenterite aguda em crianças pequenas em todo o mundo. A carga da doença por rotavírus é particularmente grave no mundo em desenvolvimento, onde cerca de 500.000 crianças morrem a cada ano por desidratação e outras complicações associadas ao rotavírus. As mortes por rotavírus são incomuns nos EUA (20-60 óbitos por ano), ao passo que as infecções por rotavírus causam morbidade substancial anualmente: uma estimativa de 2,7 milhões de casos de doenças diarreicas; 410.000 visitas a consultórios; e 55.000-70.000 hospitalizações.

A vacinação contra rotavírus é a principal forma de prevenção gastrenterite por rotavírus entre lactentes e crianças pequenas. Duas vacinas de rotavírus são aprovadas para uso nos EUA. Uma vacina de rotavírus humano-bovino pentavalente vivo, oral (Rotateq [RV5]), foi licenciada em fevereiro de 2006. Uma vacina de rotavírus vivo atenuado humano monovalente, oral (Rotarix [RV1]), foi licenciada em abril de 2008. A RV5 é 98% efetiva em prevenir a gastrenterite grave por rotavírus e 74% efetiva na prevenção de qualquer gastrenterite por rotavírus. De modo semelhante, a RV1 é 85% efetiva na prevenção da gastrenterite grave por rotavírus.*

Nenhuma destas vacinas de rotavírus tem sido associada à intussuscepção. Isto é uma consideração importante, pois uma vacina de rotavírus biologicamente diferente (RotaShield, derivada de cepas virais associadas ao macaco *rhesus*) foi retirada do mercado nos EUA, em 1999, depois que se verificou que a vacina está associada à intussuscepção, em uma taxa estimada de 1 caso para cada 10.000 receptores da vacina. Os ensaios clínicos de RV5 e RV1 foram desenhados para ser grandes o bastante (total > 63.000 lactentes em cada ensaio) para afastar até mesmo um risco pequeno de intussuscepção em receptores da vacina.

Conquanto dados sobre taxas de cobertura nacional da vacina de rotavírus ainda não estejam disponíveis, dados de fontes regionais indicam que aproximadamente 49% dos lactentes com 3 meses de idade haviam recebido pelo menos uma dose da vacina em maio de 2007. Apesar desta taxa de cobertura de imunização moderada, a estação de rotavírus 2007-2008 pareceu ser retardada, mais curta e de magnitude diminuída em comparação com estações anteriores ao uso da vacina de rotavírus.

As vacinas de rotavírus representam uma promessa ainda maior para prevenção da doença e salvamento de vidas no mundo em desenvolvimento. Contudo, a experiência com outras vacinas nos países em desenvolvimento tem mostrado que a eficácia de

* N. do T. No Brasil, o Ministério da Saúde adotou a Rotarix no Plano Nacional de Imunizações.

vacinas orais, vivas, pode algumas vezes ser mais baixa em comparação com os países desenvolvidos. As vacinas de rotavírus têm sido estudadas na América Latina, EUA e Europa, e estudos adicionais têm sido empreendidos na Ásia e África. Dados destas pesquisas serão necessários para planejar estratégias de vacinação no mundo em desenvolvimento, bem como desafios significativos quanto ao financiamento e à distribuição da vacina também precisarão ser abordados.

Vacinas disponíveis

1. RV5 (Rotateq, Merck) é uma vacina recombinante pentavalente de vírus humano-bovino vivo, oral. A vacina é um líquido, não requer reconstituição alguma e não contém quaisquer preservativos. A ampola da dose é livre de látex.
2. RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline) é uma vacina monovalente de rotavírus humano vivo atenuado, oral. A vacina precisa ser reconstituída usando-se um aplicador oral abastecido previamente com 1 mL de diluente. A vacina não contém preservativos. O aplicador oral contém látex.

Doses e esquema de administração

Tanto a RV5 quanto a RV1 podem ser usadas para prevenir a gastrenterite por rotavírus. A RV5 pode ser administrada oralmente, como uma série de três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade. A RV1 deve ser dada por via oral, como uma série de duas doses, aos 2 e 4 meses de idade. Para ambas as vacinas de rotavírus, a idade mínima para a dose 1 é 6 semanas, e a idade máxima para a dose 1 é 14 semanas e 6 dias. A série de vacinação não deve ser iniciada às 15 semanas de idade ou mais, em razão da falta de dados de segurança sobre a administração da 1ª dose aos lactentes de mais idade. O intervalo mínimo entre as doses é de quatro semanas. Todas as doses devem ter sido administradas pelos 8 meses e 0 dia de idade. Embora o ACIP recomende que a série de vacina seja completada com o mesmo produto (RV5 ou RV1) que foi usado para a dose inicial; se isto não for possível, os prestadores do serviço devem completar a série com o produto que estiver disponível, qualquer que seja.

A vacina de rotavírus (RV5 ou RV1) pode ser dada simultaneamente com todas as outras vacinas recomendadas para lactentes. Ela pode ser aplicada, também, aos lactentes com doença aguda menor. Nenhuma restrição deve ser feita na alimentação do lactente, antes ou depois de receber a vacina de rotavírus. Os lactentes ingerem rapidamente a vacina na maioria das circunstâncias. Entretanto, se um lactente cuspir ou vomitar depois que uma dose for administrada, esta não deve ser reaplicada; a criança pode receber as doses restantes nos intervalos normais.

Contraindicações e precauções

A vacina de rotavírus não deve ser dada aos lactentes com hipersensibilidade grave a qualquer componente da vacina, ou àqueles que tiveram uma reação alérgica grave a uma dose anterior da vacina. Visto que o aplicador oral da RV1 contém látex, a RV1 não deve ser administrada aos lactentes com uma alergia grave ao látex; a RV5 é livre de látex. A vacinação deve ser adiada em lactentes com gastrenterite aguda moderada ou grave. Dados limitados sugerem que a vacinação contra rotavírus é segura e efetiva em lactentes prematuros. Um pequeno experimento na África do Sul também demonstrou que a RV1 foi bem tolerada e imunogênica em crianças infectadas por HIV. Contudo, a segurança e eficácia da vacina em lactentes com outras condições de imunodeficiência, problemas gastrintestinais crônicos preexistentes (p. ex., doença de Hirschsprung ou síndrome do intestino curto), ou um episódio prévio de intussuscepção não foram estabelecidas. Os médicos devem pesar os riscos e benefícios potenciais da vacinação em tais circunstâncias. Lactentes residindo em domicílios com mulheres grávidas ou pessoas imunocomprometidas podem ser vacinados. Para minimizar o risco de transmissão do vírus da vacina, deve-se ter boa higiene manual ao trocar as fraldas do lactente.

Efeitos adversos

Em vários ensaios clínicos randomizados com tamanho amostral grande, nenhum evento adverso grave foi associado à vacinação contra rotavírus, inclusive nenhum aumento nas taxas de intussuscepção. Qualquer evento inesperado ou clinicamente significativo ocorrendo após a vacinação contra rotavírus deve ser relatado ao VAERS (http://www.vaers.hhs.gov). Houve casos de intussuscepção relatados ao VAERS após vacinação contra rotavírus, mas a taxa desses casos não aumentou acima daquela esperada apenas pelo acaso.

CDC: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. MMWR Recomm Rep 2009;58(RR-2):1 [PMID: 19194371].

Haber P et al.: Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. Pediatrics 2008;121:1206 [PMID: 18519491].

Linhares AC et al.: Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. Lancet 2008;371:1181 [PMID: 18395579].

Marshall GS: Rotavirus disease and prevention through vaccination. Pediatr Infect Dis J 2009;28:355 [PMID: 19333083].

Tate JE et al.: Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. Pediatrics 2009;124:465 [PMID: 19581260].

Vesikari T et al.: Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). Int J Infect Dis 2007;11(Suppl 2): S29 [PMID: 18162243].

VACINAÇÃO ACELULAR CONTRA DIFTERIA-TÉTANO-*PERTUSSIS*

As vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (vacinas DTP) têm sido aplicadas juntas em uma vacina combinada por muitas décadas, e levam a reduções drásticas de cada uma destas doenças. A eficácia da vacina combinada é similar àquela dos preparados individuais. O componente *pertussis* das vacinas DTP

contém integrantes da célula total de *pertussis*, e estas vacinas são empregadas largamente em todo o mundo. Nos EUA, as vacinas DTP têm sido substituídas inteiramente pelas vacinas DTPa, que são vacinas *anti-pertussis* acelulares, feitas com componentes inativados, purificados, da bactéria.

A difteria é causada por um bacilo gram-positivo, o *Corynebacterium diphtheriae*. Trata-se de uma doença mediada por toxina, com a toxina diftérica causando destruição tecidual local, como na difteria faringiana e tonsilar, assim como doença sistêmica, particularmente miocardite e neurite. A taxa geral de letalidade está entre 5 e 10%, com taxas de mortalidade mais altas em crianças menores de 5 anos, ou em maiores de 40 anos de idade. Cerca de 200.000 casos de difteria ocorriam nos EUA anualmente na década de 1920. Devido aos programas de vacinação bem-sucedidos, somente cinco casos de difteria foram relatados nos EUA desde 2000. Nas últimas décadas, a maioria dos casos de difteria nos EUA acometeu pessoas não imunizadas ou imunizadas inadequadamente. A eficácia clínica da vacina diftérica não é conhecida com precisão, mas tem sido estimada em mais de 95%.

O bastonete gram-positivo anaeróbio *Clostridium tetani* causa o tétano, geralmente por meio da infecção de uma ferida contaminada. Quando o *C. tetani* coloniza um tecido desvitalizado, a exotoxina tetanospasmina é disseminada para neurônios motores inibidores, resultando em rigidez generalizada e espasmos de musculatura esquelética. Ferimentos com propensão a tétano incluem (1) ferimentos puntiformes, inclusive aqueles adquiridos por meio de *piercing* corporal, tatuagens e abuso de drogas intravenosas; (2) mordeduras de animais; (3) lacerações e abrasões; e (4) ferimentos resultantes de parto e tratamento do cordão umbilical não estéreis (tétano neonatal). Em pessoas que completaram a série de vacinação primária e receberam uma dose de reforço dentro dos últimos 10 anos, a vacinação proporciona uma proteção de praticamente 100%. Em 2008, ocorreram 19 casos de tétano nos EUA.

A coqueluche também é uma doença primariamente mediada por toxina. Chamada de tosse convulsa devido ao guincho inspiratório de timbre agudo subsequente aos paroxismos intensos de tosse, a coqueluche é causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. As complicações da coqueluche incluem morte, frequentemente por pneumonia, convulsões e encefalopatia associadas. Oitenta e dois óbitos por *pertussis* foram relatados ao CDC em 2004-2006; 84% foram em crianças com 3 meses de idade ou menos. Antes do uso disseminado das vacinas *anti-pertussis* nos anos de 1940, aproximadamente 1 milhão de casos de coqueluche foram notificados durante um período de seis anos. A incidência de coqueluche nos EUA declinou drasticamente entre os anos de 1940 e os 1980, mas desde o começo da década de 1980 a incidência vem aumentando lentamente, com adolescentes e adultos responsáveis por uma proporção maior dos casos notificados. Uma dose de reforço única de uma formulação diferente, a DTPa, é recomendada agora para todos os adolescentes e adultos, como discutido em mais detalhes mais adiante neste capítulo. A aplicação de uma dose de reforço de vacina contendo *anti-pertussis* deve prevenir os casos de coqueluche em adolescentes e adultos, mas também tem o potencial de reduzir a disseminação de coqueluche a lactentes, que são os mais suscetíveis às complicações da doença.

Vacinas disponíveis*

Combinações de Difteria, Tétano e *Pertussis*

1. DTPa (Daptacel, Sanofi Pasteur; Infanrix, GlaxoSmithKline; Tripedia, Sanofi Pasteur) contém toxoide tetânico, toxoide diftérico e vacina *anti-pertussis* acelular. Esta DTPa é licenciada para as idades de 6 semanas a 6 anos e pode ser usada para as doses 1 a 5.
2. DTPa (Boostrix, GlaxoSmithKline) é uma vacina de difteria-tétano-*pertussis* acelular formulada para pessoas de 10-64 anos de idade.
3. DTPa (Adacel, Sanofi Pasteur) é uma vacina de difteria-tétano-*pertussis* acelular aprovada para pessoas de 11-64 anos de idade.

DTPa combinada com outras vacinas

1. DTPa-Hib (TriHIBit, Sanofi Pasteur) contém uma vacina de Hib reconstituída com Tripedia. Ela é licenciada para a quarta dose da série de vacinação de DTPa e Hib, mas não para as doses de 1 a 3.
2. DTPa-VIP-Hepatite B (Pediarix, GlaxoSmithKline) contém DTPa combinada com pólio e HepB. É aprovada para as primeiras três doses da série DTPa e VIP, dadas aos 2, 4 e 6 meses de idade. Embora ela seja aprovada para uso até a idade de 6 anos, não é licenciada para doses de reforço. Ela não pode ser usada, por exemplo, como a quarta dose de DTPa (a dose dada tipicamente aos 15-18 meses de idade).
3. DTPa-VIP-Hib (Pentacel, Sanofi Pasteur) contém as vacinas DTPa, VIP e Hib. O componente Hib é um polissacarídeo capsular do Hib ligado ao toxoide tetânico. Esta vacina é aprovada para uso como doses 1 a 4 da série DTPa entre crianças de 6 semanas a 4 anos de idade. Ela é dada, tipicamente, aos 2, 4, 6 e 15-18 meses de idade e não deve ser usada como a quinta dose da série DTPa.
4. DTPa-VIP (Kinrix, GlaxoSmithKline) contém as vacinas DTPa e VIP. A vacina é licenciada para crianças de 4-6 anos de idade, para uso como a quinta dose da série de vacinas DTPa e quarta dose da série VIP. O emprego desta vacina reduziria em uma o número de injeções que uma criança de 4-6 anos receberia.

Combinações de difteria e tétano

1. DT (genérica, Sanofi Pasteur) contém toxoide tetânico e diftérico, para ser usada somente em crianças mais jovens que a idade de 7 anos com uma contraindicação à vacinação *anti-pertussis*.
2. DT (Decavac, Sanofi Pasteur; genérica, Massachusetts Biological Labs) contém toxoide tetânico e uma quantidade reduzida de toxoide diftérico, que é usada tipicamente para adultos precisando de profilaxia do tétano.

---

* N. do T. Os preparados listados no texto são os disponíveis nos Estados Unidos. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações utiliza principalmente vacinas fabricadas no parque de laboratórios produtores nacional, como Bio-Manguinhos/FIOCRUZ-RJ: febre amarela, DTP + Hib, Hib, SRC, poliomielite; Fundação Ataulpho de Paiva/FAP-RJ: BCD-ID; Instituto Butantan-SP: HepB, Flu, DT, DTP, antirrábica.

Tétano isolado

TT (genérica, Sanofi Pasteur) contém apenas toxoide tetânico e pode ser usada para adultos ou crianças. Contudo, o uso desta vacina de antígeno único geralmente não é recomendado, por causa da necessidade periódica de doses de reforço de difteria e tétano.

Doses e esquema de administração

Embora várias vacinas diferentes estejam disponíveis, poucas considerações gerais podem ajudar a guiar seu uso em circunstâncias específicas. A DTPa (isolada ou combinada com outras vacinas) é usada para lactentes e crianças entre 6 semanas e 6 anos de idade. Não há vacina contendo *pertussis* licenciada para crianças com idade 7-9 anos, de modo que DT é utilizada neste grupo etário quando a vacinação contra tétano e difteria é necessária. Para adolescentes e adultos, uma dose única de DTPa é usada, seguida por doses de reforço de DT a cada 10 anos. Uma descrição detalhada de seu uso é fornecida mais adiante neste capítulo.

A série primária de vacinação DTPa deve consistir em quatro doses, dadas aos 2, 4, 6 e 15-18 meses de idade. A quarta dose pode ser administrada aos 12 meses de idade, se 6 meses decorreram desde a terceira dose. A quarta dose entre 12 e 15 meses de idade é indicada se o prestador do serviço considerar improvável que a criança retorne entre 15 e 18 meses de idade. As crianças devem receber uma quinta dose de DTPa aos 4-6 anos de idade. Entretanto, uma quinta dose de DTPa não é necessária se a quarta dose foi administrada depois do quarto aniversário da criança. A DTPa de um mesmo fabricante deve ser usada em todas as doses, se factível.

Contraindicações e precauções

As vacinas DTPa não devem ser usadas em indivíduos que tiveram uma reação do tipo anafilático a uma dose anterior da vacina, ou a um componente desta. A DTPa não deve ser administrada a crianças que desenvolveram encefalopatia, não atribuível a outra causa identificada, dentro de sete dias de uma dose prévia de DTPa ou DTP. A vacinação com DTPa também deve ser adiada em indivíduos com transtornos neurológicos progressivos, como espasmos infantis, epilepsia não controlada, ou encefalopatia progressiva, até que seu estado neurológico esteja esclarecido e estabilizado.

Precauções para vacinação DTPa incluem: febre alta (≥ 40,5°C), choro inconsolável persistente, ou estado semelhante a choque dentro de 48 h de uma dose anterior de DTP ou DTPa; convulsões dentro de três dias de uma dose prévia de DTP ou DTPa; síndrome de Guillain-Barré menos de seis semanas depois de uma vacina anterior contendo toxoide tetânico; ou doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre.

Efeitos adversos

Reações locais, febre e outros efeitos sistêmicos leves ocorrem com um quarto a dois terços da frequência notada após vacinação DTP celular. Efeitos sistêmicos moderados a graves, inclusive febre de 40,5°C, choro inconsolável persistente, durando três horas ou mais, e episódios hipotônicos com pouca resposta são menos frequentes que com a DTP celular. Estes são sem sequelas. Não têm sido observadas associações temporais entre defeitos neurológicos graves e as vacinas DTPa em uso nos EUA. Um estudo recente do Canadá não demonstrou evidências de encefalopatia relacionada com vacina *anti-pertussis* (< 1 caso por 3 milhões de doses de DTP e < 1 por 3,5 milhões de doses de DTPa). Os dados são limitados com relação a diferenças na capacidade antigênica das vacinas DTPa aprovadas para uso atualmente. Em todas elas, os relatos de frequência e magnitude de reações locais substanciais nos sítios de injeção aumentam com o número crescente de doses (inclusive inchação da coxa, ou de toda a parte superior do braço, após administração da quarta e quinta doses).

Preparados de anticorpos diftéricos

O soro antidiftérico, produzido em equinos, é disponível para o tratamento da difteria. A dose depende do tamanho e da localização da membrana diftérica e de uma estimativa do nível de intoxicação do paciente. Sensibilidade ao soro antidiftérico deve ser testada antes da aplicação. Orientação sobre o uso do soro antidiftérico está disponível no National Center for Immunization and Respiratory Diseases do CDC. O soro antidiftérico não está disponível comercialmente nos EUA e deve ser obtido do CDC.

Preparados de anticorpos tetânicos

A globulina imune tetânica humana (TIg) está indicada no tratamento de ferimentos propensos a tétano em indivíduos que tiveram um número incerto ou menos de três imunizações contra o tétano. As pessoas imunizadas por completo com pelo menos três doses não requerem TIg, independentemente da natureza de seus ferimentos (Quadro 9-5). A dose ótima de TIg não foi estabelecida, mas algumas fontes recomendam 3.000-5.000 unidades como dose única, com parte da dose infiltrada ao redor do ferimento.

Black S et al.: Diphtheria-tetanus-acellular *pertussis* and inactivated poliovirus vaccines given separately or combined for booster dosing at 4–6 years of age. Pediatr Infect Dis J 2008;27:341 [PMID: 18316985].

CDC: Diphtheria. In: Atkinson W et al. (editors): *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases,* 11th ed. Public Health Foundation, 2009: 59.

CDC: *Pertussis*. In: Atkinson W et al. (editors): *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases,* 11th ed. Public Health Foundation, 2009: 199.

CDC: Tetanus. In: Atkinson W et al. (editors): *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases,* 11th ed. Public Health Foundation, 2009: 273.

Guerra FA et al.: Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: A randomized, clinical trial. Pediatrics 2009;123:301 [PMID: 19117896].

Quadro 9-5 Recomendações para o uso de profilaxia antitetânica após ferimentos

História de vacinas contendo toxoide tetânico	Ferimentos menores, limpos		Todos os outros ferimentos	
	DTPa, DT, DT, ou DTPa[b]	TIg	DTPa, DT, DT, ou DTPa[b]	TIg
< 3 doses ou estado vacinal desconhecido[a,b]	Sim	Não	Sim	Sim
≤ 3 doses e 5-9 anos desde última vacina contendo toxoide tetânico[c]	Não	Não	Sim[d]	Não
≤ 3 doses e > 10 anos desde última vacina contendo toxoide tetânico[c]	Sim[c]	Não	Sim[c]	Não

[a] Para lactentes com idade menor que 6 meses que não tenham recebido três doses de vacina contendo toxoide tetânico, usar a história materna de imunização contra o tétano no momento do parto e aplicar as diretrizes do quadro anterior.
[b] Se a imunização contra o tétano não estiver completa no momento do tratamento do ferimento, uma dose de vacina contendo toxoide tetânico apropriada para a idade deve ser aplicada. Crianças com idade inferior a 7 anos devem receber DTPa ou DT. A DTPa é preferível (à DT) para adolescentes que nunca receberam DTPa anteriormente. A DTPa é aprovada para uma dose apenas. Adolescentes que tenham recebido *previamente* uma dose de DTPa e que necessitam de vacina adicional contendo toxoide tetânico devem receber DT.
[c] Pessoas que tenham recebido pelo menos três doses de vacinas contendo toxoide tetânico, mas que não tenham recebido uma vacina contendo toxoide tetânico por mais de 10 anos, devem receber uma vacina contendo toxoide tetânico apropriada para a idade, independentemente da natureza do ferimento.
[d] As pessoas que receberam pelo menos três doses de vacinas contendo toxoide tetânico, mas que não tenham recebido uma vacina contendo toxoide tetânico por mais de cinco anos, devem receber uma vacina contendo toxoide tetânico apropriada para a idade, a menos que os ferimentos sejam limpos e menores.
Recomendações com base em American Academy of Pediatrics: Tetanus. In Pickering LK et al. (editors): *Red Book, 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases,* 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009:655.

Jackson LA et al.: Prospective assessment of the effect of needle length and injection site on the risk of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus-acellular *pertussis* vaccination. Pediatrics 2008; 121:e646 [PMID: 18310184].

Roper MH et al.: Maternal and neonatal tetanus. Lancet 2007; 370:1947 [PMID: 17854885].

VACINAÇÃO PARA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

O *H. influenzae* tipo b (Hib) causa um amplo espectro de doenças bacterianas graves, particularmente em crianças pequenas, inclusive meningite, epiglotite, pneumonia, artrite séptica e celulite. Antes da introdução de vacinas efetivas, o Hib era a principal causa de doença bacteriana invasiva em crianças menores que 5 anos de idade, nos EUA. A quase totalidade dos casos de doença por Hib ocorria neste grupo etário, e aproximadamente dois terços dos casos em crianças menores de 18 meses de idade.

A bactéria Hib é envolvida por uma cápsula de polissacarídeo (polirribosil ribitol fosfato [PRP]) que contribui para a virulência, e anticorpos contra este polissacarídeo conferem imunidade para a doença. Uma vacina somente de polissacarídeo foi inicialmente aprovada para uso nos EUA em 1985, mas o polissacarídeo não era fortemente imunogênico, não induzia memória imune a longo prazo e a vacina não era efetiva em crianças com menos de 18 meses de idade. Entretanto, quando o polissacarídeo do Hib foi quimicamente ligado (conjugado) a determinadas proteínas carreadoras, o conjugado induziu memória imune dependente de células T e foi altamente efetivo em crianças pequenas. Todas as vacinas atuais contra Hib se baseiam nesta tecnologia de conjugado polissacarídeo-proteína.

Descrever precisamente a epidemiologia da doença invasiva por Hib é difícil, porque é necessária uma sorotipagem bacteriana para diferenciar as infecções causadas por Hib das causadas por outras espécies de *H. influenzae*, capsuladas e não capsuladas. Contudo, tem sido estimado que aproximadamente 20.000 casos de doença invasiva por Hib ocorriam a cada ano nos EUA, no início dos anos de 1980. Desde a introdução das vacinas contra Hib, a incidência da doença declinou em mais de 99%. Nos EUA, em 2008, o ano para o qual os dados mais recentes estão disponíveis, 30 casos de doença invasiva por Hib ocorreram em crianças com menos de 5 anos de idade. Um adicional de 163 casos foi causado por espécies de *H. influenzae* em que o sorotipo não foi relatado. Embora houvesse escassez da vacina anti-Hib nos EUA entre 2007 e 2009, os suprimentos atuais da vacina são suficientes para que todas as crianças recebam uma série completa de vacinação, inclusive a dose de reforço.

Vacinas disponíveis

Seis vacinas contra doença por Hib estão disponíveis nos EUA; três são vacinas contra Hib apenas, e três são vacinas combinadas. Cada vacina contém polissacarídeo de Hib conjugado a uma proteína carreadora, mas proteínas diferentes são usados. A vacina conjugada de Hib que usa um transportador de proteína da membrana externa meningocócica é abreviada como PRP-OMP; e a vacina PRP-T usa um transportador de toxoide tetânico.

Vacinas somente contra Hib

1. Hib (PedvaxHIB, Merck, usa PRP-OMP), para uso aos 2, 4 e 12-15 meses de idade.
2. Hib (ActHIB, Sanofi Pasteur, usa PRT-P), para uso aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade.

3. Hib (Hiberix, GlaxoSmithKline, usa PRP-T). Esta vacina é licenciada para a dose de reforço (final) na série de vacinas de Hib para crianças com 15 meses de idade ou mais; ela não é aprovada para a série primária.

Hib combinado com outras vacinas

1. DTPa-Hib (TriHIBit, usa PRP-T reconstituída com a marca Tripedia de DTPa, Sanofi Pasteur). Ela é aprovada para a dose de reforço (final) da série de vacinação, mas não para as doses 1 a 3.
2. Hepatite B-Hib (Comvax, usa PRP-OMP, Merck), para uso aos 2, 4 e 12-15 meses de idade. Ela não deve ser administrada antes de 6 semanas de idade.
3. DTPa-VPI-Hib (Pentacel, Sanofi Pasteur, usa PRP-T) contém as vacinas DTPa, VIP e Hib. Esta vacina é aprovada para uso em crianças de 6 semanas a 4 anos de idade.

Doses e esquema de administração

A vacinação anti-Hib é recomendada para todos os lactentes nos EUA. A dose da vacina é de 0,5 mL por via intramuscular. Como mostrado no Quadro 9-6, o esquema de vacinação depende de qual tipo de vacina Hib é utilizado. O intervalo recomendado entre doses na série primária é de oito semanas, mas é permitido um intervalo mínimo de quatro semanas. Para lactentes que não receberam a série de vacinação primária, é usado um esquema de atualização (ver Quadro 9-3). A vacina Hib geralmente não é recomendada para crianças com 5 anos de idade ou mais.

Contraindicações e precauções

A vacina anti-Hib não deve ser dada a qualquer pessoa que tenha tido uma reação alérgica grave a uma dose anterior da vacina, ou a qualquer componente da vacina. A vacina anti-Hib não deve ser dada a lactentes antes da idade de seis semanas, pois eles parecem desenvolver tolerância imune e não desenvolvem respostas imunes apropriadas a doses subsequentes.

Efeitos adversos

Reações adversas após a vacinação Hib são incomuns. Entre 5 e 30% dos receptores da vacina apresentam edema, eritema, ou dor no sítio da vacinação. Reações sistêmicas, como febre e irritabilidade, são raras.

CDC: Interim recommendations for the use of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines related to the recall of certain lots of Hib-containing vaccines (PedvaxHIB and Comvax). MMWR 2007;56:1318 [PMID: 18097345].

CDC: Invasive *Haemophilus influenzae* type B disease in five young children-Minnesota, 2008. MMWR 2009;58:58 [PMID: 19177041].

Watt JP et al.: Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: Global estimates. Lancet 2009;374:903 [PMID: 19748399].

VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA

O *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum de infecção bacteriana em crianças, com a doença mais invasiva ocorrendo em crianças com menos de 2 anos de idade. Dois tipos de vacina contra pneumococos estão disponíveis nos EUA: uma vacina polissacarídica 23-valente (PPV23) e uma vacina polissacarídica conjugada com proteína heptavalente (PCV7). Numerosas outras vacinas pneumocócicas polissacarídicas conjugadas com proteína, contra um espectro expandido de sorotipos pneumocócicos, estão sendo desenvolvidas atualmente e testadas no mundo inteiro. Os sorotipos representados nas vacinas disponíveis foram escolhidos por sua frequência na doença entre adultos (PPV23) ou crianças em países industrializados (PCV7). Sorotipos adicionais necessários nos países em desenvolvimento estão incluídos nas vacinas de espectro expandido. Como na vacina Hib, a proteína carreadora pode ser CRM 197, proteína D do *H. influenzae*, toxoides diftérico e tetânico, ou proteína da membrana externa meningocócica. Em um grande ensaio clínico realizado nos EUA, a PCV7 reduziu em 97% a incidência de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos da vacina.

Desde a introdução da imunização rotineira com PCV7 nos EUA em 2000, efeitos marcantes diretos e indiretos têm sido observados. Por volta de 2006, a incidência de doença invasiva devido a sorotipos relacionados com vacinas declinou em 95%, entre crianças menores de 5 anos de idade. Além disso, a doença invasiva em adultos e especialmente nos idosos também diminuiu, com reduções na mortalidade. Houve reduções em outras doenças (p. ex., otite média e pneumonia), e uma

Quadro 9-6 Esquema para vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) a depender do tipo de conjugado proteico usado

Tipo de conjugado	Nome de marca	Idade			
		2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
PRP-T[a]	ActHIB, TriHIBit, Hiperix, Pentacel	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose de reforço
PRP-OMP[b]	PedvaxHIB, Comvax[c]	Dose 1	Dose 2		Dose de reforço

[a] Carreador toxoide tetânico.
[b] Proteína da membrana externa meningocócica.
[c] Ver Quadro 9-4 para o uso de Comvax em lactentes nascidos de mães com estado de antígeno de superfície da hepatite B positivo ou desconhecido.

taxa reduzida de infecção e colonização por cepas resistentes a antibióticos.

Em consequência da redução de infecção e colonização por sorotipos da vacina, tanto em crianças vacinadas como em adultos, houve um aumento da prevalência de colonização e doenças causadas por cepas de pneumococos que não as das vacinas (substituição bacteriana). Nos EUA em geral, a despeito das alterações de cepas colonizadoras por sorotipos das vacinas, o leve aumento em doença pneumocócica invasiva devido a cepas não vacinais foi obscurecido pelo declínio drástico das doenças causadas por sorotipos das vacinas. Um dos sorotipos não vacinais mais comuns causando infecções é o sorotipo 19A. Um estudo recente realizado no Alaska mostrou um declínio expressivo da doença pneumocócica invasiva em geral (67% em crianças nativas do Alaska com menos de dois anos entre o período pré-vacina e os três anos depois da introdução da vacina). Depois disso, entre 2004 e 2006, houve um aumento de 82% em doença pneumocócica invasiva nesta população, causado por sorotipos não vacinais. O sorotipo 19A foi responsável por quase um terço da doença pneumocócica invasiva nestas doenças.

A imunização universal de todos os lactentes com PCV7 é recomendada, com quatro doses dadas aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade. As crianças com idade 24-59 meses em alto risco de doença pneumocócica invasiva devem receber tanto a vacina conjugada quanto a polissacarídica (PCV7 e PPV23). Poucos dados definitivos são disponíveis sobre a eficácia de se usar ambas as vacinas. Contudo, sabe-se que a imunização com PCV7 induz memória imune que é reforçada por alguns dos sorotipos da PPV23. Além disso, a PPV23 fornece cobertura contra uma variedade maior de sorotipos do que a PCV7. Recomendações para o uso de PPV23 em crianças com mais de 24 meses são encontradas no Quadro 9-7. As crianças em alto risco de doença pneumocócica invasiva incluem aquelas com doenças cardiovasculares, pulmonares (inclusive fibrose cística, mas não asma) e hepáticas crônicas; e aquelas com asplenia anatômica e funcional (inclusive anemia falciforme), síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, diabete melito, comunicação externa com o líquido cerebrospinal, ou imunossupressão (inclusive aquelas com infecção por HIV, deficiências de complemento, neoplasias malignas, uso prolongado de esteroides e transplantes de órgãos). A profilaxia com penicilina dos pacientes com anemia falciforme deve ser mantida, independentemente da vacinação com PCV7 ou PPV23. Dados insuficientes são disponíveis para guiar recomendações definitivas sobre vacinação pneumocócica em crianças imunocomprometidas de 5 anos e mais, mas duas doses de PCV7 e uma dose de PPV23 foram imunogênicas e seguras em crianças infectadas por HIV com 2-19 anos recebendo terapia antirretroviral altamente ativa. Para crianças que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas, três doses de PCV7 foram seguras e imunogênicas. Para crianças com idade 5-9 anos em risco aumentado de doença pneumocócica invasiva, os prestadores de assistência podem considerar a administração de PCV7 e PPV23, uma dose de cada, com PCV7 aplicada primeiro, seguida por PPV23 pelo menos oito semanas mais tarde. Uma dose adicional de reforço de PPV23 deve ser dada 3-5 anos depois.

Quadro 9-7 Recomendações para imunização com PPV23 em crianças com 2 anos e mais que tenham recebido PCV7 previamente

População	Vacinação inicial com PPV23	Revacinação com PPV23
Crianças lúgidas	Não recomendada[a]	Não recomendada
Crianças com anemia falciforme ou asplenia anatômica ou funcional; imunocomprometidas; ou infectadas pelo HIV	1 dose de PPV23 aos 24 meses de idade, dada pelo menos dois meses depois da última dose de PCV7	Recomendada[b]
Pessoas com doença crônica	1 dose de PPV23 aos 24 meses de idade ou mais, administrada pelo menos dois meses depois da última dose de PCV7	Não recomendada

[a] A PPV23 deve ser considerada em crianças nativas do Alaska e índias americanas.
[b] Para pacientes com 10 anos ou menos com alto risco de doença pneumocócica invasiva (asplenia funcional ou anatômica; imunossupressão; receptor de transplante; insuficiência renal crônica; síndrome nefrótica), a revacinação com PPV23 deve ocorrer 3-5 anos depois da dose anterior de PPV23; para pacientes com mais de 10 anos, a revacinação deve ocorrer cinco ou mais anos depois da dose prévia de PPV23.
Reproduzido, com permissão, de CDC: Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR 2000*; 49 (RR-9):1.

Vacinas disponíveis

A vacina PCV7 atualmente disponível (Prevnar, Wyeth) é composta de sete polissacarídeos capsulares purificados, cada um conjugado a uma toxina diftérica não tóxica modificada. Os sorotipos incluídos na vacina e os com reatividade cruzada potencial eram responsáveis por 86% dos casos de bacteriemia, 83% dos de meningite e 65% dos de otite média aguda causados por pneumococo, na era pré-vacina. A vacina é aprovada para uso em crianças com idade de 6 semanas a 9 anos.

A PPV23 (Pneumovax 23, Merck) deve ser utilizada somente em pessoas de 2 anos e mais. Ela contém 25 mcg de cada antígeno polissacarídico capsular purificado de 23 sorotipos de pneumococos. Esses 23 tipos causam 88% dos casos de bacteriemia e meningite pneumocócica em adultos e quase 100% daqueles em crianças, nos EUA. Respostas de anticorpos por reatividade cruzada podem proteger contra um adicional de 8% sorotipos bacterêmicos em adultos.

Doses e esquema de administração

A PCV7 é dada como uma dose intramuscular de 0,5 mL. A primeira dose pode ser administrada às 6 semanas de vida, com um esquema de vacinação recomendado de 2, 4, 6 e 12-15 meses. As crianças que recebem sua primeira dose de PCV7 aos 7-11 meses

de idade devem receber duas doses separadas por um intervalo de pelo menos oito semanas, seguidas por uma dose de reforço aos 12-15 meses. As crianças que recebem sua primeira dose de PCV7 aos 12-23 meses requerem um total de duas doses, separadas por oito semanas. Para crianças saudáveis com 24-59 meses de idade que não completaram a série de PCV7, deve ser administrada uma dose. Para crianças de 24-59 meses com uma condição médica subjacente que tenham recebido três doses anteriores de PCV7, uma dose deve ser dada. Para aquelas de 24-59 meses de idade com uma condição médica subjacente e menos de três doses prévias de PCV7, devem ser dadas duas doses de PCV7 com intervalo de pelo menos oito semanas.

Crianças com mais de 23 meses em alto risco de doença pneumocócica invasiva devem receber tanto a PCV7 quanto a PPV23, conforme delineado no Quadro 9-7. PCV7 e PPV23 não devem ser aplicadas simultaneamente, e quando ambas estão indicadas, elas devem ser administradas com intervalo de oito semanas. A dose de PPV23 é 0,5 mL por via intramuscular. Se a esplenectomia ou a imunossupressão podem ser previstas, a vacinação deve ser feita com pelo menos duas semanas de antecedência. Revacinação com PPV23 pode ser considerada depois de 3-5 anos, em crianças com alto risco de infecção pneumocócica fatal.

Contraindicações e precauções

Tanto para PCV7 quanto para PPV23, a vacinação é contraindicada em indivíduos que sofreram uma reação alérgica grave, como anafilaxia, depois de uma dose anterior da vacina, ou a um componente dela. A vacinação com PCV7 e PPV23 deve ser adiada durante doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre. Uma história de doença pneumocócica invasiva não é uma contraindicação à vacinação.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns associados à administração de PCV7 são febre, indução e dor à palpação no sítio da injeção. Quando aplicada simultaneamente com DTPa, não foi observado aumento em convulsões febris em comparação com a administração de DTPa isolada.

Com a PPV23, 50% dos vacinados desenvolvem dor e rubor no sítio da injeção. Menos de 1% desenvolvem efeitos colaterais sistêmicos, como febre e mialgia. Anafilaxia é rara. A segurança da vacina durante a gravidez não foi avaliada.

CDC: Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24–59 months who are not completely vaccinated. MMWR 2008;57:343 [PMID: 18385642].

Destefano F et al.: Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: Systematic review of pre- and post-licensure data. Bull World Health Organ 2008;86:373 [PMID: 18545740].

Kyaw MH et al.: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006;354:1455 [PMID: 16598044].

Poehling KA et al.: Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2006;295:1668 [PMID: 16609088].

Singleton RJ et al.: Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007;297:1784 [PMID: 17456820].

VACINAÇÃO CONTRA POLIOMIELITE

Os poliovírus são bastante infecciosos, disseminam-se primariamente por via fecal-oral e causam paralisia flácida aguda por destruição de neurônios motores. A poliomielite pode ser prevenida por vacinação, e em 1988 a Assembleia Mundial da Saúde resolveu erradicar a poliomielite do mundo até 2000. Embora aquela meta não fosse atingida, a incidência global de pólio diminuiu de aproximadamente 350.000 casos anualmente para 1.655 casos relatados em 2008. Somente quatro países no mundo nunca interromperam a transmissão do poliovírus do tipo selvagem: Afeganistão, Índia, Nigéria e Paquistão.

O programa de erradicação mundial da pólio encontrou numerosos desafios. Os poliovírus de tipo selvagem podem se propagar para países previamente livres de pólio, e pode ocorrer transmissão mantida em áreas com baixas taxas de cobertura vacinal. Na Índia, as vacinas orais de poliovírus (VOP) têm sido menos efetivas do que o previsto originalmente, talvez por causa da alta incidência de doenças diarreicas, má nutrição e condições de moradia com aglomeração. Em outros países onde a poliomielite é endêmica, o conflito armado e a infraestrutura deficiente têm levado a limitações sérias da capacidade dos servidores da saúde pública em ter acesso e vacinar crianças suscetíveis. Finalmente, poliovírus patogênicos derivados da vacina podem emergir da VOP ser disseminados por meio de replicação contínua em pessoas imunodeficientes. Atualizações sobre o programa de erradicação mundial da pólio podem ser encontradas em www.polioeradication.org.

Uma vacina de poliovírus injetável de potência ampliada, que tem um conteúdo de antígenos mais alto que a antiga VIP, é a única vacina contra poliomielite disponível nos EUA desde 2000. A VIP é incapaz de causar poliomielite em virtude de ser inativada, ao passo que a VOP pode fazê-lo raramente.*

Visitantes adultos, completamente imunizados, as áreas de circulação mantida do poliovírus de tipo selvagem devem receber uma dose de reforço de VIP. Adultos e crianças não imunizados, ou imunizados incompletamente, devem ter recebido duas (preferivelmente três) doses da vacina antes de viajar para estas áreas ou e outras áreas com circulação do vírus do tipo selvagem vacinal.

Vacinas disponíveis

1. VIP (IPOL, Sanofi, Pasteur) contém antígenos de poliovírus tipos 1, 2 e 3; aplicada por via subcutânea.
2. DTPa-HB-VIP (Pediarix, GlaxoSmithKline) contém toxoides diftérico e tetânico e *pertussis* acelular adsorvida, hepatite B e vacina poliovírus inativada. Aprovada para uso aos

* N. do T. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações utiliza a vacina oral contra poliomielite (VOP) — Sabin — recomendada para uso aos 2, 4 e 6 meses de idade, com dose de reforço um ano depois.

2, 4 e 6 meses de idade; não aprovada para uso como quarta dose de VIP, ou quarta ou quinta doses de DTPa; aplicada por via intramuscular.

3. DTPa-VIP-Hib (Pentacel, Sanofi Pasteur) contém as vacinas DTPa, VIP e Hib. Aprovada para uso aos 2, 4, 6 e 15-18 meses de idade; não aprovada para uso como a dose de reforço final dos 4-6 anos de idade de VIP; aplicada por via intramuscular.
4. DTPa-VIP (Kinrix, GlaxoSmithKline) contém as vacinas DTPa e VIP. A vacina é aprovada para crianças de 4-6 anos de idade, para uso como uma dose de reforço final de VIP. O uso desta vacina reduziria em uma o número de injeções que uma criança de 4-6 anos de idade receberia; aplicada por via intramuscular.

Doses e esquema de administração

Nos EUA, todas as crianças sem contraindicações devem receber uma vacina contendo VIP aos 2 meses, 4 meses, 6-18 meses e 4-6 anos de idade. Uma dose de VIP deve ser dada aos 4 anos de idade ou mais, independentemente do número de doses anteriores de VIP. Por exemplo, se quatro doses de DTPa-VIP-Hib são dadas antes dos 4 anos de idade, uma quinta dose de VIP (sob a forma de VIP isolada ou de DTPa-VIP) ainda é necessária aos 4-6 anos de idade.

Contraindicações e precauções

A vacinação VIP é contraindicada em indivíduos que sofreram uma reação alérgica grave, tal como anafilaxia, depois de uma dose anterior da vacina, ou a um componente da vacina. A vacinação VIP deve ser adiada durante doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre. A gravidez também representa uma precaução para vacinação VIP. Ter recebido doses anteriores de VOP não é uma contraindicação à VIP.

Efeitos adversos

Reações locais menores, como dor ou rubor no sítio da injeção, podem ocorrer após a vacinação com VIP. Nenhuma reação adversa grave subsequente à vacinação com VIP tem sido descrita.

Alexander JP et al.: Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. J Infect Dis 2009;199:391 [PMID:19090774].

CDC: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination. MMWR 2009;58:829 [PMID: 19661857].

CDC: Progress toward interruption of wild poliovirus transmission—worldwide, 2008. MMWR 2009;58:308 [PMID: 19343011].

Thompson KM et al.: The risks, costs, and benefits of possible future global policies for managing polioviruses. Am J Public Health 2008;98:1322 [PMID: 18511720].

VACINAÇÃO CONTRA *INFLUENZA*

A *influenza* ocorre em cada período de inverno e início de primavera, frequentemente associada a morbidade e mortalidade significativos em certas pessoas de alto risco. Até 36.000 mortes por ano, nos EUA, são atribuíveis à *influenza* e podem ocorrer epidemias globais (pandemias). Em abril de 2009, uma cepa pandêmica H1N1 começou a circular e infectou milhões em todo mundo com graus variáveis de morbidade e mortalidade. Uma vacina H1N1 adicional pandêmica foi produzida e distribuída, no outono de 2009. A cada ano, são formuladas recomendações na primavera e verão com relação aos componentes da vacina de *influenza* para a estação vindoura. Tais recomendações baseiam-se nos resultados de vigilância na Ásia e hemisfério sul durante a primavera e o verão. A vacina a cada ano é uma vacina trivalente contendo antígenos de duas cepas de *influenza* A e uma cepa de *influenza* B, que são escolhidas como prováveis de circular nos EUA durante o inverno seguinte. Entre as crianças em alto risco de complicações sazonais relacionadas com a *influenza* estão incluídas aquelas com hemoglobinopatias, ou com doenças crônicas cardíacas, pulmonares (inclusive asma), metabólicas, renais e doenças imunossupressivas (inclusive imunossupressão causada por medicamentos, ou por HIV); e aquelas com qualquer condição (p. ex., disfunção cognitiva, lesões da medula espinal, distúrbios convulsivos, ou outros distúrbios neuromusculares) que possa comprometer a função respiratória, ou o manejo de secreções respiratórias, ou que possa aumentar o risco de aspiração. Crianças e adolescentes recebendo terapia com ácido acetilsalicílico a longo prazo também estão em risco de síndrome de Reye relacionada com *influenza*. Crianças lúgidas com idade 6-23 meses estão em risco substancialmente aumentado de hospitalizações relacionadas com *influenza*, e aquelas com 24-59 meses (i.e., 2-4 anos) estão em risco aumentado de consultas ambulatoriais e serviços de emergências, e de hospitalizações, relacionadas com *influenza*, embora menos que as crianças com menos de 2 anos de idade.

A vacinação anual contra *influenza* está indicada para todas as crianças com mais de 6 meses de idade que tenham uma condição crônica de saúde a qual aumente seu risco de complicações da infecção por *influenza*. Agora, é recomendada rotineiramente para todas as crianças com idade de 6 meses a 18 anos. Os membros (inclusive outras crianças) de domicílios com pessoas em grupos de alto risco e com crianças com menos de 5 anos de idade também devem ser imunizados. Os médicos devem identificar crianças de alto risco em populações que atende encorajando os pais a buscar a vacinação contra *influenza* para elas, assim que a vacina contra *influenza* esteja disponível. Em anos de pandemia, pode ser importante pregar a vacinação de todas as crianças independentemente de seu estado usual de saúde, e, em particular, crianças em idade escolar que são, frequentemente, o epicentro de surtos dentro da comunidade. A prevenção da *influenza* ajudará a prevenir doenças do trato respiratório inferior, ou outras complicações secundárias em grupos de alto risco, diminuindo, assim, hospitalizações e óbitos.

Vacinas disponíveis

O vírus da vacina trivalente inativada da *influenza* (TIV) é cultivado em ovos, inativado por formalina, e a vacina pode conter quantidades traço de timerosal como um preservativo. Somente vírus fracionados, ou preparados de antígeno de superfície purificado, estão disponíveis nos EUA. Vários fabricantes produzem

vacinas semelhantes a cada ano. Fluzone (Sanofi Pasteur), de vírus fracionado, é aprovada para crianças de 6 meses e mais; Fluvirin (Novartis) é aprovada apenas para crianças de 4 anos e mais. Fabricantes adicionais (GlaxoSmithKline, CSL Biotherapies, ID Biomedical Corporation) produzem vacinas de *influenza* aprovadas para adultos.

Para eliminar a necessidade de injeções, e, potencialmente, para aumentar a resposta imune mucosa e sistêmica à vacinação, foi desenvolvida uma vacina viva atenuada intranasal. Esta vacina consiste em vírus adaptados ao frio e sensíveis à temperatura, que se replicam mal no trato respiratório inferior, mas bem na mucosa nasal (produzindo assim imunidade). A vacina de vírus da *influenza* vivo, atenuado, trivalente intranasal (LAIV) (FluMist, MedImmune) também é uma formulação trivalente usando as cepas de vírus presentes na vacina inativada. Ela também é feita em ovos e vem em um aplicador de aerossol pronto para uso, que deve ser armazenado em refrigeração a 2-8°C.

Doses e esquema de administração

A. Vacina de vírus da *influenza* inativado

Visto que a *influenza* pode circular anualmente de novembro ao início de março nos EUA, o tempo chave para iniciar a vacinação é assim que a vacina esteja disponível, no início do outono.* Entretanto, os prestadores de assistência devem continuar a vacinar indivíduos enquanto a vacina estiver disponível e ainda houver atividade da *influenza* na comunidade. As crianças com menos de 6 meses de idade não devem ser imunizadas. São recomendadas duas doses para crianças com menos de 9 anos de idade, que estejam recebendo a vacina da *influenza* pela primeira vez; as estações subsequentes requerem doses únicas. Crianças maiores recebendo a vacina pela primeira vez precisam somente de uma dose. A dose para crianças com idade 6-35 meses é de 0,25 mL por via intramuscular; para crianças mais velhas, a dose é de 0,5 mL por via intramuscular. O sítio de vacinação recomendado é o aspecto anterolateral da coxa, para crianças pequenas, e o deltoide, para as maiores. A gravidez não é uma contraindicação ao uso da vacina inativada, e a vacina é recomendada para todas as mulheres grávidas e para aquelas que estejam planejando gravidez durante a estação de *influenza*. A administração com outras vacinas de rotina é aceitável.

B. Vacina de vírus da *influenza* vivo atenuado

Esta vacina é fornecida em um aplicador de aerossol pronto para uso único, contendo 0,2 mL da vacina, aproximadamente metade da qual é aspergida em cada narina. Um clipe divisor de dose é fornecido para ajudar no fracionamento da dose. Se o paciente espirrar durante a administração, a dose não deve ser repetida. Ela pode ser administrada a crianças com enfermidades menores, mas não deve ser dada se uma congestão nasal significativa estiver presente. Visto que se trata de uma vacina viva, ela deve ser administrada 48 h depois da suspensão da terapia em crianças recebendo fármacos antivirais anti-*influenza*, e os antivirais não devem ser dados por duas semanas depois da vacinação. Crianças não vacinadas com idade de 2-8 anos devem receber duas doses de vacina com quatro semanas de intervalo, e uma dose é necessária para crianças previamente vacinadas com idade 2-8 anos, ou qualquer indivíduo com 9-49 anos de idade.

* N. de R.T. No Brasil, no início do outono (abril/maio).

Contraindicações e precauções

A. Vacina de vírus da *influenza* inativado

A TIV é contraindicada em indivíduos com história de hipersensibilidade a ovos ou proteína de ovos, ou com reações ameaçadoras à vida em vacinações anteriores contra *influenza*. Para pacientes com alergias anafiláticas a ovos, nos quais a vacinação contra *influenza* esteja indicada, um protocolo para esta vacinação é referenciado adiante neste capítulo.

B. Vacina de vírus da *influenza* vivo atenuado

A LAIV é contraindicada em indivíduos com história de hipersensibilidade a ovos, proteínas de ovos, gentamicina, gelatina, ou arginina, ou com reações ameaçadoras à vida em vacinações prévias contra *influenza*, e em crianças e adolescentes recebendo ácido acetilsalicílico concomitante, ou terapia contendo ácido acetilsalicílico. A LAIV não deve ser administrada às seguintes pessoas: (1) crianças com menos de 24 meses de idade, em razão de um risco aumentado de hospitalização e sibilância observado em ensaios clínicos; (2) qualquer indivíduo com asma, ou crianças com menos de 5 anos de idade com sibilância recorrente, a menos que o benefício potencial supere o risco potencial; (3) indivíduos com asma grave ou sibilância ativa; ou (4) dentro de 48 h de terapia antiviral contra *influenza*. Os prestadores de assistência à saúde devem esperar duas semanas depois da terapia antiviral para administrar a LAIV, a menos que haja uma necessidade médica.

Todos os trabalhadores de assistência à saúde, inclusive aqueles com asma e outras condições de saúde subjacentes (exceto comprometimento imune grave), podem administrar LAIV. Trabalhadores da assistência à saúde que são vacinados com LAIV podem, com segurança, prestar assistência a pacientes dentro de um hospital ou clínica, exceto a pacientes gravemente imunossuprimidos que requerem um ambiente protegido (i.e., pacientes com transplante de medula óssea). Neste exemplo, deveria haver um intervalo de sete dias entre receber LAIV e cuidar destes pacientes.

Efeitos adversos

A. Vacina de vírus da *influenza* inativado

Reações no sítio da injeção são os eventos adversos mais comuns depois da administração de TIV. Uma pequena proporção de crianças experimentará toxicidade sistêmica, consistindo em febre, mal-estar geral e mialgias. Estes sintomas geralmente começam 6-12 h após a vacinação e podem durar 24-48 h. Casos da síndrome de Guillain-Barré seguiram-se ao programa de vacinação contra a *influenza* suína em 1976-1977, mas estudos cuidadosos realizados pelo IOM (Instituto de Medicina) não mostraram associação com a vacina em crianças e adultos jovens — nem em qualquer grupo etário que recebesse vacinas em anos subsequentes.

B. Vacina de vírus da *influenza* vivo atenuado

As reações adversas mais comuns (ocorrendo em < 10% em indivíduos recebendo Flu e pelo menos 5% maior que em usuários de placebo) são coriza ou congestão nasal em todas as idades, e febre mais alta que 37,7°C em crianças de 2-6 anos de idade. Tais reações foram relatadas mais frequentemente com a primeira dose, sendo autolimitadas.

AAP Committee on Infectious Diseases: Policy statementrecommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009–2010. Pediatrics 2009;124:1216 [PMID: 19736264].

CDC: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2009;58(RR-8):1 [PMID: 19644442].

Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ: Seasonal influenza vaccines. Curr Top Microbiol Immunol 2009;333:43 [PMID: 19768400].

Glezen WP: Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. N Eng J Med 2008;359:2579 [PMID: 19073977]. CDC (2009 H1N1 Flu): http://www.cdc.gov/h1n1flu/

VACINAÇÃO CONTRA SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA

Antes da introdução da vacina do sarampo, em 1963, havia aproximadamente 500.000 casos notificados por ano, com 450 óbitos e 4.000 casos de encefalite. Dentro de 20 anos da introdução, havia menos de 1.500 casos por ano. Contudo, houve um reaparecimento do sarampo entre 1989 e 1991, com 50.000 casos notificados. Os fatores envolvidos incluíram subimunização em crianças com acesso inadequado à assistência à saúde e falha da vacina primária em 2-10% daqueles vacinados. Por isso, foram feitas recomendações para mudar o esquema de vacinação de uma dose para duas, aos 12-15 meses e aos 4-6 anos de idade. Pouco tempo depois, as taxas de sarampo declinaram acentuadamente, e a doença foi eliminada dos EUA no ano 2000.

Nos anos subsequentes, houve importações esporádicas de sarampo de outros países com taxas de vacinação mais baixas. Entretanto, o sarampo é uma das primeiras doenças a ressurgir quando caem as taxas de cobertura vacinal. Este fato tornou-se claro na primeira metade de 2008, quando houve surtos de sarampo em 15 Estados, não por aumento da importação, mas por transmissão viral dentro dos EUA depois da exposição inicial a casos importados. Em contraste com o surto entre 1989 e 1991, onde o sarampo se disseminou dentro de populações de crianças subimunizadas de situação socioeconômica baixa, os surtos mais recentes ocorreram principalmente em populações de situação socioeconômica mais alta, onde os pais das crianças afetadas optaram por não imunizar, por motivos filosóficos ou religiosos. Houve, também, vários casos de sarampo requerendo hospitalização em crianças jovens demais para ser imunizadas; alguns destes casos foram contraídos nas salas de espera de consultórios de médicos.

Nos EUA, depois da introdução da vacina de caxumba em 1967 e a recomendação para seu uso em 1977, houve um declínio de 99% em caxumba, de 185.691 casos notificados em 1968 para menos de 300 casos a cada ano entre 2001 e 2003. Contudo, entre 2005 e 2006, houve um grande surto multiestadual de caxumba, com quase 6.000 casos confirmados ou prováveis notificados ao CDC. Seis Estados — Iowa, Kansas, Wisconsin, Illinois, Nebraska e South Dakota — notificaram 85% dos casos. Este surto ocorreu principalmente em *campi* de universidades, mas também envolveu escolas secundárias e médias. Vários fatores podem ter contribuído para os surtos: condições em *campi* universitários e de escolas médias podem ser propícias à disseminação de infecções respiratórias; duas doses da vacina SRC podem não ser 100% efetivas na prevenção da caxumba e ainda menos efetivas na prevenção da infecção assintomática; e imunidade decrescente pode ter ocorrido em adultos jovens que tinham recebido pela última vez vacina contendo caxumba 6-17 anos antes.

O uso da vacina de rubéola não tem a finalidade primária de proteger indivíduos da infecção, mas sim de prevenir as graves consequências da infecção por rubéola em mulheres grávidas: aborto, morte fetal e síndrome da rubéola congênita. A síndrome da rubéola congênita é um conjunto de defeitos congênitos, incluindo surdez, catarata, malformações cardíacas e retardo mental. Nos EUA e no Reino Unido, a abordagem tem sido vacinar crianças pequenas. A intenção é reduzir a transmissão a mulheres suscetíveis em idade reprodutiva por meio de um efeito de imunidade coletiva ou de grupo (no inglês, *nerd immunity* ou imunidade de rebanho). Embora, tipicamente, a imunidade decresça depois de aproximadamente 15 anos, provavelmente há alguma imunidade residual entre mulheres vacinadas, que também ajuda a prevenir a síndrome da rubéola congênita. Com o uso das vacinas de rubéola desde 1970, as taxas de incidência de rubéola têm diminuído mais de 99%, e a rubéola está agora essencialmente erradicada nos EUA, com menos de 15 casos por ano. Contudo, aproximadamente 10% das pessoas maiores de 5 anos permanecem suscetíveis à doença. Atualmente, a maioria dos casos de rubéola é vista em adultos nascidos em países estrangeiros, e surtos têm ocorrido em fábricas processadoras de carnes de aves e bovinos que empregam muitos trabalhadores nascidos fora dos EUA. Houve somente dois casos de síndrome da rubéola congênita nos EUA entre 2004 e 2009.

Embora surtos recentes de sarampo e caxumba não tenham modificado as recomendações para duas doses de vacinação SRC para todas as crianças, em maio de 2006, o ACIP redefiniu a evidência de imunidade à caxumba, como se verá a seguir: uma dose de uma vacina de caxumba viva para crianças pré-escolares e adultos que não em alto risco; e duas doses para crianças pré-escolares K-12 e adultos em alto risco (instituições após Ensino Médio). Outra evidência de imunidade é o nascimento antes de 1957, documentação de caxumba diagnosticada por médico, ou prova laboratorial de imunidade. Uma mudança recente (atualmente uma recomendação provisória do ACIP) é que para o pessoal de assistência à saúde não vacinado, nascido antes de 1957, que não tenha evidência laboratorial de imunidade contra sarampo, caxumba e/ou rubéola, ou confirmação laboratorial de doença, as instituições de assistência à saúde devem *considerar* a vacinação com duas doses de vacina SRC no intervalo apropriado. No evento de um surto de sarampo ou caxumba, duas doses de vacina SRC *devem* ser administradas. Durante um surto de rubéola, uma dose única de SRC é recomendada.

Apesar de muitos relatos na imprensa leiga e na internet de uma ligação entre SRC e autismo, há um grande corpo de evidências na literatura científica de que não há associação causal

entre os dois. Também não há evidência de que a separação da SRC em componentes individuais da vacina diminua o risco de qualquer evento adverso dela, e tal prática não é recomendada.

Sabe-se, há algum tempo, que há um risco pequeno, mas aumentado, de convulsões febris depois da SRC. Um estudo recente verificou que, em crianças de 12-23 meses, o risco de convulsões febris com o preparado SRCV parece ser duas vezes aquele de SRC e VCV dadas separadamente, resultando em uma convulsão febril adicional por 2.300-2.600 crianças vacinadas com SRCV *versus* as vacinas separadas SRC e VCV.

Vacinas disponíveis

1. Vacina contra sarampo-rubéola-caxumba (SRC) (SRC II, Merck): A SRC II é um preparado liofilizado de vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola. As porções sarampo e caxumba são preparadas utilizando-se culturas de tecidos de embrião de pinto, e a rubéola é crescida em células diploides humanas. Não há adjuvante nem preservativo. Contém, no entanto, pequena quantidade de gelatina, sorbitol e neomicina. Os componentes individuais da SRC II não são mais disponíveis.
2. SRCV: Em setembro de 2005, o FDA aprovou para uso uma vacina de vírus vivo atenuado combinada contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (ProQuad, Merck) para uso em crianças de 1-12 anos de idade. Os componentes sarampo, caxumba e rubéola são idênticos à SRC II. O componente varicela tem um título mais alto do vírus varicela-zóster do que a vacina isolada contra varicela (VCV). Em fevereiro de 2007, o Merck notificou o CDC sobre uma escassez iminente de SRCV devido à priorização da produção de VCV e da nova vacina contra zóster, Zostavax. A SRCV não está disponível atualmente, mas, de acordo com o fabricante, estará disponível na primeira metade de 2010.

Doses e esquema de administração

A. Vacinação de rotina

As imunizações contra sarampo, rubéola e caxumba devem ser dadas como SRC ou SRCV aos 12-15 meses e novamente 4-6 anos de idade. Tanto SRC como SRCV podem causar convulsões febris, embora de modo incomum. Visto que as convulsões febris subsequentes à SRCV ocorrem numa taxa duas vezes aquela da SRC (ver "Efeitos Adversos"), o ACIP recomenda que, depois de uma discussão dos riscos e benefícios de ambas as opções de vacinação com os pais ou cuidadores, ou a SRC, ou a SRCV, pode ser dada aos 12-15 meses de idade. SRCV é a vacina preferida aos 4-6 anos de idade, se disponível. Uma história pessoal ou familiar de convulsões febris em um lactente é considerada uma precaução para o uso de SRCV, sendo preferível administrar SRC e VCV separadas. A segunda dose de SRC ou SRCV é recomendada na entrada à escola, para ajudar a prevenir surtos de sarampo e caxumba de origem escolar. As crianças não revacinadas na entrada na escola devem receber sua segunda dose pela idade de 11-12 anos. Se um lactente receber a vacina antes dos 12 meses de idade, duas doses são necessárias para completar a série, a primeira depois de pelo menos 12 meses de idade, e a segunda pelo menos um mês mais tarde. Ig interfere com a resposta imune às cepas atenuadas das vacinas SRC e SRCV. Portanto, a imunização SRC e SRCV depois da administração de Ig deve ser adiada em 3-11 meses, dependendo do tipo de produto de Ig recebido. Consultar o *Red Book* 2009 da AAP, para recomendações específicas.

Uma pessoa só pode ser considerada imune à rubéola com documentação de imunidade sorológica, ou de vacinação com pelo menos uma dose de vacina contra rubéola depois da idade de um ano, ou se nascida antes de 1957. Um diagnóstico clínico de rubéola é inaceitável. Meninas púberes suscetíveis e mulheres pós-púberes, identificadas por triagem pré-conjugal ou pré-natal, também devem ser imunizadas. Quando a vacinação contra rubéola é oferecida a uma mulher no período reprodutivo, uma gravidez deve ser primeiramente descartada, e a mulher, orientada a prevenir a concepção por três meses depois da vacinação. Se uma mulher grávida for vacinada, ou ficar grávida dentro de três semanas da vacinação, ela deve ser aconselhada com relação ao risco para seu feto. Nenhum caso de anomalias fetais relacionadas com a vacina de rubéola tem sido relatado, embora exista um risco teórico. O risco da síndrome de rubéola congênita depois da infecção materna do tipo selvagem no primeiro trimestre da gravidez é de 20-85%. Todos os adultos suscetíveis institucionalizados (incluindo colégios internos), pessoal de creches, pessoal militar e pessoal de hospitais e de assistência à saúde devem ser imunizados.

B. Vacinação de viajantes

Pessoas viajando para o exterior devem estar imunes ao sarampo e à caxumba. Lactentes de 6-11 meses de idade viajando para áreas de alto risco devem receber uma dose de SRC antes da viagem, seguida por SRC ou SRCV aos 12-15 meses de idade (dada pelo menos quatro semanas depois da dose inicial), e SRC, ou SRCV, aos 4-6 anos de idade para completar a série. Crianças com mais de 12 meses de idade que estejam viajando para áreas de alto risco devem receber duas doses, separadas por pelo menos quatro semanas. As crianças em viagem internacional para áreas de risco mais baixo devem ser imunizadas o mais cedo possível depois de seu primeiro aniversário, completando a série no modo habitual.

C. Revacinação sob outras circunstâncias

Pessoas entrando na universidade e em outras instituições após o Ensino Médio, pessoal médico iniciando sua atividade profissional e pessoas viajando para o exterior devem ter documentação de imunidade para sarampo e caxumba, definida como ter recebido duas doses de vacina de sarampo antes de seu primeiro aniversário, nascimento antes de 1957, ou uma história documentada de sarampo ou caxumba, ou de imunidade.

D. Controle do sarampo em surtos

Um surto comunitário é definido como um único caso documentado de sarampo. O controle depende da proteção imediata de todas as pessoas suscetíveis (definidas como pessoas que não têm imunidade documentada para o sarampo na comunidade

afetada). No caso de indivíduos não vacinados, as seguintes recomendações valem: (1) idade 6-11 meses, SRC se casos estiverem ocorrendo em crianças com menos de 1 ano, seguida por duas doses de SRC ou SRCV na idade de 12-15 meses e novamente na idade de 4-6 anos; e (2) idade de 12 meses ou mais, SRC ou SRCV seguida por revacinação aos 4-6 anos. Uma criança com história duvidosa ou desconhecida de vacinação deve ser revacinada com SRC. Qualquer pessoa com uma exposição conhecida, que não tenha certeza de ter recebido previamente duas doses de SRC, deve receber uma dose adicional. Pessoas não vacinadas que não forem imunizadas dentro de 72 h da exposição, o que é uma profilaxia pós-exposição aceitável, devem ser excluídas do contato com pessoas potencialmente infectadas até pelo menos duas semanas depois do início do exantema do último caso de sarampo.

Contraindicações e precauções

As vacinas SRC e SRCV são contraindicadas em mulheres grávidas, mulheres que pretendem engravidar dentro dos próximos 28 dias, pessoas imunocomprometidas (exceto aquelas com HIV assintomático que tenham contagens de linfócitos $CD4^+$ específicas para idade > 15%) e pessoas com alergia anafilática a ovos ou neomicina. Também são contraindicadas em crianças recebendo terapia corticosteroide em alta dose (≥ 2 mg/kg/dia, ou total de 20 mg/dia, por mais de 14 dias) com exceção daquelas recebendo doses de reposição fisiológica. Nestes pacientes, um intervalo de um mês entre a cessação da terapia esteroide e a vacinação é suficiente. Os pacientes leucêmicos que tenham estado em remissão e sem quimioterapia por pelo menos três meses podem receber SRC e SRCV com segurança. Crianças com doenças agudas menores (inclusive doenças febris), alergia não anafilática ao ovo, ou uma história de tuberculose devem ser imunizadas. A SRC e a SRCV podem ser administradas com segurança simultaneamente a outras imunizações pediátricas de rotina. Uma história pessoal ou familiar de convulsões febris em um lactente é considerada uma precaução para o uso de SRCV, e é preferível usar SRC e VCV separadamente.

Efeitos adversos

Entre 5 e 15% dos indivíduos vacinados com SRC têm febre de 39,5°C ou mais alta cerca de 6-12 dias depois da vacinação, durando aproximadamente 1-2 dias, e 5% podem desenvolver um exantema morbiliforme transitório. Trombocitopenia transitória ocorre em uma a cada 40.000 pessoas. Relata-se que encefalite e outras condições do SNC, como meningite asséptica e síndrome de Guillain-Barré, ocorrem em uma frequência de um caso para 3 milhões de doses nos EUA. Esta taxa é mais baixa do que a taxa destas condições em crianças não vacinadas, implicando que a relação entre elas e a vacinação SRC não é causal. As reações após vacinação contra caxumba são raras e incluem parotidite, febre baixa e orquite. Em crianças, os efeitos adversos da vacinação para rubéola são muito incomuns. Entre 5 e 15% dos indivíduos vacinados desenvolvem exantema, febre, ou linfadenopatia 5-12 dias depois da vacinação contra rubéola. O exantema também ocorre isoladamente, ou como um caso leve de rubéola, em 2-4% dos adultos. Artralgia e artrite acontecem em 10-25% dos vacinados adultos, ao contrário de apenas 0-2% dos vacinados de 6-16 anos. Artrite crônica, que pode estar causalmente relacionada com a vacinação para rubéola, ocorre com mais frequência em mulheres com idade de 45 anos ou mais, começando 10-11 dias depois da vacinação e durando até um ano. Complicações raras possíveis incluem neurite e neuropatia periférica, mielite transversa e mielite difusa.

A vacinação SRC está associada a um risco aumentado de convulsões febris 8-14 dias depois da vacinação com a primeira dose, mas nenhuma complicação subsequente de longo prazo tem sido observada. O risco associado de convulsões febris em crianças com 12-23 meses de idade com SRCV parece ser o dobro daquele de SRC e VCV dadas separadamente, resultando em uma convulsão febril adicional por 2.300-2.600 crianças vacinadas com SRCV em comparação com SRC e VCV separadas.

Preparações de anticorpos contra sarampo

Se uma criança é vista dentro de 72 h após exposição a sarampo, a vacinação é o método preferido de proteção pós-exposição. Se a vacina está contraindicada, a Ig, dada por via intramuscular em uma dose de 0,25 mL/kg (0,5 mL/kg em pacientes imunocomprometidos; a dose máxima em qualquer circunstância é 15 mL), é administrada dentro de seis dias depois da exposição. A vacina SRC ou SRCV deve ser dada cinco meses depois de a criança ter recebido a dose de 0,25 mL/kg, e seis meses depois para a dose mais alta. Para crianças recebendo globulina imune intravenosa regularmente, uma dose de 100-400 mg/kg deve ser adequada para a profilaxia do sarampo em exposições ocorrendo dentro de três semanas da última dose.

CDC: Update: Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. MMWR 2008;57:258 [PMID: 18340332].

France EK et al.: Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. Pediatrics 2008;121:e687 [PMID: 18310189].

Omer SB et al.: Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. N Engl J Med 2009;360:1981 [PMID: 19420367].

CDC: www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slidesjun09/02-Genrecs.pdf

VACINAÇÃO CONTRA VARICELA

Antes da disponibilidade da vacina, cerca de 4 milhões de casos de infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV) ocorriam anualmente nos EUA, a maioria em crianças com menos de 10 anos de idade. Isto resultava em 11.000 hospitalizações e 100 mortes por ano devido a complicações graves como infecções bacterianas secundárias, pneumonia, encefalite, hepatite e síndrome de Reye.

Uma vacina com vírus vivo, atenuado, contra varicela (VCV) é aprovada para uso nos EUA desde 1995, e a imunização rotineira de crianças com 12 meses de idade e mais tem sido recomendada desde então. A vacina tem uma efetividade maior na prevenção de doença grave. A morbidade, a mortalidade e os

custos médicos associados à infecção por varicela têm declinado significativamente desde que a VCV foi aprovada primeiro nos EUA. Embora não haja um sistema nacional de vigilância para varicela atualmente em operação, várias fontes de dados têm mostrado um padrão consistente de mais de 85% de redução de doença associada à varicela. Óbitos relacionados com varicela têm diminuído entre 75 e 88% em anos recentes, e isto foi observado em todas as idades, raças e grupos étnicos.

Desde que o uso rotineiro de VCV foi recomendado, tornou-se aparente que há casos da falha vacinal, em geral muito leves (varicela *breakthroug*) ocorrendo em cerca de 15% dos pacientes imunizados. Surtos de infecções por VZV do tipo selvagem têm sido relatados em escolas com alta cobertura de uma dose de VCV (96-100%). A eficácia da vacina naqueles surtos foi semelhante (72-85%) à previamente observada. As taxas de ataque de varicela entre estas crianças variaram entre 11 e 17%. Concluiu-se, então, que uma dose única de VCV não podia prevenir completamente os surtos de varicela.

Uma segunda dose de VCV em crianças, quando dada três meses ou 4-6 anos depois da dose inicial, aumenta bastante a resposta de anticorpos anti-VZV, o que se correlaciona com a eficácia da vacina. Uma vacina combinada SRCV também tem sido mostrada não inferior imunologicamente aos componentes individuais administrados em comparação com as vacinas SRC e VCV administradas concomitantemente, ou como imunização primária, ou como uma dose de reforço aplicada a crianças com idade 4-6 anos. O regime de duas doses é 97-100% efetivo contra varicela grave, e o risco de varicela por falha primária vacinal é três vezes menor que o risco com um regime de uma dose. Assim, em 2006 e 2007, o ACIP e a AAP mudaram a recomendação de uma para duas doses da vacina VCV para crianças maiores de 12 meses de idade e para adolescentes e adultos sem evidência de imunidade.

Dados de estudos americanos e japoneses sugerem que a vacina também é efetiva em prevenir ou modificar a gravidade do VZV em indivíduos suscetíveis expostos a este vírus, se usada dentro de três dias da exposição. Um estudo nos EUA sugere que a eficácia da vacinação pós-exposição é de 95%, para prevenção de qualquer grau de doença, e 100%, para prevenção de doença moderada ou grave. Não há evidência de que a profilaxia pós-exposição aumente o risco de eventos adversos relacionados com a vacina, ou interfira com o desenvolvimento de imunidade.

Vacinas disponíveis

1. Um preparado livre de células da cepa Oka de VZV é produzido e comercializado nos EUA como Varivax (Merck). Cada dose de VCV contém não menos que 1.350 unidades formadoras de placa de VZV e traços de neomicina, soro bovino fetal e gelatina. Não há preservativo. A armazenagem em congelador em uma temperatura de –15°C ou menos proporciona uma validade de 15 meses para o produto armazenado. A VCV pode ser armazenada por 72 h em temperatura de geladeira em seu estado liofilizado, mas deve ser administrada dentro de 30 minutos depois do degelo e reconstituição.
2. A SRCV (sarampo-rubéola-caxumba-varicela, ProQuad, Merck) é licenciada para uso em crianças de 1-12 anos de idade. Ela é bem tolerada e provê resposta imune adequada a todos os antígenos que contém. Na SRCV, o componente da varicela está presente em título mais alto do que na VCV. A administração concomitante de SRCV com as vacinas DTPa, Hib e HepB é aceitável. A SRCV deve ser armazenada em um congelador numa temperatura de –15°C ou menos.

Doses e esquema de administração

Duas doses (0,5 mL) de VCV são recomendadas para imunização de todas as crianças lúgidas com idade de 12 meses ou mais, bem como para adolescentes e adultos sem evidência de imunidade. Para crianças de 12 meses a 12 anos de idade, o intervalo das imunizações é de três meses, e para pessoas de 13 anos ou mais, ele é de quatro semanas. A SRCV só é aprovada para crianças lúgidas de 12 meses a 12 anos de idade. Uma segunda dose de vacinação de atualização é necessária para crianças, adolescentes e adultos que receberam uma dose de VCV. Todas as crianças devem ter recebido duas doses da vacina antes do jardim de infância ou escola. Crianças infectadas por HIV, assintomáticas ou levemente sintomáticas (≥ 15% de células $CD4^+$) devem receber duas doses da vacina de antígeno único (com um intervalo de três meses entre as doses).

A VCV pode ser aplicada simultaneamente à SRC, em sítios separados. Se não forem aplicadas simultaneamente, o intervalo entre a administração de VCV e SRC deve ser maior que 28 dias. A administração simultânea de VCV não parece afetar a resposta imune a outras vacinas da infância. A VCV deve ser adiada cinco meses após se ter recebido globulina imune intravenosa, sangue, ou plasma. Além disso, às pessoas que receberam VCV não se deve administrar um produto contendo anticorpos, ou um medicamento antiviral ativo contra varicela, por pelo menos duas semanas. Se houver necessidade naquele intervalo, o indivíduo pode precisar ser testado para imunidade, ou ser revacinado. Depois de uma discussão dos benefícios e riscos de ambas as opções de vacinação com os pais ou cuidadores (ver adiante, "Efeitos Adversos"), ou SRC, ou SRCV, pode ser dada aos 12-15 meses. A SRCV é a vacina preferida se disponível aos 4-6 anos de idade.

Contraindicações e precauções

As contraindicações à vacinação com VCV incluem uma reação alérgica grave depois de uma dose anterior, ou a um componente da vacina. Visto que VCV e SRCV são vacinas de vírus vivos, elas também são contraindicadas em crianças que têm imunodeficiências celulares, inclusive aquelas com leucemia, linfoma, outras neoplasias malignas, afetando a medula óssea ou o sistema linfático, e anormalidades congênitas das células T (embora a administração de VCV a crianças com leucemia linfocítica aguda esteja sob investigação). A exceção a esta regra é a recomendação de que VCV seja administrada a crianças infectadas por HIV que não estejam gravemente imunossuprimidas. Crianças recebendo terapia imunossupressiva, inclusive esteroides em altas doses, não devem receber VCV ou SRCV. Os contatos domiciliares de pacientes imunodeficientes devem ser imunizados. A VCV não deve ser dada a mulheres grávidas;

contudo, a presença de uma gestante no domicílio não é uma contraindicação à imunização de uma criança daquele lar. Uma história pessoal ou familiar de convulsões febris em um lactente é considerada uma precaução para o uso de SRCV; é preferível a administração de SRC e VCV separadamente.

Eventos adversos

Desde a aprovação da VCV em 1995, mais de 50 milhões de doses foram distribuídas nos EUA. As reações adversas reconhecidas mais comumente, ocorrendo em torno de 20% dos vacinados, são reações menores no sítio da injeção. Além disso, 3-5% dos pacientes desenvolverão exantema no sítio da injeção, e mais 3-5% terão um exantema variceliforme esparso fora do local de injeção. Esses exantemas, tipicamente, consistem em duas a cinco lesões e podem aparecer 5-26 dias depois da imunização. O regime de duas doses da vacina geralmente é bem tolerado, com um perfil de segurança comparável àquele de dose única. A incidência de febre e exantema variceliforme é mais baixa depois da segunda dose do que da primeira. Um grande estudo de coorte recente, retrospectivo, não mostrou risco aumentado de acidente vascular isquêmico após vacinação para varicela. Embora a VCV seja contraindicada na gravidez, até agora já houve várias centenas de administrações inadvertidas da vacina a mulheres gestantes rastreadas pelo "Pregnancy Registry for Varivax", sem casos sabidos da síndrome da varicela congênita.

Estudos comparando SRCV a SRC e VCV administradas concomitantemente, mostraram mais eventos adversos sistêmicos subsequentes à SRCV (febre 21,5% *versus* 14,9% e exantema semelhante ao sarampo 3% *versus* 2,1%, respectivamente). Também parece haver um risco aumentado de convulsões febris para SRCV em comparação com SRC e VCV administradas separadamente. O risco associado de convulsões febris em crianças de 12-23 meses de idade com a formulação SRCV parece ser o dobro daquele de SRC e VCV dadas separadamente, resultando em uma convulsão febril adicional por 2.300-2.600 crianças vacinadas com SRCV *versus* SRC e VCV dadas separadamente.

A transmissão do vírus da vacina de pacientes lúgidos para receptores sadios é muito rara, nunca foi documentada na ausência de um exantema no caso-índice e tem resultado apenas em doença leve. Um caso envolveu a transmissão de um vacinado para uma mulher grávida suscetível. A gravidez foi interrompida, mas a análise de PCR do feto não mostrou evidência de infecção pelo VZV. Com base nos dados do VAERS, as taxas de eventos adversos graves subsequentes à VCV não são maiores em comparação com as taxas esperadas depois da infecção natural, ou com as taxas basais de eventos similares na comunidade. Infecção por herpes-zóster tem ocorrido em receptores de VCV em pessoas imunocompetentes e imunocomprometidas, dentro de 25-722 dias depois da imunização. Muitos destes casos foram devidos a vírus selvagens latentes, presumivelmente não apreciados. A varicela da cepa da vacina pode causar herpes-zóster em crianças, mas o risco específico por grupo etário da infecção por herpes-zóster parece mais baixo em crianças após a imunização com VCV que depois da infecção natural e tende, também, a ser uma doença mais leve.

Formulações de anticorpos

Na eventualidade de uma exposição à varicela, hoje há duas formulações de anticorpos potencialmente disponíveis nos EUA para profilaxia pós-exposição, Vari-Zig e Ig intravenosa. A exposição é definida como um contato domiciliar, ou entre companheiros de brincadeiras (> 1 h/dia), hospitalar (no mesmo quarto ou enfermaria, ou em unidades contíguas), contato íntimo com uma pessoa com zóster julgada contagiosa, ou um contato neonatal. A susceptibilidade é definida como a ausência de uma história confiável de varicela em pessoas nascidas depois de 1966. A incerteza neste diagnóstico pode ser resolvida com um teste apropriado para anticorpo anti-VZV.

Um preparado canadense (VariZig, Cangene Corporation) pode ser obtido de FFF Enterprises, Temecula, CA (1-800-843-7477). Se VariZig não estiver disponível, recomenda-se que Ig intravenosa seja usada em seu lugar. A dose é de 400 mg/kg administrada uma vez. Uma exposição subsequente não requer profilaxia adicional, se ocorrer dentro de três semanas da administração de Ig intravenosa. A globulina imune varicela-zóster (VZIg) foi um preparado utilizado para profilaxia pós-exposição, que não é mais produzido e está indisponível nos EUA.

AAP Committee on Infectious Diseases: Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. Pediatrics 2007;120;221 [PMID: 17606582].

CDC: Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007;56(RR-4):1 [PMID: 17585291].

CDC: Update: Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. MMWR 2008;57:258 [PMID: 18340332].

Reisinger KS et al.: A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. Pediatrics 2006;117:265 [PMID: 16452343].

VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A

A incidência de hepatite A nos EUA diminuiu drasticamente em anos recentes. Entre 1987 e 1997, uma média de 28.000 casos de hepatite A por ano foi notificada ao CDC; em 2007, 2.979 casos foram notificados. Muito desta diminuição pode ser atribuído a taxas aumentadas de imunização contra hepatite A.

A HepA tornou-se primeiramente disponível nos EUA em 1995. No ano seguinte, o ACIP recomendou a vacinação HepA para certos grupos de alto risco, como viajantes, usuários de drogas ilegais e homens que praticam sexo com homens. Entretanto, a maioria das infecções por hepatite A ocorrem em indivíduos sem fatores de risco conhecidos para a doença. Antes da introdução das vacinas HepA, mais de 50% de todas as infecções ocorriam em crianças. As crianças têm maior probabilidade que os adultos de ser assintomáticas quando infectadas, e, historicamente, com frequência, têm sido o mecanismo pelo qual a hepatite A se dissemina entre domicílios e comunidades. Em reconhecimento destes aspectos epidemiológicos, o ACIP recentemente alargou a recomendação para que HepA seja incluída entre as imunizações de rotina de todas as crianças de 12-23 meses de idade.

Em consequência de tais recomendações, as taxas de hepatite A atualmente apresentam os níveis mais baixos já registrados e são semelhantes em regiões e grupos raciais/étnicos nos EUA. Apesar de níveis de cobertura vacinal apenas modestos entre as crianças de alguns Estados, a incidência de hepatite A declinou tanto em crianças como em adultos, sugerindo que a imunidade coletiva foi obtida em muitas regiões.

Além da imunização rotineira de todas as crianças de 12-23 meses de idade, a vacinação HepA está indicada para os seguintes grupos: (1) viajantes a países com taxas moderadas a altas de hepatite A, (2) crianças com infecções crônicas por hepatite B ou hepatite C, ou outra hepatopatia crônica, (3) crianças com distúrbios de fatores da coagulação, (4) adolescentes e adultos do sexo masculino que praticam sexo com homens, (5) pessoas com uma exposição ocupacional à hepatite A, (6) usuários de drogas ilegais, e (7) todas as pessoas não vacinadas anteriormente com previsão de contato pessoal próximo (tal como um contato domiciliar, ou uma babá) com uma criança proveniente de adoção internacional de um país com taxas moderadas a altas de hepatite A.

As vacinas HepA são muito seguras. Dezenas de milhões de doses têm sido administradas, e nenhum evento adverso grave foi causado definidamente pela vacina. A eficácia da vacina é de 94-100% contra infecção clínica por hepatite A.

Vacinas disponíveis

Duas vacinas inativadas HepA estão disponíveis atualmente para crianças: Havrix (GlaxoSmithKline) e Vaqta (Merck). Nenhuma das duas contém preservativo. Ambas as vacinas contêm um adjuvante de alumínio. Ambas são aprovadas para crianças de 12 meses ou mais. Uma vacina combinada contra hepatite A e hepatite B (Twinrix, GlaxoSmithKline) também está disponível, mas só é aprovada para uso nos EUA para pessoas com 18 anos e mais.

Doses e esquema de administração

Havrix está disponível em duas formulações. Para indivíduos entre as idades de 1 e 18 anos, 720 ELU (unidades Elisa) por dose é administrada por via intramuscular em duas doses de 0,5 mL, com intervalos de 6-12 meses. Para pessoas com mais de 18 anos, uma dose mais alta (1.440 ELU por dose) é recomendada, também em duas doses de 1 mL.

Vaqta também tem duas formulações. Para pessoas com idade de 1-18 anos, duas doses de 25 unidades por dose (0,5 mL) são aplicadas, com intervalos de 6-18 meses. Indivíduos com 18 anos ou mais recebem 50 unidades por dose (1,0 mL) em um esquema de duas doses.

Ambas as vacinas devem ser transportadas e armazenadas entre 2-8°C e não devem ser congeladas. As vacinas HepA são administradas por via intramuscular e podem ser administradas simultaneamente com outras vacinas, inclusive HepB.

Contraindicações e precauções

HepA não deve ser administrada a qualquer pessoa com uma reação alérgica grave anterior, tal como anafilaxia, após uma dose prévia da vacina ou a um componente desta. Precauções da vacinação incluem gravidez e doença aguda moderada ou grave. A vacina não deve ser administrada em crianças com hipersensibilidade à neomicina (no caso da Havrix), ou ao alumínio (para ambos os produtos).

Efeitos adversos

Reações adversas, que são incomuns e leves, consistem em dor, edema e indução no local da injeção (10-15%), cefaleia e perda de apetite. Não há relatos de eventos adversos sérios atribuídos à vacina HepA.

Formulações de anticorpos

Para crianças menores de 12 meses com risco aumentado de infecção por hepatite A (p. ex., aquelas viajando para áreas endêmicas, ou aquelas com distúrbios de fatores da coagulação), a Ig deve ser usada como profilaxia pré-exposição. As doses recomendadas são de 0,02 mL/kg em dose única intramuscular, se a duração provável da exposição será menor que três meses, e 0,06 mL/kg se a exposição provavelmente será maior que três meses. Para profilaxia de longo prazo de pessoas inelegíveis para vacinação, as doses profiláticas podem ser repetidas a cada cinco meses.

Profilaxia pós-exposição é recomendada para contatos domiciliares ou sexuais de pessoas com hepatite A confirmada sorologicamente e para trabalhadores de creches e crianças que frequentam situações de surto. A profilaxia pós-exposição de pessoas não imunizadas expostas à hepatite A deve consistir em ou uma dose única de vacina de antígeno isolado, ou Ig (0,02 mL/kg) o mais cedo possível. Para indivíduos lúgidos de 12 meses a 40 anos de idade, HepA é preferível à Ig para profilaxia pós-exposição, em razão das vantagens da vacinação, inclusive proteção de longo prazo e facilidade de administração. Para aqueles com mais de 40 anos, a Ig é preferida em razão da falta de dados com relação à eficácia da vacina neste grupo etário, e do risco aumentado de doença grave com a idade mais avançada. Contudo, a vacina deve ser utilizada se Ig não estiver disponível. A Ig deve ser usada para profilaxia pós-exposição de crianças com menos de 12 meses de idade, aquelas com imunidade comprometida ou hepatopatia crônica e aquelas nas quais a vacina for contraindicada. As pessoas a quem se administra Ig, e para as quais a vacina da hepatite A é recomendada por outras razões, devem receber uma dose de vacina simultaneamente com Ig. Se a vacina e Ig forem dadas juntas, elas devem ser aplicadas juntas em sítios anatômicos de injeção diferentes.

Quando Ig está indicada, uma dose única intramuscular de 0,02 mL/kg deve ser dada o mais cedo possível, mas não mais que duas semanas depois da última exposição.

AAP: Hepatitis A. In: Pickering LK et al. (editors): *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009: 329.

CDC: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55 (RR-7):1 [PMID: 16708058].

CDC: Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of hepatitis A vaccine in close contacts of newly arriving international adoptees. MMWR 2009;58:1006 [PMID: 19763077].

CDC: Update: Hepatitis a vaccination coverage among children aged 24–35 months—United States, 2006 and 2007. MMWR 2009;58:689 [PMID: 19574951].

CDC: Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:1080 [PMID: 17947967].

CDC: Update: Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009;58:1 [PMID: 19478727].

CDC (hepatitis A vaccine information): http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV.htm

VACINAÇÃO MENINGOCÓCICA

Com base na tecnologia usada para o desenvolvimento das vacinas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b (Hib) e *S. pneumoniae*, uma vacina conjugada de polissacarídeo-proteína tetravalente meningocócica (MCV4) foi licenciada em 2005, sendo indicada para uso em pessoas de 2-55 anos de idade. Esta vacina, que protege contra meningococos dos sorogrupos A, C, Y e W-135, é recomendada atualmente para uso em adolescentes jovens (11-12 anos de idade), aqueles entrando no curso médio (aproximadamente aos 15 anos de idade) e calouros universitários vivendo em alojamentos para estudantes, assim como outros grupos em risco aumentado de doença meningocócica.

As infecções por *Neisseria meningitidis* causam morbidade e mortalidade significativas, com uma estimativa de 1.400-2.800 casos ocorrendo anualmente nos EUA. Mesmo com tratamento apropriado, a doença meningocócica tem uma taxa de letalidade estimada em 10-14%, e até 19% dos sobreviventes ficam com incapacidades sérias, como deficits neurológicos, perda de função de membros ou membro ou perda de audição. Cinco sorogrupos de meningococo (A, B, C, W-135 e Y) causam a grande maioria da doença em todo mundo. Os sorogrupos B, C e Y são as causas predominantes de doença meningocócica invasiva nos EUA, ao passo que os sorogrupos A e C causam a maior parte da doença nos países em desenvolvimento. Esforços de pesquisa intensivos têm sido feitos para desenvolver uma vacina efetiva contra o sorogrupo B, que causa mais de 50% dos casos entre crianças com menos de 1 ano de idade. Contudo, as proteínas da cápsula bacteriana do sorogrupo B são pobremente imunogênicas nos seres humanos, o que representa um grande obstáculo ao desenvolvimento da vacina.

É importante destacar as características da nova vacina MCV4 em comparação com a única outra vacina meningocócica disponível nos EUA, uma tetravalente (MPSV4), que foi licenciada em 1981. Tanto a MCV4 como a MPSV4 protegem contra as mesmas quatro cepas de meningococo, e ambas são seguras e imunogênicas. A MCV4 é licenciada para uso em pessoas de 2-55 anos de idade, e a MPSV4, para pessoas de 2 anos e mais. Os polissacarídeos bacterianos usados na MPSV4 produzem estimulação imune de células B, mas nenhuma resposta de células T, necessária para induzir a memória imune. Portanto, a MPSV4 não produz imunidade de longa duração, e não há resposta anamnéstica depois de uma exposição subsequente aos mesmos antígenos bacterianos. No caso da MCV4, os polissacarídeos bacterianos são conjugados (ligados) a um toxoide diftérico modificado, que leva à estimulação de uma resposta imune dependente de células T. Dados imunogênicos da MCV4, assim como a experiência com as vacinas conjugadas Hib e pneumocócica dão suporte à premissa de que a MCV4 produzirá imunidade de duração mais longa que a MPSV4 e causará uma resposta de memória imune.

Uma dose única de MCV4 é recomendada para adolescentes jovens (idade 11-12 anos) e para aqueles ingressando no curso médio (aproximadamente 15 anos de idade). A vacinação meningocócica também é recomendada para certos grupos em risco aumentado de doença meningocócica invasiva, inclusive (1) calouros universitários morando em alojamentos para estudantes, (2) pessoas residindo em, ou viajando para, países com doença meningocócica endêmica ou hiperendêmica, (3) pessoas com deficiências de complemento, (4) pessoas com asplenia funcional ou anatômica, (5) recrutas militares, e (6) microbiologistas que trabalham com *N. meningitidis*. Sempre que a vacinação meningocócica esteja indicada, a MCV4 é preferida para pessoas de 2-55 anos de idade, ao passo que a MPSV4 deve ser usada para pessoas com mais de 55 anos. Se MCV4 não estiver disponível, a MPSV4 é uma alternativa apropriada para pessoas de 2-55 anos de idade. Pessoas que foram vacinadas anteriormente em idade ≥ 7 anos e estão em risco aumentado prolongado devem ser revacinadas cinco anos depois de sua vacinação meningocócica prévia. As pessoas que foram vacinadas previamente nas idades 2-6 anos e estão em risco aumentado prolongado devem ser revacinadas três anos depois de sua vacinação meningocócica anterior. Pessoas que permanecerem em um destes grupos de risco aumentado indefinidamente devem ser revacinadas em intervalos de cinco anos.

Vacinas disponíveis

1. MCV4 (Menactra, Sanofi Pasteur): Uma dose única de 0,5 mL contém 4 mcg de cada polissacarídeo capsular dos sorogrupos A, C, Y e W-135, conjugados a 48 mcg de toxoide diftérico. Disponível somente em ampolas de dose única.
2. MPSV4 (Menomune-A/C/Y/W-135, Sanofi Pasteur): Cada dose consiste em 50 mcg de cada um dos quatro polissacarídeos capsulares bacterianos. Disponível em ampolas de 1 e 10 doses.

Doses e esquema de administração

1. A MCV4 é dada como uma dose intramuscular única de 0,5 mL.
2. A MPSV4 é administrada como uma dose subcutânea única de 0,5 mL.

   MCV4 e MPSV4 podem ser dadas ao mesmo tempo com outras vacinas, em um sítio anatômico diferente. Níveis protetores de anticorpos são obtidos, tipicamente, dentro de 10 dias da vacinação.

Contraindicações e precauções

A MCV4 e a MPSV4 são contraindicadas em qualquer pessoa com uma reação alérgica grave conhecida a algum componente da vacina, inclusive toxoide diftérico (para MCV4) e látex de borracha. A vacinação MCV4 é contraindicada em indivíduos com uma história prévia de síndrome de Guillain-Barré. Tanto MCV4 como MPSV4 podem ser dadas a indivíduos imunossuprimidos. Pensa-se que MPSV4 seja segura durante a gravidez; nenhuma informação está disponível com relação à segurança de MCV4 durante a gestação.

Efeitos adversos

Tanto MCV4 como MPSV4 geralmente são bem toleradas em pacientes adolescentes. Reações locais à vacinação (eritema, edema, ou indução) ocorrem em 11-16% das pessoas de 11-18 anos de idade recebendo MCV4, e em 4-6% das pessoas da mesma idade recebendo MPSV4. As queixas mais comumente provocadas entre crianças de 2-10 anos foram dor no local da injeção e irritabilidade. Reações sistêmicas mais graves (presença de qualquer dos seguintes: febre de 39,5°C ou acima; cefaleia, fadiga, mal-estar geral, calafrios, ou artralgias requerendo repouso no leito; anorexia; episódios múltiplos de vômitos ou diarreia; erupção cutânea; ou convulsões) ocorrem em 4,3% dos que recebem MCV4 e 2,6% dos vacinados com MPSV4.

Desde a introdução de MCV4, 22 casos de síndrome de Guillain-Barré foram relatados em pessoas com idade de 11-19 anos, com início dentro de seis semanas da vacinação com MCV4. A síndrome de Guillain-Barré é uma doença rara, independentemente da etiologia; taxas de incidência esperadas para esta síndrome não são conhecidas com precisão, e os dados disponíveis não podem determinar com certeza se a MCV4 aumenta o risco de síndrome de Guillain-Barré. O CDC tem recomendado que o uso rotineiro de MCV4 continue, dada a morbidade e mortalidade conhecidas causadas pelo meningococo, e a evidência insuficiente, até o presente, para se concluir que MCV4 causa a síndrome de Guillain-Barré.

Profilaxia pós-exposição

Os contatos próximos de um paciente com doença meningocócica invasiva devem receber profilaxia antimicrobiana para prevenir a disseminação da doença. Visto que a taxa de doença entre contatos próximos é mais alta imediatamente depois da exposição, a profilaxia pós-exposição deve ser iniciada o mais cedo possível, idealmente dentro de 24 h da exposição. Contatos próximos são definidos como (1) membros do domicílio, (2) contatos de creches e (3) qualquer um exposto às secreções do paciente infectado, como por meio de beijo, ressuscitação boca a boca, ou intubação endotraqueal. Rifampicina ou ceftriaxona são usadas para quimioprofilaxia em crianças; rifampicina, ceftriaxona, ou ciprofloxacina podem ser utilizadas para adultos.

Bilukha O, Messonnier N, Fischer M: Use of meningococcal vaccines in the United States. Pediatr Infect Dis J 2007;26:371 [PMID: 17468644].

Brigham KS, Sandora TJ: Neisseria meningitidis: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. Curr Opin Pediatr 2009;21:437 [PMID: 19421058].

CDC: Prevention and control of meningococcal disease—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-7):1 [PMID: 15917737].

CDC. Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR 2009;58:1042 [PMID: 19779400]

Pace D, Pollard AJ, Messonier NE: Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. Vaccine 2009;27(Suppl 2):B30 [PMID: 19477560].

VACINAÇÃO DIFTERIA-TÉTANO-*PERTUSSIS* ACELULAR (ADOLESCENTES E ADULTOS)

A coqueluche é reconhecida crescentemente como uma doença afetando crianças mais velhas e adultos, inclusive pessoas completamente vacinadas com imunidade em declínio. Nos EUA, os aumentos mais marcantes na incidência de *pertussis* são entre adolescentes e adultos jovens, motivando o desenvolvimento de vacinas de *pertussis* para doses de reforço para esta população. A aprovação do FDA em 2005 da vacina difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa) baseou-se em resposta sorológica comparável aos antígenos *pertussis* e em um perfil de segurança similar para controlar DT. A imunização de adolescentes e adultos jovens não só tem a capacidade de proteger adolescentes da coqueluche, mas também de limitar a propagação de *pertussis* de adultos para lactentes e diminuir a endemicidade geral da coqueluche.

Vacinas disponíveis

1. DTPa (Boostrix, GlaxoSmithKline) contém toxoide diftérico, toxoide tetânico e três antígenos *pertussis* acelulares (toxina *pertussis* destoxificada [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] e pertactina) e é licenciada para uso em pessoas com idade de 10-64 anos.
2. DTPa (Adacel, Sanofi Pasteur) contém toxoide diftérico, toxoide tetânico e cinco antígenos *pertussis* acelulares (PT, FHA, pertactina e fímbrias tipos 2 e 3) e é licenciada para pessoas com idade de 11-64 anos.

Doses e esquema de administração

Os adolescentes de 11-18 anos devem receber uma dose de 0,5 mL de DTPa por via intramuscular no deltoide, em vez da vacina com toxoides diftérico e tetânico (DT) para imunização como dose de reforço. A idade preferida para imunização com DTPa é 11-12 anos. É sugerido um intervalo de pelo menos cinco anos entre a última vacina DT e a DTPa, a fim de reduzir o risco de reações locais e sistêmicas. A DTPa e a MCV4 devem ser administradas durante a mesma visita, se ambas as vacinas estiverem indicadas. Se não forem administradas ao mesmo tempo, é sugerido um intervalo mínimo de um mês entre as vacinas.

Contraindicações e precauções

As contraindicações à DTPa incluem reação alérgica grave a algum componente da vacina e encefalopatia (p. ex., coma, convulsões prolongadas) não atribuível a uma causa identificável dentro de sete dias de administração de uma vacina com componentes *pertussis*. Precauções para a administração de DTPa incluem síndrome de Guillain-Barré ocorrendo dentro de seis semanas de uma dose anterior de uma vacina contendo toxoide tetânico, transtorno neurológico progressivo, epilepsia descontrolada, ou encefalopatia progressiva até que a condição esteja estabilizada. Se houver uma história de uma reação de Arthus grave depois de uma vacina anterior contendo toxoide tetânico ou diftérico, a DTPa deve ser adiada por pelo menos 10 anos.

Efeitos adversos

Dor no sítio da injeção foi o evento adverso local relatado mais frequentemente entre adolescentes. Cefaleia e fadiga foram os eventos adversos relatados com maior frequência.

AAP, Committee on Infectious Diseases: Prevention of *pertussis* among adolescents: Recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular *pertussis* (Tdap). Pediatrics 2006;117;965 [PMID:16382131].

CDC: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Preventing tetanus, diphtheria, and *pertussis* among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular *pertussis* vaccines. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-3):1 [PMID:16557217].

Pichichero ME et al.:Combined tetanus, diphtheria, and 5-component *pertussis* vaccine for use in adolescents and adults. JAMA 2005;293:3003 [PMID:15933223].

Ward JI et al.: Efficacy of an acellular *pertussis* vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005;353:1555 [PMID: 16221778].

Yih WK et al. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular *pertussis* (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. Vaccine 2009;27:4257 [PMID: 19486957].

CDC (diphtheria-tetanus-acellular *pertussis* vaccine information): http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combo-vaccines/DTaP-Td-DT/Tdap.htm

VACINAÇÃO CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O papilomavírus humano (HPV) genital é a infecção sexualmente transmitida mais comum nos EUA. A maioria dos 6,2 milhões estimados de pessoas com infecções novas por ano não tem sintomas. Mais de 40% dos 100 tipos de HPV identificados podem infectar a área genital. Aproximadamente 70% dos cânceres do colo uterino são causados pelos tipos 16 e 18, de alto risco de câncer. Mais de 90% das verrugas genitais são causadas pelos tipos de baixo risco de câncer, 6 e 11.

Em junho de 2006, a vacina HPV tetravalente (HPV4) tipos 6, 11, 16, 18 (Gardasil, Merck) foi licenciada para uso em mulheres de 9-26 anos de idade para a prevenção do câncer de colo uterino relacionado com os tipos de HPV da vacina, de precursores do câncer cervical, precursores do câncer vaginal e vulvar e de verrugas anogenitais. A vacinação rotineira de meninas na idade de 11-12 anos é recomendada, embora a série de vacinas possa ser iniciada na idade de 9 anos. A vacinação de atualização para mulheres na idade de 13-26 anos que não foram vacinadas previamente, ou que não concluíram a série completa de vacinação, deve ser administrada, idealmente, antes que elas se tornem sexualmente ativas. Entretanto, mulheres que possam ter sido expostas ao HPV, ou que tenham um teste de Papanicolao duvidoso ou anormal, um teste de alto risco de captura híbrida II positivo, ou verrugas genitais, podem receber, e provavelmente se beneficiarão da vacina HPV tetravalente, pois a vacina protege contra múltiplos tipos de HPV. Em 2009, o FDA aprovou a HPV4 para rapazes na idade de 9-26 anos, e a vacina HPV bivalente, HPV2 (Cervarix, GlaxoSmithKline), foi aprovada para mulheres com idade de 10-24 anos.

Vacina disponível

Vacina HPV tetravalente (Gardasil, Merck), uma vacina inativada; uma dose de 0,5 mL contém 20 mcg de cada das proteínas HPV-6 e HPV-18 L1, e 40 mcg de cada das proteínas HPV-11 e HPV-16 L1. A vacina não contém timerosal nem antibióticos, mas inclui um adjuvante contendo alumínio. Vacina HPV bivalente (Cervarix, GlaxoSmithKline), uma vacina inativada, é uma dose de 0,5 mL que contém 40 mcg da proteína HPV-16 L1 e 20 mcg da proteína HPV-18 L1.

Doses e esquema de administração

A vacina HPV é administrada por via intramuscular, em três doses separadas de 0,5 mL. A segunda dose deve ser administrada um mês depois da primeira, e a terceira dose, seis meses depois da primeira. O intervalo mínimo entre a primeira e a segunda dose é de quatro semanas; o intervalo mínimo recomendado entre a segunda e a terceira doses é de 12 semanas. A vacina HPV pode ser administrada com outras vacinas. Cada vacina deve ser aplicada usando-se uma seringa separada em um sítio anatômico diferente. Se o esquema de vacinação é interrompido, a série não precisa ser reiniciada.

Contraindicações e precauções

A vacina HPV é contraindicada em pessoas com uma história de anafilaxia a algum componente da vacina. A vacina HPV não é recomendada para uso na gravidez. Ela pode ser administrada a pessoas com doenças menores agudas e a pessoas imunocomprometidas.

Efeitos adversos

Dor no local da injeção (83,9%), com edema e eritema leve a moderado, são os eventos adversos mais comuns relatados por vacinados. Febre (10,3%), náusea (4,2%) e tonturas (2,8%) foram eventos sistêmicos adversos relatados. Relatos pós-comercialização de ocorrência de síncope logo após a vacinação com HPV, podem ser subsequentes a qualquer imunização. Assim, os indivíduos vacinados devem ser observados por 15 minutos depois da vacinação.

CDC: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007;56(RR-2):1 [PMID: 17380109].

Dunne EF et al.: Genital human papillomavirus infection. Clin Infect Dis 2006;43:624 [PMID:16886157].

Jenson HB: Human papillomavirus vaccine: A paradigm shift for pediatricians. Curr Opin Pediatr 2009;21:112 [PMID: 19242247].

VACINAÇÕES PARA SITUAÇÕES ESPECIAIS

VACINAÇÃO ANTIRRÁBICA

Depois que os sintomas de infecção se desenvolvem, a raiva é quase invariavelmente fatal em seres humanos. Sabe-se apenas de seis pessoas que se recuperaram de infecção por raiva, cinco das quais ou tinham sido vacinadas antes da infecção, ou haviam recebido alguma forma de profilaxia pós-exposição. A incidência de raiva humana nos EUA é muito baixa, com menos de três casos por ano. Embora os cães representem o vetor mais importante da raiva humana em todo mundo, nos EUA, em razão da vacinação disseminada de cães e gatos, as variantes mais comuns do vírus da raiva responsáveis por raiva humana são relacionadas a morcegos. A raiva também é comum em gambás, guaxinins e raposas; é incomum em roedores.

A raiva humana é prevenível com profilaxia pós-exposição apropriada e em tempo hábil. Os cuidados pós-exposição consistem em tratamento local da ferida, imunização passiva e imunização ativa. Imediatamente depois de uma mordedura animal, todos os ferimentos devem ser irrigados e limpos agressivamente com sabão e água. Se possível, a ferida não deve ser suturada. A imunização passiva depois de exposição de alto risco consiste na injeção de globulina imune antirrábica humana (RIG) adjacente ao ferimento, como descrito adiante. A imunização ativa é obtida pela realização de um esquema de imunização com uma das duas vacinas antirrábicas licenciadas nos EUA. Visto que mordeduras de morcegos frequentemente não são reconhecidas, deve ser feita a profilaxia se um morcego for encontrado dentro de casa, mesmo que não haja história de contato, especialmente se achado no mesmo quarto com uma criança adormecida ou sozinha, ou com um indivíduo inebriado, ou incapacitado por qualquer outro motivo.

Autoridades locais de saúde pública devem ser consultadas antes que a profilaxia antirrábica pós-exposição seja iniciada, a fim de evitar vacinação desnecessária e para ajuda no manejo adequado do animal (se o apropriado é confinar ou fazer exames nele). Para facilitar a consulta, o prestador de assistência à saúde deve saber a espécie do animal, a sua disponibilidade para testes ou confinamento, a natureza do ataque (provocado ou não) e a natureza da exposição (mordedura, arranhão, lambedura, gotículas ou aerossol de saliva). A profilaxia pré-exposição é indicada para veterinários, os que manuseiam animais e quaisquer pessoas cujo trabalho ou ambiente doméstico as coloque potencialmente em contato próximo com uma espécie animal na qual a raiva é endêmica. Imunização antirrábica também deve ser considerada em crianças viajando para países onde a raiva é endêmica; isto é particularmente importante para viajantes a áreas rurais onde não haja acesso rápido à assistência médica, caso ocorra uma exposição.

Vacinas disponíveis

As vacinas antirrábicas estimulam a imunidade depois de 7-10 dias, e a imunidade persiste por dois anos ou mais pós-vacinação. Dois preparados inativados são aprovados para uso nos EUA.

1. Imovax Rabies (Sanofi Pasteur), vacina de células diploides humanas (HDCV).
2. RabAvert (Novartis), vacina de células de embrião de pinto purificadas.

Doses e esquema de administração

As duas vacinas antirrábicas disponíveis nos EUA são igualmente seguras e eficazes, tanto para profilaxia pré-exposição como pós-exposição. Para cada vacina, 1 mL é aplicado por via intramuscular no músculo deltoide (em adultos e crianças maiores), ou na face anterolateral da coxa (em lactentes e crianças menores). O volume da dose não é reduzido para crianças. A vacina não deve ser aplicada na região glútea.

A. Vacinação pré-exposição primária

A imunização antirrábica pré-exposição deve ser considerada em indivíduos com alto risco de exposição à raiva (p. ex., veterinários, manuseadores de animais, espeleologistas e pessoas se mudando para, ou viajando de forma prolongada a áreas com raiva endêmica). Três injeções intramusculares de 1 mL de qualquer das vacinas são administradas na área do músculo deltoide nos dias 0, 7 e 21 ou 28.

B. Profilaxia pós-exposição

Após uma possível exposição à raiva, as decisões quanto a se iniciar a profilaxia pós-exposição precisam ser tomadas urgentemente, em consulta com as autoridades locais de saúde pública.

1. Em indivíduos não vacinados previamente — Depois da limpeza imediata e rigorosa da ferida, um indivíduo exposto à raiva deve receber vacinação antirrábica e RIG. A vacinação é aplicada no dia da exposição e no 3º, 7º e 14º dias depois da exposição. Indivíduos imunossuprimidos devem receber cinco doses da vacina, nos dias 0, 3, 7, 14 e 28, além de fazer teste para anticorpo neutralizador do vírus da raiva durante o curso da vacinação, para avaliar a resposta imune. A RIG também deve ser dada o mais cedo possível depois da exposição, idealmente no mesmo dia, em uma dose recomendada de 20 UI/kg. Se anatomicamente possível, a dose total de RIG deve ser infiltrada dentro e em volta da ferida. Qualquer RIG restante deve ser administrada por via intramuscular em um sítio distante do local usado para a vacinação antirrábica. Se a RIG não foi administrada quando a vacinação começou, ela pode ser aplicada até sete dias depois da primeira dose da vacina. Falhas pós-exposição somente têm ocorrido quando houve algum desvio do protocolo aprovado (p. ex., não realização da limpeza do ferimento, dose menor de

RIG que a usual, não injetar RIG no local da ferida, ou vacinação na região glútea).

2. Em indivíduos previamente vacinados — A RIG não deve ser administrada, e são necessárias somente duas doses de vacina nos dias 0 e 3 após exposição.

C. Vacinação de reforço

Indivíduos previamente vacinados com exposição potencial continuada à raiva devem ter uma amostra de soro testada para anticorpo antirrábico a cada dois anos. Se o título for menor que 1:5 para neutralização do vírus, uma dose de reforço da vacina antirrábica deve ser administrada.

Efeitos adversos

As vacinas antirrábicas são relativamente livres de reações graves, e as taxas de reações adversas podem diferir entre as vacinas. Reações locais no sítio da injeção, como dor, edema, indução, ou eritema, variam em frequência de 11-89% dos vacinados. Estas são mais comuns que as reações sistêmicas leves, como cefaleia, náusea, dores musculares e tontura, que variam de 6-55% dos vacinados. Uma reação semelhante a complexos imunes ocorre em cerca de 6% das pessoas 2-21 dias depois de receber doses de reforço da vacina antirrábica.

Viajantes a países onde a raiva é endêmica podem precisar de profilaxia pós-exposição imediata e podem ter de usar as vacinas e RIG localmente disponíveis. Em muitos países em desenvolvimento, as únicas vacinas prontamente disponíveis podem ser vacinas de tecido nervoso derivadas dos cérebros de animais adultos ou de camundongos lactentes, e a RIG pode ser de origem equina. Embora reações adversas à RIG sejam incomuns e tipicamente brandas, as vacinas de tecido nervoso podem induzir reações neuroparalíticas em 1:200-1:8.000 vacinados. Este é um risco significativo, e pode justificar a vacinação pré-exposição antes da viagem a áreas onde a exposição a animais potencialmente raivosos seja provável.

Formulações de anticorpos

Nos EUA, a RIG é preparada a partir do plasma de voluntários humanos hiperimunizados com a vacina antirrábica. A dose recomendada é de 20 UI/kg de peso corporal. O conteúdo de anticorpo neutralizador da raiva é 150 UI/mL, fornecido em ampolas de 2 ou 10 mL. Ela é muito segura.

Leung AKC, Davies HD,Hon, KLE: Rabies: Epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. Adv Ther 2007;24:1340 [PMID: 18165217].

Manning SE et al.; CDC: Human rabies prevention—United States, 2008: Recommendations of the Advisory committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2008;57(RR-3):1 [PMID: 18496505].

Rupprecht CE et al.: Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-2):1 [PMID: 20300058].

CDC (rabies information page): http://www.cdc.gov/rabies/

VACINAÇÃO CONTRA FEBRE TIFOIDE

Globalmente, o ônus da febre tifoide é substancial, causando um número estimado de 22 milhões de casos da doença e 200.000 óbitos anualmente. Nos EUA, a febre tifoide é incomum, com cerca de 150-300 casos confirmados laboratorialmente a cada ano, a maioria adquiridos no exterior. Em uma revisão de casos de febre tifoide notificados ao CDC, 79% dos pacientes relataram viagem recente para fora dos EUA, somente 5% dos quais haviam recebido vacinação antitifoide.

Duas vacinas contra *Salmonella enterica typhi*, a bactéria que causa a febre tifoide, estão disponíveis nos EUA: uma vacina viva atenuada dada por via oral (Ty21A) e uma vacina inativada composta de polissacarídeo capsular purificado (ViCPS) dada por via parenteral. Ambas as vacinas protegem 50-80% dos vacinados. A vacina oral é usada mais comumente, devido à facilidade de administração. Contudo, a falta de adesão ao esquema de doses da vacina oral ocorre com frequência, e o uso correto deve ser enfatizado, ou ser usada a vacina parenteral ViCPS.

A vacinação de rotina contra febre tifoide só é recomendada para crianças que estejam viajando para áreas endêmicas da doença, ou que residem em domicílios com um portador documentado de *S. typhi.* Conquanto as recomendações do CDC enfatizem a vacinação antitifoide para viajantes de quem se espera uma exposição prolongada a alimentos e bebidas contaminadas, a vacinação também deve ser considerada para viagem de curto prazo a países de alto risco. Embora a febre tifoide ocorra em todo o mundo, as áreas de incidência mais alta incluem a Ásia Meridional e a África Meridional. Visto que as vacinas antitifoide não são totalmente protetoras, e em razão do potencial para outras doenças veiculadas por alimentos e água, os viajantes devem ser orientados quanto à necessidade de manter uma seleção cuidadosa de alimentos e bebidas, e uma higiene apropriada, durante viagens internacionais.

VACINAS DISPONÍVEIS

1. ViCPS parenteral (Typhim Vi, Sanofi Pasteur) para uso intramuscular.
2. A vacina oral viva atenuada Ty21a (Vivotif Berna Vaccine, Swiss Serum and Vaccine Institute), fornecida sob a forma de cápsulas com revestimento entérico.

Doses e esquema de administração

A ViCPS é administrada como uma dose intramuscular única (0,5 mL) no músculo deltoide, com doses de reforço necessárias a cada três anos, se a exposição for mantida. Ela é aprovada para crianças com idade de 2 anos e mais.

A dose do preparado oral é de uma cápsula a cada dois dias para um total de quatro cápsulas, tomadas uma hora antes das refeições. As cápsulas devem ser tomadas com líquidos frios e ser mantidas em refrigeração. Todas as doses devem ser administradas pelo menos uma semana antes da exposição potencial. Uma série completa de quatro cápsulas é recomendada a cada cinco anos, se a exposição continuar. Mefloquina e proguanil podem diminuir

o efeito da vacina viva, e a vacina deve ser dada pelo menos um dia ou 10 dias depois de uma dose de mefloquina ou proguanil, respectivamente. Esta vacina não é aprovada para crianças com menos de 6 anos. Como todas as vacinas vivas atenuadas, a Ty21a não deve ser dada a pacientes imunocomprometidos.

Reações adversas

Tanto a vacina oral como a parenteral são bem toleradas, e as reações adversas são incomuns e, geralmente, autolimitadas. A vacina oral pode causar uma enfermidade semelhante à gastrenterite, fadiga e mialgia, ao passo que a vacina parenteral pode causar dor local e abdominal, tonturas e prurido.

Fraser A et al.: Typhoid fever vaccines: Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. Vaccine 2007;25:7848 [PMID: 17928109].

Lynch MF et al.: Typhoid fever in the United States, 1999–2006. JAMA 2009;302:859 [PMID: 19706859].

Sur D et al.: A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. N Engl J Med 2009;361:335 [PMID: 19625715].

VACINAÇÃO CONTRA ENCEFALITE JAPONESA

O vírus da encefalite japonesa (EJ) é um flavivírus transmitido por mosquitos, que traz uma alta morbidade e mortalidade para os infectados. É endêmico em certas partes da Ásia, embora o risco seja baixo para a maioria dos viajantes àquele continente. Viagem a áreas rurais e viagem prolongada a áreas endêmicas pode aumentar o risco. Há duas vacinas seguras e efetivas, somente uma das quais é aprovada para uso em crianças. O ACIP liberou recentemente recomendações provisórias com relação à prevenção da infecção por EJ em viajantes. Os viajantes a países endêmicos de EJ devem ser orientados sobre os riscos da doença e a importância de medidas para reduzir picadas de mosquitos. A vacinação é recomendada para viajantes que planejam passar mais de um mês em áreas endêmicas, durante a estação de transmissão da EJ. A vacinação deve ser *considerada* para viajantes de curta duração a áreas endêmicas durante a estação de transmissão, se eles viajarem para fora de uma área urbana, *e* suas atividades aumentarem o risco de exposição à EJ. Ela também deve ser considerada para viajantes a uma área onde esteja ocorrendo um surto de EJ. A vacinação não é recomendada para viajantes de curta duração, cuja visita seja restrita a áreas urbanas, ou fora de uma estação bem definida de transmissão da EJ.

Vacinas disponíveis e esquema de administração

JE-VAX (Sanofi-Pasteur) é uma vacina de EJ inativada derivada de cérebro de camundongo, aprovada inicialmente nos EUA em 1992. Ela é aprovada para uso em crianças de 1 ano de idade, ou mais, e adultos. Trata-se de uma vacina sem adjuvante, mas contém timerosal como preservativo. É aplicada por via subcutânea como uma série primária de três doses, nos dias 0, 7 e 30. A JE-VAX não é mais produzida, embora o fabricante tenha reservado um estoque para ser usado apenas naqueles para os quais a vacina alternativa é contraindicada (crianças de 1-16 anos). Não se sabe por quanto tempo este suprimento de reserva vai durar.

Ixiaro (Novartis) é uma vacina de EJ inativado derivada de células Vero, licenciada em março de 2009. Ela é licenciada para pessoas com 17 anos ou mais. Contém hidróxido de alumínio como um adjuvante e não tem preservativo. Ela é aplicada por via intramuscular em uma série de duas doses, aos 0 e 28 dias.

CDC: Japanese encephalitis among three U.S. travelers returning from Asia, 2003–2008. MMWR 2009;58:737 [PMID: 19609246].

Erlanger TE et al.: Past, present, and future of Japanese encephalitis. Emerg Infect Dis 2009;15:1 [PMID: 19116041].

Fischer M, Lindsey N, Staples JE, Hills S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;12;59(RR-1):1 [PMID: 20224546].

VACINAÇÃO CONTRA TUBERCULOSE

Aproximadamente um terço da população mundial é infectado por *Mycobacterium tuberculosis*, que é a causa principal de morte em nações de baixa e média renda, causando cerca de 2 milhões de óbitos por ano. A tuberculose é relativamente incomum nos EUA, e a maioria dos casos ocorre em pessoas nascidas em outros países, ou seus contatos próximos. A vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG) consiste em *Mycobacterium bovis* atenuado. A BCG é a vacina mais largamente usada no mundo e tem sido administrada a mais de 3 bilhões de pessoas, com uma incidência baixa de eventos adversos subsequentes à imunização. Quase 80% da população mundial já foram vacinados com BCG. A vacina BCG é pouco dispendiosa, pode ser dada em qualquer tempo após o nascimento, sensibiliza o indivíduo vacinado por 5-50 anos e estimula respostas, tanto de células B quanto de células T. A BCG reduz o risco de meningite tuberculosa e de TB disseminada nas populações pediátricas em 50-100%, quando administrado no primeiro mês de vida. A eficácia contra a tuberculose pulmonar tem sido variável (0-80%), dependendo do contexto em que os estudos foram realizados e de outros fatores.

A BCG é indicado para uso nos EUA em duas circunstâncias: (1) em lactentes ou crianças maiores tuberculino-negativas residindo em domicílios com indivíduos com infecção ativa por *M. tuberculosis* resistente à isoniazida e à rifampicina, não tratados ou tratados inadequadamente, e (2) em lactentes ou crianças que vivem sob exposição constante, sem possibilidade de remoção ou acesso à profilaxia e tratamento. Não é recomendada para viagem.*

As duas vacinas BCG licenciadas atualmente nos EUA são produzidas por Organon Teknika Corporation (Tice BCG) e Sanofi Pasteur (Mycobax). Elas são administradas por via intradérmica em uma dose de 0,05 mL para recém-nascidos e 0,1 mL

* N. de T. No Brasil, a vacinação BCG faz parte do calendário de vacinações de rotina do Plano Nacional de Imunizações, sendo aplicada em duas doses: a primeira dose ao nascer, e a segunda, aos 6-10 anos de idade.

para todas as outras crianças. É aconselhado o teste tuberculínico (PPD) 2-3 meses, recomendando-se a revacinação se o resultado do PPD for negativo. Efeitos adversos ocorrem em 1-10% dos indivíduos sadios, incluindo ulceração local, aumento de gânglio linfático regional e, muito raramente, *lupus vulgaris*. A vacina é contraindicada em mulheres grávidas e em indivíduos imunocomprometidos, inclusive aqueles com infecção por HIV, porque ela causa adenite local maciça e infecção disseminada ou fatal.

Quase que invariavelmente, a BCG faz com que seus vacinados se tornem tuberculino-positivos (5-7 mm), mas a reação, com frequência, torna-se negativa depois de 3-5 anos. Assim, um teste de PPD positivo em uma criança com história de vacinação com BCG, a qual está sendo investigada para TB como contato de um caso, deve ser interpretado como indicando infecção com *M. tuberculosis*. Há vários testes de liberação de interferona úteis para o diagnóstico de infecção por *M. tuberculosis* em adultos. Estes testes podem ter utilidade no futuro para distinguir a reação ao BCG da infecção, em pacientes pediátricos. Contudo, atualmente, esta área não tem sido bem estudada em crianças.

Bergamini BM et al.: Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2009;123:e419 [PMID: 19254978].

CDC: Controlling tuberculosis in the United States of America. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-12):1 [PMID: 16267499].

CDC: Trends in tuberculosis—United States, 2008. MMWR 2009;58:249 [PMID: 19300406].

Maartens G, Wilkinson RJ: Tuberculosis. Lancet 2007;370:2030 [PMID: 17719083].

VACINAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA

A imunização contra febre amarela é indicada para crianças tão jovens como 6 meses de idade viajando para áreas endêmicas, ou para países que a requerem para entrada, mas, caso contrário, ela deve ser retardada até a idade de 9 meses ou mais.* As autoridades de saúde pública mantêm informações atualizadas sobre estes requisitos, devendo ser consultadas. A vacina contra febre amarela é uma vacina viva feita da cepa atenuada 17D do vírus da febre amarela, cultivada em embriões de pinto. Ela é contraindicada em lactentes com menos de 6 meses de idade, em pessoas com alergia anafilática a ovos e em indivíduos imunocomprometidos ou com uma história de doença do timo. Ela só pode ser administrada em serviços licenciados para vacinação contra febre amarela (geralmente departamentos de saúde pública). É administrada uma injeção subcutânea única de 0,5 mL da vacina reconstituída. Os Regulamentos Internacionais de Saúde requerem a revacinação em intervalos de 10 anos, mas a imunidade pode durar por toda vida. As reações adversas geralmente são leves, consistindo em febre baixa, cefaleia discreta e mialgia 5-10 dias depois da vacinação, ocorrendo em menos de 25% dos vacinados. O risco de doença neurotrópica associada à vacina tem sido estimado em 4-6 casos por 1 milhão de doses. Uma síndrome de reação adversa grave, a doença viscerotrópica associada à vacina, consiste em falência grave de múltiplos sistemas orgânicos e morte dentro de 1-2 semanas pós-vacinação, especialmente em adultos com mais de 60 anos. A incidência estimada desta complicação entre receptores da vacina nos EUA é de 1 caso por 200.000-300.000 doses distribuídas. Os prestadores de assistência à saúde devem ter o cuidado de só administrar a vacina contra febre amarela a pessoas realmente em risco de exposição a esta doença. Não há contraindicação à aplicação de outras vacinas de vírus vivos simultaneamente à vacina da febre amarela.

Barnett ED et al.: Yellow fever vaccines and international travelers. Expert Rev Vaccines 2008;7:579 [PMID: 18564013].

Domingo C et al.: Safety of 17D derived yellow fever vaccines. Expert Opin Drug Saf 2009;8:211 [PMID: 19309249].

Roukens AH et al.: Yellow fever vaccine: Past, present and future. Expert Opin Biol Ther 2008;8:1787 [PMID: 18847312].

PROFILAXIA PASSIVA

1. Globulina imune intramuscular e intravenosa específica

A Ig pode prevenir ou modificar a infecção com vírus da hepatite A se administrada em uma dose de 0,02 mL/kg dentro de 14 dias depois da exposição. A infecção por sarampo pode ser prevenida ou modificada em uma pessoa suscetível se a Ig é dada em uma dose de 0,25 mL/kg dentro de seis dias após a exposição. Formas especiais de Ig incluem: Ig tetânica (TIg), Ig da hepatite B (HBIg), Ig antirrábica (RIg), Ig da rubéola, Ig do CMV (IV), Ig do botulismo (IV) e Ig em investigação de varicela-zóster (VariZIg). Estas são obtidas de doadores que têm títulos conhecidamente altos de anticorpos contra o microrganismo em questão. A Ig deve ser administrada somente na maneira pela qual foi recomendada (i.e., IM deve ser dada por via intramuscular, IV por via intravenosa). A dose varia em relação à indicação clínica. As reações adversas incluem dor no local da injeção, cefaleia, calafrios, dispneia, náusea e anafilaxia, embora todas, exceto a primeira, sejam raras.

Profilaxia para prevenir o vírus sincicial respiratório (VSR), em lactentes e crianças com risco aumentado de doença grave, está disponível sob a forma globulina imune intramuscular. Palivizumabe (Synagis, MedImmune) é um anticorpo monoclonal humanizado contra VSR, que é usado para prevenir a infecção por VSR em populações de alto risco, com doses mensais durante a estação deste vírus. O palivizumabe deve ser considerado para (1) lactentes e crianças com idade inferior a 2 anos, com doença pulmonar crônica que tenha necessitando tratamento médico

* N. de T. No Brasil, a vacina contra febre amarela faz parte do calendário de vacinações de rotina do Plano Nacional de Imunizações, sendo aplicada uma dose aos 9 meses de idade, seguida por doses de reforço a cada 10 anos. Durante surtos, antecipar a idade para 6 meses. No Brasil, a vacinação está indicada para residentes ou viajantes para os Estados com recomendação de vacina: Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, DF e Minas Gerais, além de alguns municípios de: Piauí, Bahia, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Para informações sobre os municípios, consultar as unidades de Saúde deles. O Ministério da Saúde recomenda considerar a situação epidemiológica no momento da vacinação (www.saude.gov.br ou http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar-texto.cfm?idteat=21462).

(oxigênio suplementar, broncodilatador, diurético, ou terapia corticosteroide) para sua doença, dentro de seis meses antes da estação prevista do VSR; (2) lactentes nascidos entre 32 semanas e 0 dia e 34 semanas e 6 dias de gestação, ou antes, sem doença pulmonar crônica, com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: (1) frequência a creche *ou* irmãos com menos de 5 anos de idade (esta recomendação é para aqueles lactentes nascidos durante ou dentro de três meses do início da estação de VSR); (2) a profilaxia para estes lactentes deve ser suspensa quando eles alcançarem 3 meses de idade; (3) lactentes com anormalidades congênitas das vias respiratórias ou doença neuromuscular grave, até a idade de 12 meses; (4) lactentes nascidos com menos de 32 semanas de gestação; e (5) lactentes com 24 meses de idade ou menos, com miocardiopatia congênita cianótica ou acianótica hemodinamicamente significativa. Os mais prováveis de se beneficiar da profilaxia são lactentes (com < 1 ano de idade) que estejam recebendo medicamentos para controlar insuficiência cardíaca congestiva, com hipertensão pulmonar moderada a grave e miocardiopatia cianótica. Exceto como observado, para todos os grupos mencionados, a profilaxia para VSR deve ser iniciada no começo da estação de VSR e continuada até o final da estação, independentemente de doença por VSR por falha vacional primária durante aquela estação. O número máximo de doses recomendado em qualquer estação é cinco (o máximo é três doses para lactentes prematuros de 32-35 semanas sem doença pulmonar crônica).

Fumaça de tabaco ambiental não é mais considerada um fator de risco específico, ao se considerar a profilaxia para VSR. Devido à falta de dados, não há recomendações específicas para profilaxia com palivizumabe em lactentes com deficiências imunes ou fibrose cística. Entretanto, a profilaxia pode ser considerada nestes pacientes em certas circunstâncias (comprometimento imune grave, tal como síndrome de imunodeficiência combinada grave).

O palivizumabe é administrado em uma dose de 15 mg/kg, uma vez por mês, e está disponível em ampolas de 50 e 100 mg. O palivizumabe não interfere na resposta às vacinações rotineiras da infância.

2. Globulina imune intravenosa

As indicações primárias de IgIV são: para terapia de reposição em indivíduos com deficiência de anticorpos; para o tratamento de doença de Kawasaki, púrpura trombocitopênica idiopática, síndrome de Guillain-Barré e outras doenças autoimunes; e na terapia de reposição na leucemia linfocítica crônica de células B. A IgIV pode ser benéfica em algumas crianças com infecção por HIV, na síndrome de choque tóxico e na anemia causada por parvovírus B19. Ela também pode ser usada como profilaxia pós-exposição da varicela em pessoas em risco, quando a VariZig não estiver disponível.

AAP: Policy Statement—Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2009 [Epub ahead of print] [PMID: 19736258].

CDC: Respiratory syncytial virus activity—United States, July 2007–December 2008. MMWR 2008;57:1355 [PMID: 19092759].

Frogel M et al.: Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: Results from the 2000–2004 Palivizumab Outcomes Registry. Pediatr Infect Dis J 2008;27:870 [PMID: 18776822].

Hall CB et al.: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med 2009;360:588 [PMID: 19196675].

Nutrição infantil normal e seus distúrbios

10

Nancy F. Krebs, MD, MS
Laura E. Primak, RD, CNSD
Matthew Haemer, MD

NECESSIDADES NUTRICIONAIS

NUTRIÇÃO E CRESCIMENTO

As necessidades nutricionais das crianças são influenciadas por (1) taxa de crescimento, (2) composição corporal e (3) composição do processo de crescimento. Estes fatores variam com a idade e são especialmente importantes durante o início da vida pós-natal. As taxas de crescimento são mais elevadas na infância precoce do que em qualquer outro tempo, incluindo o estirão de crescimento da adolescência (Quadro 10-1). As taxas de crescimento decaem rapidamente a partir do segundo mês da vida pós-natal (proporcionalmente mais tarde na criança prematura). As necessidades nutricionais também dependem da composição corporal. No adulto, o cérebro, que responde por apenas 2% do peso corporal, contribui com 19% do gasto energético basal total. Em contrapartida, em um neonato de termo, o cérebro responde por 10% do peso corporal e por 44% das necessidades energéticas totais sob condições basais. Por isso, no recém-nascido e lactente, o gasto energético basal total e a exigência energética do cérebro são relativamente altas.

A construção de novos tecidos é um terceiro fator que influencia as exigências nutricionais. Por exemplo, o tecido adiposo responde por cerca de 40% do ganho de peso entre o nascimento e os 4 meses de idade, mas apenas por 3%, entre 24 e 36 meses. Os valores correspondentes para proteínas são 11 e 21%; para água, 45 e 68%. A alta taxa de deposição de gordura na infância inicial tem implicações não apenas para as necessidades energéticas, mas também para a composição ideal da alimentação infantil.

Devido às altas exigências nutricionais para crescimento e composição corporal, o bebê está especialmente vulnerável à desnutrição. A taxa lentificada de crescimento físico é um sinal precoce e proeminente de desnutrição no lactente jovem. As reservas limitadas de gordura do lactente muito jovem significam que as reservas energéticas são incomumente escassas. O tamanho relativamente largo e o crescimento contínuo do cérebro deixam o SNC especialmente vulnerável aos efeitos da desnutrição na vida pós-natal precoce.

ENERGIA

Os principais determinantes do gasto energético são (1) o metabolismo basal, (2) a resposta metabólica à alimentação, (3) a atividade física e (4) o crescimento. A eficiência do uso de energia pode ser um fator significante, e a termorregulação pode contribuir para o gasto energético em extremos de temperatura ambiente se o corpo não está adequadamente protegido. Como os dados adequados sobre requisitos para atividade física em lactentes e crianças não estão disponíveis e como as exigências individuais de crescimento variam, as recomendações baseiam em cálculos de consumo real em indivíduos saudáveis. As diretrizes sugeridas para o consumo energético de lactentes e crianças pequenas constam no Quadro 10-2; nesse quadro, também estão inclusos consumos energéticos calculados de lactentes em amamentação exclusiva, o que foi estudado em vários locais. A velocidade de crescimento em lactentes em amamentação durante os primeiros três meses se iguala e pode exceder àquela dos lactentes alimentados por fórmula láctea, mas, dos 6 aos 12 meses, os lactentes em amamentação tipicamente pesam menos do que os bebês alimentados por fórmulas, podendo apresentar uma diminuição da velocidade de crescimento. A OMS desenvolveu padrões de crescimento derivados de uma amostra internacional de lactentes amamentados saudáveis e crianças pequenas criadas em ambientes que não restringem o crescimento. Estas são consideradas representantes do crescimento fisiológico de lactentes e crianças pequenas. (ver também a seção Desnutrição Pediátrica).

Após os primeiros 4 anos, as exigências energéticas expressas em uma base de peso corporal declinam progressivamente. A exigência energética diária estimada é em torno de 40 kcal/kg/dia ao final da adolescência. Podem-se calcular as necessidades energéticas diárias aproximadas adicionando 100 kcal/ano à base de 1000 kcal/dia à idade de 1 ano. Apetite e crescimento são índices confiáveis de necessidades calóricas na maioria das crianças hígidas, mas o consumo também depende, até certo ponto, da densidade energética da alimentação oferecida. As exigências energéticas individuais de lactentes e crianças pequenas variam consideravelmente, sendo que a desnutrição e as doenças aumentam esta variação. As necessidades energéticas do lactente prematuro podem exceder 120 kcal/kg/dia, especialmente durante episódios de doença ou quando se deseja a recuperação do crescimento.

Quadro 10-1 Alterações da taxa de crescimento, necessidade de energia para crescimento e da composição corporal em bebês e crianças pequenas

Idade (m)	Taxa de Crescimento (g/dia)			Necessidades Energéticas para Crescimento (kcal/kg/dia)	Composição Corporal		
	Masculino	Ambos	Feminino		Água	Proteínas	Gordura
0-0,25		0[a]			75	11,5	11
0,25-1	40		35	50			
1-2	35		30	25			
2-3	28		35	16			
3-6		20		10	60	11,5	26
6-9		15					
9-12		12					
12-18		8					
18-36		6		2	61	16	21

[a]O peso ao nascer é recuperado em 10 dias. Perda de peso de mais de 10% do peso ao nascer indica desidratação ou desnutrição; isto se aplica tanto aos recém-nascidos em aleitamento materno quanto aos alimentados por fórmula.
Dados reproduzidos com permissão de Fomon, S.J. (editor): *Infant Nutrition*, 2. ed. WB Saunders, 1974.

Um método de cálculo das necessidades para pacientes desnutridos é basear os cálculos no peso corporal ideal (ou seja, percentil 50º de peso para a relação altura-idade do paciente, percentil 50º de peso por altura ou peso determinado pelo peso atual e percentil 50º do índice de massa corporal [IMC] para a idade), ao invés do peso real.

World Health Organization: Report of a Joint FAO/WHO/UNO Expert Consultation: Energy and Protein Requirements. WHO Tech Rep Ser No. 724, 1985;724.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr 2006;(Suppl) 450:76–85.

PROTEÍNAS

Apenas aminoácidos e compostos de amônia podem ser utilizados como fontes de nitrogênio nos seres humanos. Os aminoácidos são fornecidos pela digestão da proteína da dieta. O nitrogênio é absorvido no intestino sob a forma de aminoácidos e peptídeos curtos. A absorção de nitrogênio é mais eficaz em dietas sintetizadas que contêm peptídeos em adição aos aminoácidos. Algumas proteínas intactas são absorvidas na vida pós-natal precoce — um processo que pode ser importante no desenvolvimento de tolerância ou alergia proteica.

Como não há grandes reservas de proteína no corpo, um aporte dietético regular de proteína é essencial. Em lactentes e

Quadro 10-2 Recomendações para ingesta de energia e de proteína

Idade	Energia (kcal/kg/dia)			Proteína (g/kg/dia)	
	Com base em Medidas de Gasto Energético	Aporte através do Leite Humano	Recomendações para Necessidades Médias	Aporte através de Leite Humano	Recomendações para Necessidades Médias
10 d-1 m	—	105	120	2,05	2,5
1-2 m	110	110	115	1,75	2,25
2-3 m	95	105	105	1,36	2,25
3-4 m	95	75-85	95	1,20	2,0
4-6 m	95	75-85	95	1,05	1,7
6-12 m	85	70	90	—	1,5
1-2	85	—	90	—	1,2
2-3 anos	85	—	90	—	1,1
3-5 anos	—	—	90	—	1,1

Dados reproduzidos com permissão de Krebs N.F. et al.: Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. J Pediatr 1994;124:32; Garza C, Butte NF: Energy intakes of human milk-fed infants during the first year. J Pediatr 1990;117:(S)124.

crianças, o crescimento ideal depende do aporte dietético proteico adequado. Efeitos relativamente sutis da deficiência proteica são agora reconhecidos, especialmente aqueles que afetam tecidos com rápidas taxas de conversão proteica, como o sistema imune e o trato gastrintestinal (GI).

Em relação ao peso corporal, as taxas de síntese proteica e de conversão e aposição da proteína corporal são excepcionalmente altas no lactente, em especial no prematuro. Oitenta por cento das necessidades proteicas dietéticas de um lactente prematuro são usados para crescimento, comparados com apenas 20% em uma criança de 1 ano de idade. As necessidades proteicas por unidade de peso corporal declinam rapidamente durante a infância, ao passo que a velocidade de crescimento cai. As recomendações no Quadro 10-2 são derivadas principalmente do Comitê Conjunto de Especialistas da Organização para Agricultura e Alimentação, da Organização Mundial de Saúde e da Organização das Nações Unidas (OAA/OMS/ONU) e são similares às recomendações de cotas alimentares diárias (*Recommended Dietary Allowances* – RDAs).* Elas fornecem o consumo proteico sobre a quantidade provida no leite materno. A necessidade proteica requerida para alcançar a deposição proteica equivalente à taxa *in utero* em lactentes de muito baixo peso ao nascer é 3,7-4,0 g/kg/dia, concomitante ao consumo de energia adequada. As necessidades e proteicas aumentam na presença de perdas pela pele, ou intestinais, queimaduras, trauma e infecção. As necessidades também aumentam durante o crescimento que acompanha a recuperação da desnutrição (aproximadamente 0,2 g de proteína por grama de novo tecido depositado). Bebês que apresentam rápida recuperação podem requerer 1,0-2,0 g/kg/dia de proteína extra. Na idade de 1 ano, a necessidade extra de proteína pouco provavelmente supera 0,5 g/kg/dia.

A qualidade da proteína depende de sua composição de aminoácidos. Lactentes requerem 43% das proteínas sob a forma de aminoácidos essenciais, e crianças necessitam de 36%. Adultos não conseguem sintetizar oito aminoácidos essenciais: isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina; pode-se adicionar histidina a esta lista. Cisteína e tirosina são consideradas parcialmente essenciais porque suas taxas de síntese são limitadas e podem ser inadequadas em certas circunstâncias. Em lactentes, as taxas de síntese de cisteína, de tirosina e provavelmente de taurina são insuficientes para preencher as necessidades do bebê. Taurina — um aminoácido utilizado para conjugar ácidos biliares — pode também ser condicionalmente essencial na infância. A falta de um aminoácido essencial leva à perda de peso dentro de 1-2 semanas. Trigo e arroz são deficientes em lisina e legumes são deficientes em metionina. Misturas apropriadas de proteínas vegetais são, portanto, necessárias para alcançar uma alta qualidade proteica.

Já que os mecanismos para depuração do excesso de nitrogênio são eficientes, excessos proteicos moderados não são danosos e podem ajudar a assegurar um aporte adequado de certos micronutrientes. Efeitos adversos de consumo proteico excessivo podem incluir perdas aumentadas de cálcio na urina e, ao longo da vida, uma perda aumentada de massa renal. O consumo excessivo de proteínas pode também causar elevação do nitrogênio ureico sanguíneo, acidose, hiperamonemia e, no lactente prematuro, crescimento insuficiente, letargia e febre. Em um grande estudo randomizado com lactentes alimentados com fórmulas, conteúdos mais ricos em proteínas foram associados a um peso maior (mas não a maior comprimento) nos primeiros dois anos de vida.

Hay WW Jr: Strategies for feeding the preterm infant.Neonatology 2008;94(4):245–254 [PMID 18836484].

Koletzko B et al.: Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 yr: A randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2009;89:1836–1845 [PMID: 19386747].

LIPÍDEOS

As gorduras são a principal fonte energética da dieta para lactentes e correspondem a mais de 50% da energia no leite humano. Mais de 98% da gordura do leite materno é de triglicerídeos (TG), que possuem densidade energética de 9 kcal/g. As gorduras podem ser armazenada eficazmente no tecido adiposo com mínimo custo energético para manutenção desse depósito. Isto é especialmente importante no lactente. Gorduras são necessárias para a absorção de vitaminas lipossolúveis e para a mielinização do SNC. A gordura também fornece ácidos graxos essenciais (AGE) necessários para o desenvolvimento cerebral, para fosfolipídeos nas membranas celulares e para a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Os AGE são ácidos graxos poli-insaturados, ácido linoleico (18:2ω6) e ácido linolênico (18:3ω3). O ácido aracdônico (20:4ω6) é derivado do ácido linoleico da dieta e está presente primariamente nos fosfolipídeos das membranas. Derivados importantes do ácido linolênico são o ácido eicosapentaenoico (20:6ω3) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA, 22:6ω3) encontrados no leite humano e lipídeos cerebrais. A acuidade visual e possivelmente o desenvolvimento psicomotor de lactentes prematuros alimentados com fórmula láctea são melhorados com utilização de fórmulas suplementadas com DHA (22:6ω3) e AAR (20:4ω6). Os benefícios da suplementação com ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa em fórmulas para lactentes de termo saudáveis não são claros (embora sua segurança tenha sido estabelecida).

Características clínicas da deficiência de AGEs ω6 incluem distúrbio do crescimento, dermatite eritematosa e escamosa, fragilidade capilar, fragilidade aumentada de hemácias, trombocitopenia, cicatrização deficiente e suscetibilidade à infecção. As características clínicas da deficiência de ácidos graxos ω3 são menos definidas, mas dermatite e anormalidades neurológicas, incluindo visão borrada, neuropatia periférica e fraqueza, têm sido relatadas. Um alto consumo de peixe gorduroso está associado à diminuição da agregação plaquetária e da resposta inflamatória.

Cerca de 5-10% dos ácidos graxos no leite humano são poli-insaturados, com o perfil de ácidos graxos específicos refletindo o consumo dietético materno. A maioria destes é da série ω6,

* N. de R.T. As RDAs são recomendações do consumo alimentar de cada nutriente necessárias para suprir 97-98% da população saudável. Mais recentemente, essas recomendações foram revisadas, sendo definidas novas DRIs (*Dietary Reference Intalces*). Nem todas as recomendações foram modificadas das RDAs para as DRIs; assim, os profissionais de saúde devem utilizar as RDAs para os nutrientes que ainda não foram reavaliados, e as DRIs para os nutrientes atualizados por novas recomendações.

com menores quantidades de ácidos graxos ω3 de cadeia longa. Cerca de 40% dos ácidos graxos do leite materno são monoinsaturados, primariamente ácido oleico (18:1), e cerca de 10% dos ácidos graxos totais são triglicerídeos de cadeia média (TCM) (C_8 e C_{10}) com densidade calórica de 7,6 kcal/g. Em geral, a porcentagem de calorias derivada da gordura é um pouco menor em fórmulas para lactentes que no leite humano.

A AAP recomenda que lactentes recebam pelo menos 30% das calorias da gordura, com pelo menos 2,7% da gordura total de ácido linoleico e 1,75% dos ácidos graxos totais de ácido linolênico. É adequado que 40-50% das necessidades energéticas sejam fornecidas como gorduras durante pelo menos o primeiro ano de vida. Crianças acima de 2 anos devem ter sua dieta substituída de forma gradativa por uma que contenha aproximadamente 30% das calorias totais em gordura, com não mais de 10% de calorias em gorduras saturadas ou poli-insaturadas.

A betaoxidação de ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias musculares e hepáticas. A carnitina é necessária para a oxidação dos ácidos graxos, a qual deve cruzar as membranas mitocondriais sob a forma de acilcarnitina. A carnitina é sintetizada no fígado humano e nos rins a partir da lisina e da metionina. As necessidades de carnitina de lactentes são preenchidas pelo leite materno ou fórmulas infantis. No fígado, quantidades substanciais de ácidos graxos são convertidas em corpos cetônicos, que são, então, liberados na circulação como um importante combustível para o cérebro do lactente jovem.

Os TCMs são suficientemente solúveis de forma que não é necessária a formação de micelas para transporte através da mucosa intestinal. São transportados diretamente ao fígado pela circulação porta. Os TCMs são rapidamente metabolizados no fígado, submetidos à betaoxidação ou à cetogênese. Não necessitam de carnitina para entrar na mitocôndria. TCMs são úteis para pacientes com defeitos de fase luminal, defeitos absortivos e doença inflamatória intestinal crônica. Os efeitos colaterais potenciais da administração de TCMs incluem diarreia quando administrados em grande quantidade; altos níveis de ácido octanoico em pacientes com cirrose; e, se forem a única fonte de lipídeos, deficiência de AGEs.

Belkind-Gerson J et al.: Fatty acids and neurodevelopment. J Pediatri Gastroenterol Nutr 2008 Aug;47(Suppl 1):S7–9 [PMID 18667917].

CARBOIDRATOS

A densidade energética dos carboidratos é 4 kcal/g. Aproximadamente 40% do consumo calórico obtido no leite humano está na forma de lactose, ou açúcar do leite. A lactose fornece 20% da energia total do leite da vaca. O percentual de energia total sob a forma de carboidratos nas fórmulas infantis é similar àquela do leite humano.

A taxa de hidrólise da lactose em glicose e galactose pela lactase na borda intestinal em escova determina o quão rápido os carboidratos do leite são absorvidos. Os níveis de lactase são os mais altos em lactentes pequenos e declinam com a idade, dependendo de fatores genéticos. Cerca de 20% das crianças não brancas hispânicas e negras com menos de 5 anos têm deficiência de lactase. Crianças brancas tipicamente não desenvolvem sintomas de intolerância à lactose até pelo menos 4 ou 5 anos de idade, e crianças não hispânicas, asiático-americanas e negras podem desenvolver estes sintomas aos 2 ou 3 anos de idade. Crianças com intolerância à lactose têm sintomas variados segundo a atividade específica de sua lactase intestinal e a quantidade de lactose consumida. A galactose é preferencialmente convertida a glicogênio no fígado antes da conversão da glicose para subsequente oxidação. Lactentes com galactosemia — um erro inato do metabolismo causado pela deficiência de galactose-1-fosfato uridiltransferase — necessitam uma dieta sem lactose, começando no período neonatal.

Após os primeiros 2 anos de vida, 50-60% das necessidades energéticas devem ser fornecidas pelos carboidratos, com não mais de 10% de açúcares simples. Estas diretrizes nutricionais não são, infelizmente, refletidas nas dietas das crianças norte-amerianas, que tipicamente derivam 25% de seu consumo energético da sacarose e menos de 20% de carboidratos complexos.

Crianças e adolescentes na América do Norte consomem grandes quantidades de sacarose e xarope de milho rico em frutose em refrigerantes e outras bebidas açucaradas, doces, caldas e cereais matinais açucarados. Uma ingesta máxima de 10% da energia diária na sacarose tem sido recomendada pela OMS, mas têm-se relatado ingestas que tipicamente superam em muito este nível de recomendação. Uma alta taxa de ingesta desses açúcares, especialmente na forma de bebidas açucaradas, pode predispor à obesidade, e à resistência à insulina é um fator de risco maior para cáries dentárias e pode estar associada a uma dieta de baixa qualidade, incluindo alta ingesta de gordura saturada. A sacarase hidroliza a sacarose em glicose na borda em escova do intestino delgado. A frutose é absorvida mais lentamente do que a glicose, e de forma independente desta por difusão facilitada. A frutose não estimula a secreção de insulina ou aumenta a produção de leptina. Uma vez que ambas — insulina e leptina — desempenham um papel na regulação do consumo alimentar, o consumo de frutose (p. ex., sob a forma de xarope de milho rico em frutose) pode contribuir para a ingesta aumentada de energia e ganho de peso. A frutose também é facilmente convertida em triglicerídeos hepáticos, que podem ser indesejáveis em pacientes com resistência à insulina/síndrome metabólica ou risco de doença cardiovascular.

As fibras da dieta podem ser classificadas em dois grupos maiores: carboidratos não digeríveis (ligações β1-4) e não carboidratos (lignina). Fibras insolúveis (celulose, hemicelulose e lignina) aumentam o volume das fezes e o conteúdo hídrico e diminuem o tempo de trânsito intestinal. Fibras solúveis (pectinas, mucilagens, farelo de aveia) se ligam aos ácidos biliares e reduzem a absorção de lipídeos e colesterol. As pectinas também retardam o esvaziamento gástrico e a taxa de absorção de nutrientes. Poucos dados acerca das necessidades de fibras em crianças estão disponíveis. As Recomendações Nutricionais (Dietary Reference Intakes DRIs do Food and Nutrition Board) recomendam 14 g de fibras por 1000 kcal consumidas. A AAP recomenda que crianças acima de 2 anos consumam em gramas por dia uma quantidade de fibra igual a cinco mais a idade em anos. A ingesta de fibras é frequentemente baixa na América do Norte. Observou-se que crianças consomem dietas mais ricas em fibras apresentam uma densidade de nutrientes maior na dieta que crianças com ingestas pobres em fibras. Em geral, dietas ricas em fibras estão associadas a baixo risco de doenças crônicas, como obesidade, doença cardiovascular e diabete.

Heyman MB; Committee on Nutrition: Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2006 Sep;118(3):1279–1286 [PMID: 16951027].

Johnson L et al.: Energy-dense, low-fiber, high-fat dietary pattern is associated with increased fatness in childhood. Am J Clin Nutr 2008 Apr;87(4):846–857 [PMID 18400706].

Ruottinen S et al.: High sacarose intake is associated with poor quality of diet and growth between 13 months and 9 years of age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. Pediatrics 2008;121:e1676–11685 [PMID 18519471].

MACROMINERAIS

Fontes nutricionais, absorção, metabolismo e deficiência dos macrominerais estão resumidas no Quadro 10-3. Ingestas recomendadas são fornecidas no Quadro 10-4.

OLIGOELEMENTOS

Oligoelementos (ou elementos-traço) com papel reconhecido na nutrição humana são ferro, iodo, zinco, obre, selênio, manganês, molibdênio, cromo, cobalto (como componente da vitamina B12) e flúor. Informações sobre fontes de alimentos, funções e deficiências dos oligoelementos estão resumidas no Quadro 10-5. Recomendações de iodo suplementar estão listadas no Quadro 10-6. A ingesta nutricional recomendada de oligoelementos está resumida no Quadro 10-4. A deficiência de ferro é discutida no Capítulo 28.

Brown KH et al.: Dietary intervention strategies to enhance zinc nutrition: Promotion and support of breastfeeding for infants and young children. Food Nutr Bull 2009 Mar;30(Suppl 1):S144–171 [PMID 19472605].

VITAMINAS

1. Vitaminas lipossolúveis

Por serem insolúveis em água, as vitaminas lipossolúveis requerem a digestão e a absorção da gordura da dieta e um sistema carreador para transporte no sangue. Deficiências dessas vitaminas se desenvolvem mais lentamente que deficiências de vitaminas hidrossolúveis, porque o corpo acumula reservas de vitaminas lipossolúveis, mas a prematuridade e algumas condições da infância podem pôr lactentes e crianças em situação de risco (Quadro 10-7). Ingestas excessivas carregam um potencial considerável para toxicidade (Quadro 10-8). Um sumário das ingestas recomendadas para essas vitaminas se encontra no Quadro 10-9. Informações acerca de fontes nutricionais das vitaminas lipossolúveis, absorção e metabolismo, deficiência e tratamento estão resumidas nos Quadros 10-10 e 10-11. Embora as RDAs para vitamina D não tenham sido revisadas, o recente reconhecimento de baixos níveis de 25-OH-vitamina D em uma porcentagem relativamente alta da população e das variações de funções além da absorção de cálcio tem levado muitos estudiosos a recomendarem um consumo diário de pelo menos 400 UI (10 mcg)/dia para todos os lactentes, incluindo aqueles alimentados ao seio materno, iniciando logo após o nascimento.

Boy E et al.: Achievements, challenges, and promising new approaches in vitamin and mineral deficiency control.Nutr Rev 2009 May;67 (Suppl 1):S24–30 [PMID 19453674].

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–281 [PMID: 17634462].

Pettifor JM: Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34(3):537 [PMID: 16085158].

Wagner CL et al.: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142 [PMID: 18977996].

2. Vitaminas hidrossolúveis

As deficiências de vitaminas hidrossolúveis são geralmente incomuns nos EUA devido à abundante oferta alimentar e à fortificação de alimentos industrializados. Casos de deficiência (p. ex., escorbuto) em crianças com necessidades especiais têm sido relatados no contexto de dietas severamente restritas. A maioria dos pães e dos produtos de trigo é fortificada com vitaminas B, incluindo a adição mandatória de ácido fólico para produtos de grãos enriquecidos, desde janeiro de 1998. Há evidências conclusivas de que a suplementação com ácido fólico (400 mcg/dia) na dieta materna durante o período periconcepcional protege contra defeitos do tubo neural no concepto. Ingestas dietéticas de ácido fólico de alimentos naturais e produtos enriquecidos também são protetores. Os papéis biológicos das vitaminas hidrossolúveis estão listados no Quadro 10-12.

O risco de toxicidade por vitaminas hidrossolúveis não é tão grande quanto aquele associado às vitaminas lipossolúveis, porque seus excessos são excretados na urina. Contudo, deficiências dessas vitaminas se desenvolvem mais rapidamente que deficiências de vitaminas lipossolúveis em razão de seus depósitos limitados, com exceção da vitamina B12.

As principais fontes dietéticas das vitaminas hidrossolúveis estão listadas no Quadro 10-13. Detalhes adicionais a se salientar estão resumidos nos Quadros 10-4, 10-14 e 10-15.

A carnitina é sintetizada no fígado e nos rins a partir da lisina e da metionina. Em certas circunstâncias (ver Quadro 10-14), sua síntese é inadequada, e a carnitina pode ser, então, considerada uma vitamina. Um suprimento dietético de outros compostos orgânicos, como inositol, também pode ser requerido em certas circunstâncias.

ALIMENTAÇÃO DO LACTENTE

Amamentação

A amamentação fornece a nutrição ideal para o lactente normal durante os primeiros meses de vida. A OMS recomenda amamentação exclusiva aproximadamente pelos primeiros 6 meses de vida, com manutenção da amamentação associada à alimentação complementar apropriada pelos primeiros 2 anos de vida. Inúmeros fatores imunológicos no leite materno (incluindo imunoglobulina A secretora [IgA], lisozimas, lactoferrina, fator bífido e macrófagos) fornecem proteção contra infecções GI e respiratórias superiores.

Quadro 10-3 Resumo dos macrominerais

Mineral	Absorção/Metabolismo	Deficiência	
		Causas	Características Clínicas
Cálcio *Fontes dietéticas: derivados do leite, legumes, brócolis, vegetais de folhas verdes*	20-30% da dieta; 60% do leite materno. Melhorada por lactose, glicose, proteínas; prejudicada por fitatos, fibras, oxalatos, gordura não absorvida. A absorção é regulada pelo calcitriol sérico, o qual se eleva quando PTH é secretado em resposta ao baixo nível plasmático de cálcio ionizado. O PTH também promove a liberação de cálcio do osso. Excreção renal.	Pode ocorrer em lactentes prematuros sem suplementação adequada e em adolescentes lactantes com consumo limitado de cálcio ou em pacientes com esteatorreia.	Osteopenia ou osteoporose, tetania.
Fósforo *Fontes dietéticas: carnes, ovos, derivados do leite, grãos, legumes e frutas oleaginosas*; alto nível em alimentos processados e refrigerantes*	80% a partir da dieta. PTH diminui a reabsorção tubular de fósforo nos rins; a homeostase é mantida pelo trato GI e pelos rins.	Rara, mas pode ocorrer em lactentes prematuros alimentados com leite materno não fortificado (resulta em osteoporose e raquitismo, às vezes hipercalcemia). Também vista em pacientes com desntruição energético-proteica.	Fraqueza muscular, dor óssea, rabdomiólise, osteomalacia e insuficiência respiratória.
Magnésio *Fontes dietéticas: vegetais, cereais, frutas oleaginosas*	Os rins regulam a homeostase diminuindo sua excreção quando a ingesta é baixa.	Ocorre como parte da síndrome de realimentação na desnutrição energético-proteica. Doença renal, má absorção ou medicamentos expoliadores de magnésio podem levar à depleção. Podem causar hipocalcemia secundária.	Excitabilidade neuromuscular, miofasciculação, anormalidades neurológicas, alterações do ECG.
Sódio *Fontes dietéticas: alimentos processados, sal de cozinha*	Desidratações hiponatrêmica e hipernatrêmica são discutidas no Capítulo 44. Os rins são o local primário de regulação da homeostase.	Resulta de perdas excessivas associadas a diarreia ou vômitos.	Anorexia, vômitos, hipotensão e apatia mental. Desnutrição grave, estresse e hipermetabolismo podem levar ao excesso de sódio intracelular, afetando o metabolismo celular.
Cloro *Fontes dietéticas: sal de cozinha ou sal marinho, algas, vários vegetais*	A homeostase está intimamente relacionada ao sódio. Desempenha papel importante nos mecanismos fisiológicos renais e intestinais.	Pode ocorrer em bebês alimentados por dietas com pobre conteúdo de cloro, ou em crianças com fibrose cística, vômitos, diarreia, terapia diurética crônica ou síndrome de Bartter.	Associado ao retardo crescimento, especialmente cefálico; anorexia, letargia, fraqueza muscular, vômitos, desidratação, hipovolemia.
Potássio *Fontes dietéticas: frutas oleaginosas, grãos integrais, carnes, peixe, feijão, frutas e vegetais, especialmente bananas, suco de laranja.*	Os rins controlam a homeostase de potássio via sistema endócrino renina-angiotensina-aldosterona. A quantidade de potássio corporal total depende da massa corporal magra.	Ocorre na desnutrição energético-proteica (p. ex., síndrome de realimentação) e pode causar parada cardíaca e morte súbita se não tratada agressivamente. em qualquer estado catabólico. Com perda da massa corporal magra, o excesso de potássio excretado na urina. Pode também ocorrer durante acidose, por diarreia, e por uso de diuréticos. Hiperpotassemia pode resultar de insuficiência renal.	Fraqueza muscular, confusão mental, arritmias.

ECG, eletrocardiograma; GI, gastrintestinal; PTH, paratormônio
*N. de R.T. Frutas oleaginosas: castanhas, nozes, amêndoas, avelãs, entre outros.

Quadro 10-4 Resumo das recomendações diárias para ingesta de macrominerais e oligoelementos

	0-6 m	7-12 m	1-3 a	4-8 a	9-13 a	14-18 a Sexo masculino	14-18 a Sexo feminino
Cálcio (mg/dia)	210[a]	270[a]	500[a]	800[a]	1300[a]	1300[a]	1300[a]
Fósforo (mg/dia)	100[a]	275[a]	460[a]	500	1250	1250	1250
Magnésio (mg/dia)	30[a]	75[a]	80	130	240	410	360
Ferro (mg/dia)	0,27[a]	11	7	10	8	11	15
Zinco (mg/dia)	2[a]	3	3	5	8	11	9
Cobre (mcg/dia)	200[a]	220[a]	340	440	700	890	890
Selênio (mcg/dia)	15[a]	20[a]	20	30	40	55	55

[a]Ingestas Adequadas (IA). Todos os outros valores apresentam as Compensações Dietéticas Indicadas (CDIs, RDAs). IA e RDA podem ser usados como metas para ingestas individuais.

Em países em desenvolvimento, a falta de refrigeração e as fontes de água contaminada tornam a nutrição com fórmulas lácteas perigosa. Embora as fórmulas lácteas tenham melhorado progressivamente e sejam feitas para assemelhar-se ao leite materno o máximo possível, é impossível reproduzir a composição nutricional ou imune do leite humano de forma completa. Diferenças adicionais de importância fisiológica continuam a ser identificadas. Além do mais, a relação desenvolvida pela amamentação pode ser uma parte importante das interações maternas precoces com o bebê e promove uma fonte de segurança e conforto ao lactente.

A amamentação tem sido restabelecida como o modo inicial predominante de alimentação dos lactentes nos EUA. Contudo, as taxas de amamentação permanecem baixas entre inúmeras subpopulações, incluindo mães de baixa renda, de minorias e jovens. Muitas mães enfrentam obstáculos para manter a lactação, uma vez que tenham retornado ao trabalho, e as taxas de amamentação aos 6 meses estão consideravelmente menores que a meta de 50%. O uso hábil de bombas para extração do leite, particularmente elétricas, pode ajudar a manter a lactação nestas circunstâncias.

Contraindicações absolutas à amamentação são raras. Elas incluem tuberculose (na mãe) e galactosemia (no lactente). A amamentação está associada à transmissão materno-infantil do vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas o risco é influenciado pelo tempo e pelo padrão de amamentação e por fatores maternos, incluindo o estado imunológico e a presença de mastite. Evitar completamente a amamentação em mulheres infectadas por HIV é, hoje, o único mecanismo para assegurar a prevenção da transmissão materno-infantil por meio da amamentação. Recomendações atuais são de que mães infectadas por HIV em países desenvolvidos se abstenham da amamentação se alternativas seguras estiverem disponíveis. Nos países em desenvolvimento, os benefícios da amamentação, especialmente a proteção da criança contra doenças diarreicas e desnutrição, superam o risco de infecção por HIV via leite materno.* Nestas circunstâncias, a alimentação mista deve ser evitada devido ao risco aumentado de transmissão de HIV em alimentação mista.**

Em recém-nascidos com menos de 1750 g, o leite humano deve ser fortificado para aumentar seu conteúdo de proteínas, cálcio, fósforo e micronutrientes, assim como a densidade calórica. Lactentes alimentados ao seio com fibrose cística podem ser amamentados com sucesso se forem fornecidas enzimas pancreáticas exógenas. Se as taxas de crescimento normais não são alcançadas em crianças amamentadas com fibrose cística, a suplementação energética ou com macronutrientes específicos pode ser necessária. Todos os lactentes com fibrose cística devem receber suplementação das vitaminas A, D, E, K e cloreto de sódio.

Arslanoglu S et al.: Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: Does it make a difference? J Perinatol 2006 Oct;26(10):614–621 [PMID 16885989].

Buchanan AM, Cunningham CK: Advances and failures in preventing perinatal human immunodeficiency vírus infection. Clin Microbiol Rev 2009 Jul;22(3):493–507 [PMID 19597011].

Gartner LM et al.: Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 2005;115:496 [PMID: 15687461].

Manejo da amamentação ao seio

Em países desenvolvidos, profissionais de saúde desempenham atualmente um papel de grande importância no apoio e na promoção do aleitamento materno. Organizações como a AAP e a Liga "La Leche" têm desenvolvido programas para promover o aleitamento materno e prover educação para profissionais de saúde e mães.

Rotinas hospitalares pré-natais e cuidados pediátricos precoces têm uma grande influência na iniciação bem-sucedida da amamentação, ao promover educação pré-natal e pós-parto,

* N. de R.T. No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é de que as mulheres infectadas pelo HIV não devem amamentar nem doar leite. Os filhos de mães soropositivos para o HIV que necessitem do leite materno como fator de sobrevivência poderão receber leite de suas próprias mães, desde que adequadamente pasteurizado. Brasil, Ministério da Saúde. http://bvsms.saude.gov.br/bus/publicacoes/aleitamento-hiv.pdf

** N. de R.T. Um estudo observacional realizado na África sugeriu que o risco de transmissão seria maior para as crianças que recebem alimentação mista do que para aquelas amamentadas exclusivamente ao seio (coovadic HM et al. Mother to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: na intervention cahert study Lancet 2007 369 [9567]: 1107-1116).

Quadro 10-5 Resumo dos oligoelementos

Mineral	Deficiência		Tratamento
	Causas	Características Clínicas	
Zinco *Fontes dietéticas*: leite humano, carnes, crustáceos, legumes, frutas oleaginose e cereais de grãos integrais. *Funções:* componente de muitas enzimas e fatores de transcrição gênica; desempenha papel crítico no metabolismo dos ácidos nucleicos, síntese de proteínas e expressão gênica; importante para a estrutura e a função da membrana.	Dietas com baixa disponibilidade de zinco disponível (ricas em fitato), dietas sintéticas não fortificadas; doenças malabsortivas (enterite, doença celíaca, fibrose cística); perdas excessivas (diarreia crônica); erros inatos do metabolismo do zinco (acrodermatite enteropática, defeito de secreção de zinco da glândula mamária). Ingesta inadequada em lactentes em aleitamento materno após 6 meses de idade. Prematuridade e baixo peso ao nascer são fatores de risco.	Leve: deficit de crescimento, pouco apetite, deficit de imunidade. Moderado-grave: alterações de humor, irritabilidade, letargia, deficit de função imune, suscetibilidade aumentada a infecções; exantema cutâneo acro-orificial, diarreia, alopecia. Resposta à suplementação de zinco é padrão-ouro para diagnóstico da deficiência; níveis plasmáticos de zinco estão diminuídos pela resposta de fase aguda.	1,0 mg/kg/dia de zinco elemento por três meses (p. ex., 4,5 mg/kg/dia de sal de sulfato de zinco), administrado separadamente de refeições e suplementos de ferro. Com acrodermatite enteropática, 30-50 mg de Zn^{2+} por dia (ou mais) promove a remissão do quadro.
Cobre *Fontes dietéticas*: leite humano, crustáceos, legumes, frutas oleaginosas e cereais de grãos inteiros. *Funções*: componente vital de inúmeras enzimas oxidativas: citocromo C oxidase (cadeia de transporte de elétrons), superóxido dismutase citosólica e mitocondrial (defesa contra radicais livres), lisil oxidase (ligamento cruzado de elastina e colágeno), ferroxidase (oxidação da reserva de íon ferroso antes do transporte à medula óssea).	Desnutrição generalizada, NP prolongada sem suplementação de cobre, má absorção ou diarreia prolongada. Prematuridade é fator de risco.	Osteoporose, alargamento das cartilagens ostocondrais, deformação de ossos longos (metálise em cálice), fraturas espontâneas de costelas. Anemia neutropênica e hipocrômica resistente à terapia com ferro. Defeito do metabolismo de cobre (síndrome dos cabelos torcidos de Menkes a hipocupremia congênita)* resulta em doença grave do SNC. Baixos níveis plasmáticos ajudam a confirmar a deficiência; os níveis são normalmente muito baixos em bebês pequenos. Dados normais compatíveis com idade são necessários para comparação. Os níveis plasmáticos são elevados por resposta de fase aguda.	Solução de sulfato de cobre a 1% (2 mg de sal) ou 500 mcg/dia de cobre elemental para lactentes.
Selênio *Fontes dietéticas*: frutos do mar, carnes, alho (a distribuição geoquímica afeta os níveis nos alimentos) *Funções*: componente essencial da glutationa peroxidase (redução do peróxido de hidrogênio a água no citosol celular).	Ingesta dietética inadequada; pode ocorrer com NP pobre em selênio. Doença renal.	Dor e distensão musculoesquelética, macrocitose, perda da pigmentação capilar. Doença de Keshan e miocardiopatia, geralmente fatal em lactentes e crianças.	Conteúdo mínimo de selênio recomendado para fórmulas para lactentes a termo é 1,5 mcg/100 kcal e para lactentes pré-termos de 1,8 mcg/100 kcal. NP deve ser suplementada.
Iodo *Fonte dietética*: sal iodado. Funções: componente essencial dos hormônios da tireoide; regula metabolismo, crescimento e desenvolvimento neurais.	Ingesta dietética inadequada. Deficiência materna de iodo causa hipotireoidismo neonatal endêmico em 5-16% dos neonatos, que podem apresentar bócio ao nascer.	Cretinismo neurológico endêmico (retardo mental grave, acusia, diplegia espástica e estrabismo) ocorre na deficiência grave. Cretinismo mixedematoso endêmico ocorre em alguns países da África Central onde estão presentes sinais de hipotiroidismo congênito.	O uso de sal iodado é efetivo em prevenir bócio. Injeções de óleo iodado também podem ser usados na prevenção.
Flúor *Função*: incorporado à matriz de hidroxiapatita da dentina.	Ingesta inadequada (oferta de água não fluoretada).	Baixa ingesta aumenta incidência de cáries dentárias.	Ver Quadro 10-6 para diretrizes de suplementação. Consumo de flúor em excesso resulta em fluorose.

SNC, sistema nervosa central; NP, nutrição parenteral.
*N. de R.T. Ceratinização e pigmentação defeituosas dos cabelos (*pili torti*).

Quadro 10-6 Recomendações de flúor suplementar (mg/dia)

Idade	Concentração de Flúor na Água Ingerida		
	< 0,03 ppm	0,03-0,06 ppm	> 0,06 ppm
6 meses–3 anos	0,25	0	0
3-6 anos	0,5	0,25	0
6-16 anos	1	0,5	0

Reprodução autorizada do Center for Disease Control and Prevention: Recomendações para uso de flúor para prevenir e controlar cáries dentárias nos EUA. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50(RR-14):8.

contato frequente mãe-bebê após o parto, conselhos passo-a-passo acerca da técnica de amamentação, alimentação por livre demanda, alojamento conjunto, evitar suplementação com mamadeiras, acompanhamento clínico precoce pós-parto, confiança materna, suporte familiar, licença maternidade adequada e aconselhamento sobre problemas comuns, como mamilos doloridos. A amamentação é prejudicada pela separação mãe-bebê, alimentação de bebês à noite com mamadeiras no berçário, alimentação rotineira por mamadeiras, conselhos conflitantes da equipe de profissionais, posicionamento do bebê e pega incorretos, mamadas programadas, falta de apoio à mãe, acompanhamento clínico tardio, retorno precoce ao emprego e conselhos incorretos em relação a dificuldades comuns na amamentação.

Poucas mulheres são incapazes de amamentar seus filhos. Em geral, o recém-nascido deve ser se alimentado *ad libitum* a cada 2-3 h, com intervalos mais longos (4-5 h) à noite. Assim, um lactente recém-nascido é amamentado no mínimo 8-10 vezes por dia, e por isso uma oferta generosa de leite é estimulada. Esta frequência não é uma indicação de lactação inadequada. Em neonatos, uma evacuação de fezes líquidas ou semiliquidas comumente ocorre após cada mamada; mais tarde (aos 3-4 meses), pode haver um intervalo de até alguns dias entre as evacuações. A ausência de evacuações várias vezes ao dia durante as primeiras semanas de aleitamento sugere ingesta e suprimento inadequados de leite.

A extração de leite pode estar indicada se a mãe retornar ao trabalho ou se o lactente for prematuro, não conseguir sugar adequadamente ou estiver hospitalizado. Bombas elétricas para extração do leite são muito eficazes e podem ser emprestadas ou alugadas.

Quadro 10-7 Circunstâncias associadas ao risco de deficiências vitamínicas

Circunstância	Possível Deficiência
Prematuridade	Todas as vitaminas
Desnutrição energético-proteica	B_1, B_2, folato, A
Dietas sintéticas sem adequada fortificação (incluindo nutrição parenteral total)	Todas as vitaminas
Interações vitaminas-drogas	Folato, B_{12}, D, B_6
Síndromes de má absorção de gorduras	Vitaminas lipossolúveis
Amamentação	B_1[a], Folato[b], B_{12}[c], D[d], K[e]
Periconcepção	Folato
Cirurgia bariátrica (todos os tipos)	Vitaminas B

[a] Mãe alcoólatra ou desnutrida.
[b] Mãe com deficiência de folato.
[c] Mãe vegetariana ou anemia perniciosa materna.
[d] Lactente não exposto à luz do sol e reservas maternas de vitamina D abaixo do nível ideal.
[e] Estado materno carente; profilaxia neonatal omitida.

Quadro 10-8 Efeitos da toxicidade vitamínica

Piridoxina
Neuropatia sensorial em doses > 500 mg/dia

Niacina
Liberação histamínica → vasodilatação cutânea; arritmias cardíacas; icterícia colestática; distúrbio gastrintestinal; hipeuricemia; interolerância à glicose

Ácido fólico
Pode mascara deficiência de B_{12}, hipersensibilidade

Vitamina C
Diarreia; excreção aumetada de ácido oxálico; cálculos renais

Vitamina A
(> 20,000 IU/dia): Vômitos, pressão intracraniana aumentada (*pseudotumor cerebri*); irritabilidade; cefaleias; insônia; labilidade emocional; ressecamento e descamação de pele; mialgia e artralgia; dor abdominal; hepatoesplenomegalia; espessamento cortical de ossos das mãos e pés

Vitamina D
(> 50,000 IU/dia): Hipercalcemia; vômitos; constipação; nefrocalcinose

Vitamina E
(> 25-100 mg/kg/dia intravenosa): Enterocolite necrosante e hepatotoxicidade (mas provavelmente devida ao polisorbato 80 usado como solubilizante)

Vitamina K
Lipossolúvel: Muito baixa taxa de toxicidade
Hidrossolúvel, sintética: Vômitos, porfirinúria; albuminúria; anemia hemolítica; hemoglobinúria; hiperbilirrubinemia (não administrar em neonatos)

Técnicas de amamentação

O aleitamento materno pode ser iniciado após o parto assim que mãe e bebê estiverem estáveis. O posicionamento e a técnica de amamentação corretos são necessários para assegurar estimulação mamilar eficaz e esvaziamento mamário ideal com mínimo desconforto mamilar.

Se a mãe desejar amamentar sentada, o lactente deve ser elevado à altura do seio e virado completamente para a face da mãe, de forma que seus abdomes se toquem. Os braços da mãe apoiando o lactente devem estar seguros ao seu lado, alinhando a

Quadro 10-9 Resumo das recomendações diárias para ingesta de vitaminas selecionadas

	0-6 m	7-12 m	1-3 a	4-8 a	9-13 a	14-18 a Sexo masculino	14-18 a Sexo feminino
Tiamina (mg/dia)	0,2[a]	0,3[a]	0,5	0,6	0,9	1,2	1,0
Riboflavina (mg/dia)	0,3[a]	0,4[a]	0,5[a]	0,6[a]	0,9[a]	1,3[a]	1,0[a]
Piridoxina (mg/dia)	0,1[a]	0,3[a]	0,5	0,6	1,0	1,3	1,2
Niacina (mg/dia)	2[a]	4[a]	6	8	12	16	14
Ácido pantotênico (mg/dia)	1,7[a]	1,8[a]	2[a]	3[a]	4[a]	5[a]	5[a]
Biotina (mcg/dia)	5[a]	6[a]	8[a]	12[a]	20[a]	25[a]	25[a]
Ácido fólico (mcg/dia)	65[a]	80[a]	150	200	300	400	400
Cobalamina (mcg/dia)	0,4[a]	0,5[a]	0,9	1,2	1,8	2,4	2,4
Vitamina C (mg/dia)	40[a]	50[a]	15	25	45	75	65
Vitamina A (mcg/dia)	400[a]	500[a]	300	400	600	900	700
Vitamina D (UI/dia)	200[ab]	200[ab]	200[ab]	200[ab]	200[ab]	200[ab]	200[ab]
Vitamina E (mg/dia)	4[a]	5[a]	6	7	11	15	15
Vitamina K (mcg/dia)	2[a]	2,5[a]	30[a]	55[a]	60[a]	75[a]	75[a]

[a] Ingestas Adequadas (AI) (DRIs). Todos os outros valores apresentam a RDAs. AI e RDA podem ser usados como metas para ingestas individuais.
[b] A American Academy of Pediatrics em 2008 recomendou vitamina D em dose de 400 UI/dia para lactentes, crianças e adolescentes.
Dados da National Academy of Sciences, Food and Nutritional Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes, Applications in Dietary Assessment. National Academy Press, 2000:287. Disponível *on-line* em: http://www.nap.edu.

cabeça do bebê ao seio. A mãe deve segurar o seio com o 3º, 4º e 5º dedos da mão livre, com o mamilo comprimido entre os dedos polegar e indicador para deixá-lo mais protruso. A lambida e a pega inicial do lactente no mamilo ajudam a deixá-lo mais ereto. Quando o lactente abre a boca, a mãe deve rapidamente inserir o maior volume do mamilo e aréola quanto for possível.

A causa precoce mais comum de ganho de peso insuficiente em lactentes amamentados é o ingurgitamento mamário mal manejado, que rapidamente diminui o suprimento de leite. O ingurgitamento não aliviado pode resultar de intervalos longos inapropriados entre as mamadas, sucção inadequada do lactente, lactente que não demanda mamadas, mamilos doloridos, doença materna ou do bebê, amamentação por apenas um seio e dificuldades de pega. Técnica inadequada de aleitamento materno, rotinas de mamadas inapropriadas e quantidades inadequadas de líquido e outros podem ser fatores de risco. Alguns lactentes são muito sonolentos para seguir regime *ad libitum* e podem necessitar ser acordados à noite para se alimentar. A falha na lactação primária ocorre em menos de 5% das mulheres.

Uma orientação razoável acerca da duração da mamada é de 5 minutos por seio a cada mamada no primeiro dia, 10 minutos em cada lado a cada mamada no segundo dia e 10-15 minutos por lado daí em diante. Um lactente vigoroso pode obter a maior parte do leite disponível em 5-7 minutos, mas tempo de sucção adicional assegura o esvaziamento mamário, promove a produção de leite e satisfaz a urgência do lactente de sugar. O lado de início da mamada deve ser alternado. A mãe deve interromper a mamada gentilmente após amamentar inserindo seu dedo entre as gengivas do bebê.

Acompanhamento clínico

Avaliações individualizadas antes da alta hospitalar devem identificar mães e lactentes que necessitem de apoio adicional. Todos os binômios mãe-bebê requerem acompanhamento precoce. O início de secreção de leite copiosa entre o segundo e o quarto dias pós-parto é um período crítico no estabelecimento da lactação. A falha ao esvaziar os seios durante este período pode causar ingurgitamento, o que rapidamente leva à diminuição da produção de leite.

Problemas comuns

O dolorimento dos mamilos requer atenção para o apropriado posicionamento do lactente e para a correta pega. Medidas auxiliares incluem amamentar por curtos períodos, iniciar as mamadas pelo lado menos dolorido, deixar expostos ao ar os mamilos logo após amamentar e o uso de creme de lanolina. Dor mamilar e fissuras graves geralmente indicam pega incorreta do lactente. A extração com bomba pode ser necessária temporariamente.

A icterícia do aleitamento é uma icterícia fisiológica exagerada associada à ingesta insuficiente de leite materno, evacuações infrequentes e ganho de peso insatisfatório (ver Capítulo 1). Se possível, a icterícia deve ser conduzida com o aumento da frequência de mamadas e, se necessário, aumentando a sucção do lactente e extração regular de leite com uma bomba. Mamadas suplementares podem ser necessárias, mas deve-se tomar cuidado para não diminuir ainda mais a produção de leite materno.

Em uma pequena porcentagem dos lactentes amamentados, a icterícia do leite materno é causada por uma propriedade não

Quadro 10-10 Resumo das vitaminas lipossolúveis

Vitamina	Absorção/Metabolismo	Deficiência	
		Causas	Características Clínicas
Vitamina A *Fontes dietéticas*: derivados do leite, ovos, fígado, carnes, óleos de peixe. O betacaroteno precursor é abundante em vegetais amarelos e verdes. *Funções*: tem papel crítico na visão, ajudando a formar o pigmento fotossensível rodopsina; modifica a diferenciação e proliferação das células epiteliais no trato respiratório; e é necessária para síntese de glicoproteínas.	Retinol é estocado no fígado e a partir daí excretado ligado à RBP e pré-albumina. RBP pode diminuir na doença hepática ou desnutrição energético-proteica. A RBP circulante pode aumentar na falência renal.	Ocorre em bebês prematuros, em associação com NP inadequadamente suplementada; desnutrição energético-proteica (deficiência agravada por sarampo); insuficiência dietética e má absorção de gordura.	Cegueira noturna, xerose, xeroftalmia, pontos de Bitot, ceratomalácia, ulceração e perfuração da córnea, prolapso de cristalino e íris e cegueira; hiperceratose folicular; prurido; retardo do crescimento; suscetibilidade aumentada à infecção.
Vitamina K *Fontes dietéticas*: vegetais folhosos, frutas, sementes; sintetizada por bactérias intestinais. *Funções*: necessária para a manutenção dos níveis plasmáticos normais de fatores de coagulação II, VII, IX e X; essencial para manutenção de níveis normais da proteína anticoagulante C; essencial para atividade osteoblástica.	Absorvida no intestino delgado proximal em micelas com sais biliares; circula com VLDL.	Ocorre em neonatos, especialmente naqueles em aleitamento materno e que não receberam vitamina K profilática ao parto; nas síndromes de má absorção de gordura; e com uso de antibióticos não absorvidos e fármacos anticoagulantes (varfarina).	Equimoses e sangramentos no trato GI, trato geniturinário, gengiva, pulmões, articulações e cérebro.
Vitamina E *Fontes dietéticas:* óleos vegetais, cereais, laticínios, gérmen de trigo, ovos. *Funções*: o α-tocoferol tem alta atividade biológica; como varredor de radicais livres (*scarengers*), *interrompe* reações de oxidação. Localizada em locais específicas na membrana celular para proteger ácidos graxos poli-insaturados na membrana da peroxidação e para proteger grupos tióis e ácidos nucleicos; também age como estabilizador da membrana celular; pode ter função na cadeia de transporte de elétrons; pode modular a expressão cromossômica.	Emulsificada no lúmen intestinal com sais biliares; absorvida via difusão passiva; transportada por quilomícrons e VLDL.	Pode ocorrer na prematuridade, doença hepática colestásica, insuficiência pancreática, abetalipoproteinemia e síndrome do intestino curto. Erro inato isolado do metabolismo da vitamina E. Pode resultar do consumo aumentado durante estresse oxidativo.	Anemia hemolítica; distúrbio neurológico progressivo com perda dos reflexos tendinosos profundos, incoordenação, sensibilidade vibratória e proprioceptiva, nistagmo, fraqueza, escoliose e degeneração retiniana.
Vitamina D *Fontes dietéticas*: leite e fórmulas fortificadas, gema de ovo, peixes gordurosos. *Funções*: o calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D, estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfato, reabsorção renal de cálcio filtrado e mobilização de cálcio e fósforo do osso.	Normalmente obtido primariamente do colecalciferol (D_3) produzido pela radiação UV do de-hidrocolesterol na pele. Ergocalciferol (D_2) é derivado da radiação UV do ergosterol na pele. A vitamina D é transportada da pele para o fígado, ligado a uma proteína carreadora específica.	Resulta da combinação de exposição inadequada à luz solar, pigmentação escura da pele e baixo consumo dietético. Lactentes amamentados ao seio estão em risco devido ao baixo conteúdo de vitamina D no leite humano. O leite de vaca e fórmulas infantis são rotineiramente complementadas com vitamina D. Deficiência também ocorre nas síndromes de má absorção lipídica. Vitamina D hidroxilada pode diminuir por uso de fármacos estimulantes do CYP-450, doença hepática ou renal e erros inatos do metabolismo.	Osteomalacia (adultos) ou raquitismo (crianças), nos quais osteoides com calcificação reduzida se acumulam no osso. *Achados clínicos*: craniotabes, rosário raquítico, peito de pombo, pernas arqueadas, erupção tardia dos dentes e defeitos do esmalte, sulco de Harrison, escoliose, cifose, nanismo, dolorimento ósseo, fraturas, anorexia e fraqueza. *Achados radiológicos*: alargamento das metáfises (metáfises em cálice), osteopenia difusa e irregularidade metafisária (borramento).

CYP, citocromo P; GI, gastrintestinal; NP, nutrição parenteral; PTH, paratormônio; RBP — *retinol birding protein*, a proteína transportadora de retinol; UV, ultravioleta; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade.

Quadro 10-11 Avaliação e tratamento de deficiências de vitaminas lipossolúveis

Deficiência Vitamínica	Achados Laboratoriais, Diagnósticos e Tratamento
Vitamina A	*Achados Laboratoriais*: retinol sérico < 20 mcg/dL; razão molar retinol/RBP < 0,7 também é diagnóstica. *Tratamento*: Xeroftalmia requer 5.000–10.000 UI/kg/dia por cinco dias VO ou IM; na presença de má absorção lipídica, a dose-padrão é 2.500–5.000 UI. Efeitos da toxicidade estão listados no Quadro 10-8.
Vitamina K	*Achados Laboratoriais*: avaliação de níveis plasmáticos de AVKIP ou TP. *Tratamento*: Oral: 2,5-5,0 mg/dia ou IM/IV: 01-02 mg/dose em dose única.
Vitamina E	*Achados Laboratoriais*: o nível sérico normal é 3,0-15,0 mg/mL para crianças. A razão de vitamina E sérica/lipídeos séricos totais é normalmente × 0,8 mg/g. *Tratamento*: altas doses orais (em torno de 100 UI/kg/dia) corrigem a deficiência por má absorção; para abetalipoproteinemia, 100–200 UI/kg/dia são necessários.
Vitamina D	*Achados Laboratoriais*: fósforo e cálcio séricos baixos, fosfatase alcalina elevada, nível sérico de PTH elevado, baixo nível de 25-OH-colecalciferol. A AAP recomenda suplementação como segue: 400 UI/dia para todos os lactentes amamentados ao seio, iniciando nos primeiros 2 meses de vida e continuando até que o lactente esteja recebendo × 500 mL/dia de fórmula fortificada com vitamina D ou leite de vaca. *Tratamento*: 1.600–5.000 UI/dia de vitamina D3 para raquitismo. Se pouco absorvida, dar 0,05–0,2 mcg/kg/dia de calcitriol.

IM, intramuscular; IV, intravenoso; AVKIP, ausência de vitamina K induzida por proteína; VO, via oral; TP, tempo de protrombina; PTH, paratormônio; RBP, proteína transportadora de retinol.

Quadro 10-12 Resumo dos papéis biológicos das vitaminas hidrossolúveis

Vitaminas do grupo B envolvidas na produção de energia

Tiamina (B_1)
: A tiamina pirofosfato é uma coenzima na descarboxilação oxidativa (piruvato desidrogenase, α-cetoglutarato desidrogenase e transcetolase).

Riboflavina (B_2)
: Coenzima de diversas flavoproteínas (p. ex., flavina mononucleotídeo [FMN] e flavina adenina dinucleotídeo [FAD]) envolvidas nos sistemas enzimáticos oxidativo e de transferência de elétrons.

Niacina
: Coenzimas carreadoras de hidrogênio: nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD), nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADP); papel decisivo no metabolismo intermediário.

Ácido pantotênico
: Principal componente da coenzima A.

Biotina
: Componente de inúmeras enzimas carboxilase envolvidas no metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos.

Vitaminas B hematopoiéticas

Ácido Fólico
: O tetra-hidrofolato tem papel essencial nas transferências de unidades monocarbonadas. Papel essencial na síntese de purinas e piramidinas; deficiência → interrupção da divisão celular (especialmente medula óssea e intestino).

Cobalamina (B_{12})
: Metilcobalamina (citoplasma): síntese de metionina com simultânea síntese de tetra-hidrofolato (razão para anemia megaloblástica na deficiência de B_{12}).
: Adenosil cobalamina (mitocôndria): é coenzima para mutases e deidratases.

Outras vitaminas do grupo B

Piridoxina (B_6)
: Grupo prostético de transaminases etc., envolvida em interconversões de aminoácidos; síntese de prostaglandina e do grupo heme; função do sistema nervoso central; metabolismo dos carboidratos; desenvolvimento imune.

Outras vitaminas hidrossolúveis

Ácido L-Ascórbico (C)
: Potente agente redutor — provavelmente envolvido em todas as hidroxilações.
: Seus papéis incluem síntese de colágeno; fenilalanina → tirosina; triptofano → 5-hidroxitriptofano; dopamina → norepinefrina; Fe^{3+}; ácido fólico → ácido folínico; colesterol → ácidos biliares; função leucocitária; produção de interferona; síntese de carnitina. Metabolismo do cobre; reduz a vitamina E oxidada.

identificada do leite que inibe a conjugação da bilirrubina. Em casos graves, a interrupção da amamentação por 24-36 h pode ser necessária. O seio materno deve ser esvaziado com uma bomba elétrica durante este período.

Os sintomas de mastite incluem sintomas parecidos com a gripe com dor na mama, endurecimento e eritema. Uma terapia antibiótica que cubra organismos produtores da beta-lactamase deve ser administrada por 10 dias. Analgésicos podem ser necessários, mas a amamentação deve ser mantida. A extração do leite com bomba pode ser uma terapia adjuvante útil.

Newman J: Guidelines for the detection, management, and prevention of hyperbilirubinemia in term and late term infants (35 or more weeks gestation)—Summary. Paediatr Child Health 2007 May;12(5):401–418 [PMID 19030400].

Keister D et al.: Strategies for breastfeeding success. Am Fam Physician 2008 Jul 15;78(2):225–232 [PMID 18697506].

Uso materno de medicamentos

Fatores que desempenham um papel na excreção de uma substância no leite materno incluem a via de administração, a dosagem, o peso molecular, o pH e a ligação proteica. Geralmente, qualquer substância prescrita a um recém-nascido pode ser consumida pela mãe lactante sem efeitos nocivos. Poucas são absolutamente contraindicadas em lactantes; estas incluem compostos radioativos, antimetabólitos, lítio, diazepam, cloranfenicol, drogas antitireoideas e tetraciclina. Para informações atualizadas,

Quadro 10-13 Principais fontes dietéticas de vitaminas hidrossolúveis

Tiamina (B_1)
Grãos integrais e enriquecidos, carne suína magra, legumes
Riboflavina (B_2)
Laticínios, carne, frango, gérmen de trigo, vegetais folhosos
Niacina (B_3)
Carnes, frango, peixe, legumes, trigo, todos os alimentos, exceto gorduras; sintetizada no corpo a partir do triptofano
Piridoxina (B_6)
Produtos animais, vegetais, grãos integrais
Ácido Pantotênico
Onipresente
Biotina
Levedura, fígado, rins, legumes, frutas oleaginosas, gema de ovo (sintetizada pelas bactérias intestinais)
Ácido Fólico
Vegetais folhosos (facilmente destruído no cozimento), frutas, grãos integrais, gérmen de trigo, feijão, frutas aleaginosas
Cobalamina (B_{12})
Ovos, laticínios, fígado, carnes; ausente *em plantas*
Vitamina C
Frutas e vegetais
Carnitina
Carnes, laticínios; ausente *em plantas*

deve-se consultar um centro regional de informações sobre medicamentos.*

O uso materno de drogas ilícitas ou recreativas contraindica a amamentação. A expressão do leite para uma ou duas mamadas após o uso de drogas não é um meio termo aceitável. Os lactentes amamentados de mães em uso de metadona (mas não álcool ou outras drogas) como parte de um programa de tratamento não têm, geralmente, sofrido efeitos danosos quando a dose diária de metadona materna é de menos de 40 mg.

Case Western Reserve University: http://www.breastfeedingbasics.org Dr. Hale's Breastfeeding Pharmacology Page: http://neonatal.ttuhsc.edu/lact/

Composição de nutrientes

A composição de nutrientes do leite humano está resumida e comparada àquele do leite de vaca e às fórmulas lácteas na Quadro 10-16. Características de destaque incluem (1) conteúdo proteico relativamente pequeno, mas altamente biodisponível, o que é adequado para o lactente normal; (2) quantidades generosas, mas não excessivas, de ácidos graxos essenciais; (3) ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, entre os quais se acredita que o ácido docosa-hexaenoico (DHA) é especialmente importante; (4) cargas relativamente baixas de sódio e de solutos; e (5) minerais de alta biodisponibilidade em baixa concentração, o que é adequado para suprir as necessidades do lactente normal em amamentação ao seio por aproximadamente 6 meses.

* N. de R.T. No Brasil, Centro de Informações Toxicológicas (CIT).

Quadro 10-14 Causas de deficiências de vitaminas hidrossolúveis

Tiamina
Beribéri: em lactentes amamentados por mães com história de alcoolismo ou dieta inadequada; tem sido descrito como complicação de nutrição parenteral; desnutrição energético-proteica; acompanhando cirurgias bariátricas de todos os tipos — relatado em adultos e adolescentes.
Riboflavina
Desnutrição generalizada; inativação em soluções de nutrição parenteral total (NPT) expostas à luz.
Niacina
Dietas à base de milho ou painço* (ingestas ricas em leucina e pobres em triptofano); tumores carcinoides.
Piridoxina
Prematuridade (estes lactentes podem não converter piridoxina a piridoxal-5-P); síndromes de dependência de B_6; fármacos (isoniazida).
Biotina
Flora intestinal suprimida e absorção intestinal interrompida; ingesta regular de claras de ovo cruas.
Ácido Fólico
Lactentes amamentados por mães folato-deficientes; lactentes a termo alimentados com leite de vaca processado e não suplementado ou leite de cabra; *kwashiorkor*; supercozimento crônico de alimentos; má absorção de folato devido a defeito congênito; doença celíaca; fármacos (fenitoína).
Necessidades aumentadas: anemia hemolítica crônica, diarreia, neoplasias, doença cutânea extensa, cirrose, gravidez.
Cobalamina (B_{12})
Lactentes alimentados por mães com anemia perniciosa latente ou que estão em uma dieta vegana sem suplementação; ausência de proteases luminais; síndrome do intestino curto (ausência de estômago ou íleo); má absorção congênita de B_{12}.
Vitamina C
Megadoses maternas durante gravidez → deficiência em lactentes (rebote); dieta sem frutas ou vegetais; observada em crianças alimentadas por fórmulas baseadas em leite de vaca pasteurizado (história).
Carnitina
Lactentes prematuros alimentados por fórmula não suplementada ou intravenosamente; diálise; deficiências genéticas da síntese de carnitina; acidemias orgânicas; lactentes em uso de ácido valproico.

*N. de R.T. Painço, milho-miúdo ou milhete originário da África, é pouco consumido no Brasil.

Alimentação complementar

A AAP e a OMS recomendam a introdução de alimentos sólidos na dieta de lactentes saudáveis aos aproximados 6 meses de idade. A gradual introdução de uma variedade de alimentos, incluindo cereais fortificantes, frutas, vegetais e carne deve complementar a dieta com leite materno. A carne fornece uma importante fonte dietética de ferro e zinco, ambos os quais são presentes em baixos níveis no leite humano em torno dos 6 meses de idade da criança e carnes cozidas podem ser introduzidas como alimento complementar precocemente. Alimentos complementares de ingrediente único são introduzidos um de cada vez em intervalos de 3-4 dias antes que um novo alimento seja dado. Suco de frutas não é parte essencial da dieta de lactente. Sucos não devem

Quadro 10-15 Características clínicas das deficiências de vitaminas hidrossolúveis

Tiamina (B_1)
Beribéri "seco" (paralítico ou nervoso): neuropatia periférica, com deficits sensoriais, motores e hiporreflexia.
Beribéri "úmido": insuficiência cardíaca congestiva de alto débito ± sinais de beribéri seco.
Beribéri cerebral: oftalmoplegia, ataxia, confusão mental, perda de memória.

Riboflavina
Queilose; estomatite angular; glossite; dor e queimação de lábios e boca; dermatite da dobra nasolabial e de genitais; ± sinais oculares (fotofobia → visão borrada).

Niacina
Pelagra (dermatite, especialmente em áreas expostas ao sol; diarreia; demência).

Piridoxina (B_6)
Apatia; irritabilidade; crises convulsivas; anemia; queilose; glossite.

Biotina
Dermatite escamosa; alopecia; irritabilidade; letargia.

Ácido Fólico
Anemia megaloblástica; neutropenia; retardo do crescimento; maturação tardia do sistema nervoso central em lactentes; diarreia (ulcerações de mucosa); glossite; defeitos do tubo neural.

Cobalamina (B_{12})
Anemia megaloblástica; neutrófilos hipersegmentados; degeneração neurológica; parestesias, distúrbios da marcha, depressão.

Ácido Ascórbico (C)
Irritabilidade, apatia, palidez; suscetibilidade aumentada a infecções; hemorragias subcutâneas, petéquias em membranas de mucosas, em articulações e subperiesteais; dolorimento de ossos longos; rosário costocendral.

Carnitina
Triglicerídeos e ácidos graxos livres séricos aumentados; cetonas diminuídas; esteatose hepática; hipoglicemia; fraqueza muscular progressiva, miocardiopatia, hipoglicemia.

ser introduzidos até após 6 meses; devem ser apenas oferecidos em um copo; e sua quantidade deve ser limitada a 150 mL, uma xícara de chá ou um copo americano/dia. O retardo em introduzir os alimentos complementares para além de 6 meses não tem mostrado efetividade na prevenção contra doença atópica. O aleitamento materno deve continuar idealmente por no mínimo 12 meses e, após este período, pelo tempo em que for mutuamente desejado. O leite de vaca pode ser introduzido após o primeiro ano de vida.

Krebs NF, Hambidge KM: Complementary feeding: Clinically relevant factors affecting timing and composition. Am J Clin Nutr 2007 Feb;85(2):639S–645S [PMID: 17284770].

PRODUTOS DIETÉTICOS ESPECIAIS PARA CRIANÇAS

Fórmulas de proteína da soja

Historicamente, uma razão comum para o uso de fórmulas de proteína de soja foi a intolerância transitória à lactose após gastrenterite aguda. Fórmulas com base em proteína do leite de vaca sem lactose também estão disponíveis. Essas fórmulas são também úteis para crianças com galactosemia e com deficiência hereditária de lactase e elas fornecem uma opção quando é preferida uma dieta vegetariana. Fórmulas de proteína de soja são comumente usadas em casos de suspeita de intolerância à proteína do leite da vaca. Embora lactentes com intolerância verdadeira à proteína do leite da vaca também sejam intolerantes à proteína da soja, aqueles com alergia mediada por IgE documentada à proteína do leite da vaca comumente toleram bem as fórmulas à base de soja.

Fórmulas semielementares e elementares

Fórmulas semielementares incluem fórmulas com proteína hidrolisada. A maior fonte de nitrogênio da maioria destes produtos é a caseína hidrolisada, suplementada com aminoácidos seletivos, mas hidrolisados parciais do soro do leite estão disponíveis. Estas fórmulas contêm uma abundância de ácidos graxos essenciais de óleo vegetal; certas variedades também fornecem quantidades substanciais de TCM.

Fórmulas semielementares e elementares têm valor inestimável para lactentes com uma grande variedade de síndromes de má absorção. Também são eficazes em lactentes que não toleram leite de vaca e proteína da soja. Estudos controlados sugerem que para lactentes com história familiar de doença atópica, fórmulas de hidrolisados parciais podem retardar ou prevenir o surgimento de doença atópica. Para informações sobre produtos específicos, consulte textos de referência padrão em pediatria, fabricantes de fórmulas ou um especialista em nutrição pediátrica.

Bhatia J et al.: Use of soy protein-based formulas in infant feeding. Pediatrics 2008;121:1062 [PMID: 18450914].

Greer FR et al.: Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121:183 [PMID: 18166574].

Aditivos do leite (fortificantes)

Ocasionalmente, pode ser necessário aumentar a densidade calórica da alimentação de um lactente para fornecer mais calorias ou restringir a ingesta hídrica. Fórmulas de concentração de 24-26 kcal/37,5 mL são geralmente bem toleradas, fornecem uma carga de soluto renal aceitável e aumentam a densidade de todos os nutrientes. Além disso, aditivos de macronutrientes individuais (Quadro 10-16) são, em geral, empregados para alcançar uma densidade calórica desejada (cerca de 30 kcal/37,5 mL) com base nas necessidades do lactente e condição(ões) subjacentes. Um especialista em nutrição pediátrica pode ser útil para calcular fórmulas alimentares caloricamente densas para lactentes. A densidade calórica do leite materno pode ser incrementada pela adição de pós de fórmula infantil ou qualquer um dos aditivos usados nas fórmulas infantis. Fortificantes do leite materno são geralmente usados apenas para lactentes prematuros em razão de sua composição especializada de nutrientes.

Quadro 10-16 Composição do leite humano e do leite de vaca e de fórmulas lácteas típicas (por 100 kcal)

Nutriente (unidade)	Nível Mínimo Recomendado[a]	Leite Humano Maduro	Fórmula Comercial Típica	Leite de Vaca (média)
Proteína (g)	1,8[b]	1,3-1,6	2,3	5,1
Gorduras (g)	3,3[c]	5	5,3	5,7
Carboidrato (g)	—	10,3	10,8	7,3
Ácido linoleico (mg)	300	560	2300	125
Vitamina A (UI)	250	250	300	216
Vitamina D (UI)	40	3	63	3
Vitamina E (UI)	0,7/g de ácido linoleico	0,3	2	0,1
Vitamina K (mcg)	4	2	9	5
Vitamina C (mg)	8	7,8	8,1	2,3
Tiamina (mcg)	40	25	80	59
Riboflavina (mcg)	60	60	100	252
Niacina (mcg)	250	250	1200	131
Vitamina B_6 (mcg)	15 mcg de proteínas	15	63	66
Ácido fólico (mcg)	4	4	10	8
Ácido pantotênico (mcg)	300	300	450	489
Vitamina B_{12} (mcg)	0,15	0,15	0,25	0,56
Biotina (mcg)	1,5	1	2,5	3,1
Inositol (mg)	4	20	5,5	20
Colina (mg)	7	13	10	23
Cálcio (mg)	5	50	75	186
Fósforo (mg)	25	25	65	145
Magnésio (mg)	6	6	8	20
Ferro (mg)	1	0,1	1,5	0,08
Iodo (mg)	5	4-9	10	7
Cobre (mg)	60	25-60	80	20
Zinco (mg)	0,5	0,1-0,5	0,65	0,6
Manganês (mcg)	5	1,5	5-160	3
Sódio (mEq)	0,9	1	1,7	3,3
Potássio (mEq)	2,1	2,1	2,7	6
Cloro (mEq)	1,6	1,6	2,3	4,6
Osmolaridade (mOsm)	—	11,3	16-18,4	40

[a] Comitê de Nutrição, American Academy of Pediatrics.
[b] Proteína de qualidade nutricional equivalente à caseína.
[c] Inclui 300 mg de ácidos graxos essenciais.

Fórmulas especiais

Fórmulas especiais são aquelas nas quais um componente, frequentemente um aminoácido, tem sua concentração reduzida ou é retirado para o manejo dietético de uma doença específica inata do metabolismo. Estão incluídas neste conceito fórmulas desenhadas para o manejo de condições patológicas específicas, como insuficiência hepática, insuficiência pulmonar com retenção crônica de dióxido de carbono e insuficiência renal. Estas fórmulas específicas para determinadas condições patológicas foram formuladas primariamente para adultos muito doentes e são ainda usadas com moderação

Quadro 10-17 Aditivos comuns de fórmulas infantis

Aditivo	Kcal/g	Kcal/colher	Kcal/mL	Comentários
Cereal de arroz seco	3,75	15	—	Espessante para leite artificial, mas não para o leite materno
Policose (Abbott Nutrition)	3,8	23	2	Polímeros de glicose
Óleo de TCM (Mead Johnson)	8,3	116	7,7	Não é fonte de ácidos graxos essenciais
Microlipídeo (Mead Johnson)	9	68,5	4,5	Emulsão de óleo de cártamo com 0,4 g de ácido linoleico/mL
Óleo vegetal	9	124	8,3	Não mistura bem
Benefiber (Novartis)	3,6	16,7 (4 g de proteína)	—	Proteína do trigo
Duocal (SHS)	4,9	42	—	Mistura sem proteína de amido de milho hidrolisado (60% kcal) e gordura (35% TCM)

TCM, triglicerídeo de cadeia média.

naquelas populações; assim, seu uso em pediatria só deve ser iniciado se houver indicação clara e com cautela. Informações completas acerca da composição dessas fórmulas especiais, das fórmulas infantis-padrão, fórmulas específicas para doenças metabólicas e das fórmulas infantis para prematuros podem ser encontradas em textos de referência-padrão e na literatura produzida pelos fabricantes.

NUTRIÇÃO DA CRIANÇA MAIOR

Devido à associação entre dieta e desenvolvimento de doenças crônicas, como diabete, obesidade e doença cardiovascular, aprender um hábito alimentar saudável em idade jovem é uma importante medida preventiva.

Características de destaque da dieta das crianças acima de 2 anos de idade incluem as seguintes:

1. Consumo de três refeições regulares por dia e dois ou três lanches saudáveis de acordo com apetite, atividade e necessidades de crescimento.
2. Inclusão de uma variedade de alimentos. A dieta deve ser nutritivamente completa e promover crescimento e atividade ideais.
3. Gorduras devem compreender menos de 35% das calorias totais (restrição lipídica grave pode resultar em deficiência energética e crescimento insuficiente). Gorduras saturadas devem fornecem menos de 10% das calorias totais. Gorduras monoinsaturadas devem prover 10% ou mais da ingesta calórica. Ácidos graxos trans, encontrados na margarina e na gordura e em muitos produtos processados, devem prover menos de 1% das calorias totais.
4. Ingesta de colesterol em menos de 100 mg/1.000 kcal/dia, até o máximo de 300 mg/dia.
5. Carboidratos devem prover 45-65% da ingesta calórica diária, com não mais de 10% sob a forma de açúcares simples. É recomendada uma dieta baseada em grãos integrais e rica em fibras.
6. Limitação de comportamento sedentário, de se alimentar enquanto assiste à televisão e do consumo de refrigerantes e de outras bebidas adocicadas.
7. Limitação da ingesta de sódio, escolhendo-se alimentos frescos, ao invés de processados, e limitando-se a adição de sal à dieta.
8. O consumo de carnes magras, aves e peixes deve ser encorajado. Leite desnatado ou com baixo teor de gordura e óleos vegetais (especialmente óleo de canola ou de oliva) devem ser utilizados. Pães e cereais de grãos integrais e quantidades abundantes de frutas e vegetais são recomendados. O consumo de alimentos processados, sucos industrializados, refrigerantes, sobremesas e doces deve ser limitado. A AAP aprovou o uso de leite com baixo teor de gordura em crianças acima de 12 meses de idade.

O aconselhamento de estilo de vida para crianças deve também incluir a manutenção de IMC desejável; atividade física regular, limitando comportamentos sedentários; evitar o fumo; e a triagem para hipertensão. As populações-alvo ideais para a triagem do colesterol são um tanto controversas. Recomendações atuais são a triagem rotineira daquelas crianças portadoras de diabete, tabagistas, apresentam sobrepeso ou obesidade ou têm história familiar positiva de doença cardiovascular prematura. Se o resultado de colesterol total (em momento aleatório, sem jejum) for alterado (≥ 200 mg/dL), deve-se obter análise de lipoproteínas em jejum.

Daniels SR et al.: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics 2008;122:198–208 [PMID: 18596007].

Lee JM et al.: Poor performance of body mass index as a marker for hypercholesterolemia in children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:716 [PMID: 19652103].

DESNUTRIÇÃO PEDIÁTRICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Baixo ganho de peso ou perda de peso.
- Perda da gordura subcutânea, perda de peso ajuda ou deficit de peso para a altura (*washing*).
- Muito comumente relacionada à ingesta calórica inadequada.
- Frequentemente associada em lactentes com níveis baixos ou marginais de ferro e zinco.

Considerações gerais

A desnutrição pediátrica tem, em geral, uma origem multifatorial, e um tratamento de sucesso depende de acurada identificação e condução destes fatores. Os termos falha de crescimento "orgânico" e "não orgânico", embora ainda usados por muitos profissionais médicos, não são úteis, porque qualquer doença sistêmica ou condição crônica pode causar distúrbios de crescimento e ainda podem também ser superpostas a problemas psicossociais.

Achados clínicos

A. Definições

Retardo do crescimento é um termo utilizado para descrever o crescimento insuficiente em lactentes e crianças pequenas cuja curva de peso caiu em dois percentis maiores de uma taxa de crescimento previamente estabelecida, ou cuja curva de peso para altura caiu abaixo do percentil 5º (ver Capítulo 8). Os gráficos de crescimento da OMS (http://www.who.int/childgrowth/en/) devem ser usados para avaliar o crescimento de lactentes amamentados ao seio, uma vez que estes quadros refletem a menor velocidade de ganho de peso para lactentes amamentados ao seio, hígidos e sem suplementação com fórmulas. Diferenças no ganho de peso são particularmente notáveis após 6 meses de vida, e uma curva mais lenta de peso para idade nas referências de crescimento do CDC não deve ser necessariamente interpretada como refletindo desnutrição. A perda aguda de peso, ou a falha de ganho de peso na taxa esperada, produz uma condição de deficit de peso para altura conhecida como *wasting*. A redução na curva de altura por idade, como é visto em quadros de desnutrição crônicos, é chamado *stunting*.

O padrão típico para desnutrição pediátrica leve é redução do peso, com estatura e perímetro cefálico normais. Na desnutrição crônica, a curva de crescimento linear se lentificará em relação ao padrão para a idade, embora este também deva levar em conta etiologias não nutricionais. Deprivação calórica significativa produz desnutrição grave, chamada *marasmo*. Deprivação proteica significativa em face da ingesta energética adequada clínicas, provavelmente com estímulos nocivos adicionais como infecção, pode produzir estado de desnutrição edematosa chamada *kwashiorkor*.

B. Fatores de risco

Uma discussão das condições clínicas múltiplas que podem causar desnutrição pediátrica está além do alcance deste capítulo. Contudo, a causa mais comum é a ingesta dietética inadequada. Em lactentes pequenos amamentados ao seio ou alimentados na mamadeira, uma sucção fraca ou descoordenada pode ser o fator causal; deve-se avaliar doença cardíaca congênita, problemas respiratórios (p. ex., laringomalácia) e outros problemas físicos que possam interferir na alimentação normal. Misturas de fórmula inapropriadas ou crenças dietéticas familiares podem levar a ingestas dietéticas hipocalóricas ou desbalanceadas. Dietas restritas por suspeição de alergias ou intolerâncias alimentares podem resultar em ingesta inadequada de calorias, proteínas ou micronutrientes específicos. Ferro e zinco são micronutrientes que apresentam níveis marginais na maioria dos lactentes maiores e das crianças pequenas desnutridas. Há deficiências em lactentes maiores amamentados ao seio cujas dietas são pobres em carnes, e em crianças que não estão em uso de fórmulas fortificadas e também não consomem boas fontes dietéticas. Casos de desnutrição grave e *kwashiorkor* têm ocorrido em lactentes de pais bem intencionados que utilizam "alimentos saudáveis" alternativos ao leite (como leite de arroz ou leite de soja não fortificado) em substituição às fórmulas lácteas infantis.

C. Avaliação

1. Mensuração do peso para idade; comprimento/estatura para idade; circunferência occipitofrontal (COF) para idade (para < 2 anos de idade), peso para comprimento; e cálculo da porcentagem do peso corporal ideal (peso atual/peso médio [do percentil 50º] para estatura atual). Avaliar a presença de cruzamento descendente de percentis de crescimento (desnutrição aguda) e de deficit estatural linear (desnutrição crônica).
2. A anamnese deve incluir detalhes da ingesta dietética e dos padrões alimentares (incluindo ingestas restritivas, padrão alimentar com vários lanches entre as refeições ("beliscador"), alimentos inapropriados para a idade e para a fase do desenvolvimento, uso excessivo de sucos, bebidas açucaradas e adocicadas ou consumo hídrico); história patológica pregressa, incluindo história de nascimento e desenvolvimento; história familiar; história social e revisão de sistemas.
3. O exame físico deve incluir exame cuidadoso da pele (para exantema), boca, olhos, unhas e cabelo para sinais de deficiências de micronutrientes e proteínas, assim como função neurológica anormal (p. ex., perda de reflexos tendinosos profundos, força e tônus anormais).
4. Estudos laboratoriais têm geralmente baixo rendimento no diagnóstico de falência de crescimento na falta de outros achados e devem ser reservados para casos moderadamente graves de desnutrição. Nestes casos, o risco e a suspeição de deficiências de nutrientes e de patologia sistêmica devem guiar estudos seriados. Achados laboratoriais típicos para triagem incluem perfil bioquímico; hemograma; e dosagem de ferro, incluindo ferritina. Testes de função tireoidiana estão indicados se houver falência de crescimento linear.

Sorologia para doença celíaca pode também ser necessária nas crianças pequenas. Diretrizes para triagem de erros inatos do metabolismo foram recentemente publicados.

5. Alguns lactentes são naturalmente pequenos e com valores de percentil de peso para idade abaixo do percentil 5% com estatura e perímetro cefálico em percentis maiores. Tais crianças são comumente chamadas de "constitucionalmente pequenas", uma vez que sua magreza estava presente ao nascimento, não há evidência de restrição de crescimento intrauterino, suas mães têm baixa estatura e são geralmente magras, e o padrão de crescimento familiar é similar. Mães de tais crianças normalmente baixas não devem ser desencorajadas a amamentarem e não devem ser aconselhadas a adicionar prematuramente suplementos alimentares. A *investigação* para retardo de crescimento não está indicada nestes lactentes e avaliações ou encaminhamentos por retardo do crescimento ou abuso infantil por alimentação insuficiente não são justificados.

Durante a reabilitação nutricional de lactentes/crianças com desnutrição grave, pode ocorrer a síndrome de realimentação. É aconselhável monitorar hipofosfatemia, hipopotassemia, hipomagnesemia e hiperglicemia, e a ingesta calórica deve ser lentamente aumentada para evitar instabilidade metabólica.

Tratamento

A má alimentação é comumente um comportamento aprendido. As famílias devem ser aconselhadas quanto às escolhas de alimentos que são apropriados para a idade e para o nível de desenvolvimento da criança. O aumento da densidade calórica dos alimentos está associado à ingesta calórica diária crescente e ao ganho de peso aumentado, mas tal ganho de peso em geral se deve ao ganho de gordura, a menos que os suplementos calóricos incluam quantidades significativas de proteínas. Deficiências de micronutrientes devem ser corrigidas. Para a reposição de ferro, pode-se iniciar 2-4 mg/kg/dia, divididos duas vezes ao dia. Para o zinco, 1 mg/kg/dia por 1-2 meses, administrado várias horas longe da suplementação de ferro, é comumente adequado. As crianças devem ter horários de refeições estruturados (p. ex., três refeições e dois a três lanches por dia), idealmente no mesmo horário em que outros membros da família se alimentam. Consultas com nutricionista pediátrico podem ser úteis para educar as famílias. A alimentação inadequada pode estar relacionada à disfunção familiar. Crianças cujos ambientes domésticos são caóticos e crianças que são maltratadas, negligenciadas ou expostas a doenças mentais descompensadas podem ser descritas como "crianças que não se alimentam bem" e podem, apresentar ganho insuficiente de peso. A avaliação cuidadosa do ambiente social de tais crianças é crítica e opções disponíveis podem incluir serviços de apoio, visitas de acompanhamento médico frequentes, aconselhamento familiar e até lares adotivos, e o genitor recebe tratamento.

Block RW, Krebs NF: Failure to thrive as a manifestation of child neglect. Pediatrics 2005;116:1234 [PMID: 16264015].

Ficicioglu C, Haack K: Failure to thrive: When to suspect inborn errors of metabolism. Pediatrics 2009;124:972–979

SOBREPESO/OBESIDADE PEDIÁTRICOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Taxa excessiva de ganho de peso; mudança ascendente nos percentis de IMC.
- IMC por idade entre percentis 85º e 95º indica sobrepeso.
- IMC por idade > percentil 95º indica obesidade e está associado a risco aumentado de complicações secundárias.
- IMC por idade > percentil 99º indica obesidade grave e um risco maior de complicações.

Considerações gerais

A prevalência da obesidade na infância e na adolescência tem aumentado rapidamente nos EUA e em muitas outras partes do mundo. Hoje, nos EUA, aproximadamente 17% das crianças entre 6-19 anos estão obesas, com taxas ainda mais altas entre as subpopulações de crianças minoritárias e economicamente desfavorecidas. A prevalência crescente da obesidade na infância está relacionada a uma complexa combinação de fatores socioeconômicos, genéticos e biológicos.

A obesidade infantil está associada a importantes comorbidades que, se não tratadas, provavelmente persistirão na vida adulta. Estima-se que a probabilidade de a obesidade persistir até a vida adulta aumenta 20%, aos 4 anos, para 80%, na adolescência. A obesidade está associada a anormalidades endócrinas e cardiovasculares (como dislipidemia, resistência à insulina e diabete tipo 2), problemas ortopédicos, complicações pulmonares (como apneia obstrutiva do sono) e problemas de saúde mental (Quadro 10-18).

Krebs NF et al.: Assessment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics 2007;120(Suppl 4):S193–228 [PMID 18055652].

Achados clínicos

A. Definições

O IMC é a medida-padrão para obesidade em adultos e crianças. O IMC está relacionado a medidas mais acuradas de gordura corporal e é calculado com informações prontamente disponíveis: peso e altura (kg/m²). Uma rotina de interpretação de gráficos adequados de IMC por idade e sexo (http://www.cdc.gov/growthcharts) pode identificar aqueles com excesso de peso. Definições foram delineadas em 2007 por um comitê de especialistas (www.ama-assn.org/ped_obesity_recs.pdf). IMC entre os percentis 85-95º para idade e sexo identifica aquelas que estão em sobrepeso. Obeso é definido como aquele com IMC em ou acima de 95% e está associado a risco aumentado de complicações secundárias. A obesidade grave é caracterizada pelo IMC por idade e sexo, ou acima do percentil 99º. Uma mudança ascendente nos percentis de IMC em qualquer faixa deve desencadear uma avaliação e um possível

Quadro 10-18 Complicações selecionadas da obesidade infantil

Sistema	Condição	Nota	Revisão de Sistemas
Pulmonar	Apneia obstrutiva do sono	13-33% dos jovens obesos	Ronco, apneia, sono inadequado, enurese noturna, cefaleia matinal, fadiga, desempenho escolar insuficiente
	Síndrome da obesidade-hipoventilação	Obesidade grave, doença pulmonar restritiva, pode levar à insuficiência cardíaca direita	Dispneia, edema, sonolência
Cardiovascular	Hipertensão	Percentil > 95º para sexo, idade e altura em três ocasiões, de acordo com as tabelas do NHLBI	
	Anormalidades dos lipídeos	Colesterol total 170-199 *limítrese*, alto se > 200 Lipoproteína de baixa densidade (LDL) 110-129 limítrese, alto se > 130	
		Triglicerídeos (TG) > 150	Avaliação de pancreatite se TG > 400, náuseas, vômitos, dor abdominal
GI	Esteatose hepática não alcoólica (EHNH) ou doença hepática gordurosa não alcoólica (NATLD)	10-25% dos jovens obesos; alanina aminotransferase (ALT); elevada excluir outras doenças hepáticas; esteatoepatite pode progredir à fibrose, cirrose	Dor abdominal: vaga, recorrente, comumente assintomática
	Doença do refluxo gastresofágico (DRGE)	Pressão abdominal aumentada	Dor abdominal de queimação
	Cálculo biliar	Associada à rápida perda de peso	Dor abdominal: superior direita ou epigástrica
	Constipação	Associada a inatividade intestinal, com ou sem encoprese	Dor abdominal: distensão, evacuações infrequentes e difíceis, escape fecal/incontinência
Endócrino	Prejuízo do metabolismo da glicose	Glicose de jejum elevada = 100-125 Intolerância à glicose = TOTG 2h de 140-199	*Acantose nigricans*
	Diabete tipo 2 (DMII)	Glicose de jejum > 126, TOTG 2h pós-prandial > 200	Poliúria e polidipsia, perda de peso não intencional
	Síndrome dos ovários policísticos (SOP)	Dois dos três seguintes: 1. Hiperandrogenismo 2. Oligomenorreia 3. Ovários policísticos; resistência à insulina; risco de infertilidade e câncer endometrial	Oligomenorreia (< 9 meses/ano), hiperandrogenismo: hirsutismo, acne
	Hipotireoidismo	Associado a crescimento linear insuficiente	Assintomático, exceto se descompensado: retardo do crescimento linear, intolerância ao frio, declínio do desempenho escolar, fácies, cabelo fino
Neurológico/ oftalmológico	*Pseudotumor cerebri*	Papiledema, possível perda de visão, consultar neuro/oftalmologista	Cefaleias (graves, recorrentes), frequentemente piores pela manhã
Ortopédico	Doença de Blount	Lesão por esforço da placa de crescimento tibial medial, geralmente indolor	Pernas arqueadas, ± dor no joelho
	Descolamento da epífise femoral capital (epifisiólise proximal do fêmur)	Mais provavelmente progrede para doença bilateral em obesos	Dor no quadril, virilha ou joelho; claudicação com membro inferior mantido em rotação externa
Dermatológico	*Acantose nigricans*	Efeito secundário à hiperinsulinemia	Escurecimento de pele na nuca, axilas, virilha, ± máculas de pele
	Intertrigo/furunculose/ paniculite	Examinar dobras de pele, tecido subcutâneo; bactéria e/ou fungo	Exantema/infecção em dobras de pele, pápulas inflamatórias
	Hidradenite supurativa	Cistos supurados em axilas ou virilha	*Exantema*/infecção em dobras de pele, glândulas obstruídas, quadro clínico recorrente e de difícil remissão
Psiquiátrico	Depressão/ansiedade	Pode levar à piora da obesidade se não tratada	História psicossocial completa, incluindo humor, desempenho escolar, relacionamentos com pares e familiares
	Transtorno alimentar	Avaliação para comportamentos de compulsão e purgação	
	História de abuso	Aumenta risco para obesidade grave	

TOTG, teste oral de tolerância à glicose; NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute.

tratamento. Um aumento anual de mais de 2 kg/m² é quase sempre um indicador de rápido aumento na gordura corporal. Para crianças menores de 2 anos, peso para estatura acima do percentil 95º indica sobrepeso e a necessidade de avaliação adicional, especialmente acerca de ingesta energética e comportamentos alimentares.

B. Fatores de risco

Há múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade, refletindo as relações complexas entre fatores genéticos e ambientais. A história familiar é um forte fator de risco. Se um dos pais é obeso, risco relativo é aproximadamente três vezes maior para obesidade infantil, mas se ambos os pais são obesos, o risco relativo aumenta para mais de 10 comparada às crianças sem pais obesos.

Fatores de risco no ambiente domiciliar oferecem alvos para intervenções. O consumo de bebidas açucaradas, porções grandes, alimentos preparados fora de casa, assistir à televisão, jogar videogame e falta de exercícios estão todos associados ao risco de excessivo ganho de peso.

C. Avaliação

O reconhecimento precoce de rápido ganho de peso ou de comportamentos de alto risco é essencial. Orientação ou intervenção realizadas antes que o ganho de peso se torne grave tem maiores chances de sucesso do que intervenções tardias. A avaliação de rotina nas consultas de puericultura deve incluir:

1. Mensuração de peso e altura, cálculo de IMC e interpretação de todos os três parâmetros com a utilização de cursos apropriados para idade e sexo (http://www.cdc.gov/growthcharts). Avaliar possível cruzamento ascendente de intervalos de percentis de IMC.
2. Anamnese com destaque para padrões de dieta e de exercícios (Quadro 10-19; história familiar e revisão de sistemas. O exame físico deve incluir mensuração cuidadosa da pressão arterial, distribuição da adiposidade (central ou generalizada); marcadores de comorbidades, como *acantose nigricans*, hirsutismo, hepatomegalia, anormalidades ortopédicas; e estigmas físicos de síndromes genéticas (p. ex., síndrome de Prader-Willi).
3. Estudos laboratoriais estão recomendados como segue para crianças acima de 2 anos:

   Sobrepeso — perfil lipídico de jejum (colesterol, lipoproteína de baixa densidade [LDL], lipoproteína de alta densidade [HDL], triglicerídeos [TG]).

   Sobrepeso com história pessoal ou familiar de fatores de risco para doença cardíaca — perfil lipídico de jejum, glicemia de jejum, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST).

   Obeso — perfil lipídico de jejum, glicemia de jejum, ALT, AST.

   Outros estudos devem ser guiados por achados da história e do exame físico.

Quadro 10-19 Áreas sugeridas para avaliação dos padrões de dieta e de atividade física

Dieta
Tamanho das porções: porções adultas para crianças pequenas
Frequência das refeições fora de casa (restaurantes ou tele-entrega)
Frequência/quantidade de bebidas açucaradas (refrigerantes, sucos)
Padrão de refeições e lanche: estruturado *versus* desregrado, saltar refeições, "beliscar lanches"
Frequência de ingesta de frutas e vegetais
Frequência de refeições em família
Atividade física
Tempo gasto em atividades sedentárias: televisão, videogames, computadores
Tempo gasto em atividades vigorosas: esportes organizados, educação física, jogos livres
Atividades do cotidiano: caminhar até escola, tarefas, tarefas no pátio de casa (jardinagem, cortar grama, etc.)

Tratamento

O tratamento deve basear-se na presença de fatores de risco, incluindo idade, gravidade da obesidade e comorbidades, assim como história e apoio familiares. Para todas as crianças com obesidade não complicada, o objetivo primário é alcançar padrões alimentares e de exercício saudáveis, e não necessariamente alcançar o peso corporal ideal. Para as crianças com complicação secundária, a resolução da complicação é uma meta importante. Em geral, metas de perda de peso para crianças obesas variam de 450 g/mês para aqueles menores de 12 anos a 900 g/semana para aqueles maiores de 12 anos. Perdas mais rápidas de peso devem ser monitoradas para causas patológicas que podem estar associadas a deficiências nutricionais e deficit de crescimento linear (Quadro 10-20).

O tratamento focado nas mudanças comportamentais no contexto do envolvimento familiar tem sido associado a perdas de peso sustentadas e decréscimos no IMC. Médicos devem avaliar a prontidão dos familiares para tomar ações, empregar técnicas de entrevistas motivacionais para prepará-los, incluindo questionamentos abertos, explorando e resolvendo as ambivalências familiares no intuito de melhores mudanças e aceitando a resistência familiar sem julgamentos. Os responsáveis devem envolver a família em uma tomada de decisão colaborativa sobre quais metas de mudança de comportamento serão atingidas. Melhorar os hábitos dietéticos e os níveis de exercício físico concomitantemente é desejável para uma conduta de acompanhamento de peso bem-sucedida. Toda a família deve adotar padrões alimentares saudáveis, sendo os pais modelos de escolhas de alimentos saudáveis, controlando os alimentos trazidos para casa e guiando quantidades apropriadas de porções nas refeições. A AAP não recomenda televisão para crianças menores de 2 anos de idade, um máximo de 2 h/dia de televisão e videogames para crianças maiores, com redução destes períodos recomendados para crianças durante tentativas de redução do IMC.

Tem sido proposta uma "abordagem em estágios" para o tratamento, cujo nível inicial depende da gravidade do sobrepeso, a idade da criança, a preparação da família para implementar mudanças, as preferências de pais e criança e as habilidades do promotor de saúde.

Quadro 10-20 Metas no manejo do peso

Idade	IMC	Meta de mudança de peso para atingir IMC < 85%
2-5 anos	85-94%	Manutenção do peso
	95-98%	Manutenção do peso ou perda de 450 g/mês se houver complicações
	99%	Perda de 450 g/mês
6-11 anos	85-94%	Manutenção do peso
	95-98%	Perda de 450 g/mês
	99%	Perda de 900 g/semana
12-18 anos	85-94%	Manutenção do peso
	95-98%	Perda de 900 g/semana
	99%	Perda de 900 g/semana

1. **Prevenção extra:** Aconselhamento quanto a áreas de problemas identificadas nos questionários de triagem (ver Quadro 10-19); ênfase nas mudanças de estilo de vida, incluindo padrões de alimentação e exercícios físicos saudáveis.
2. **Manejo estruturada do peso:** Fornecer padrões dietéticos estruturados e mais específicos, como planejamento de refeições, prescrição de exercícios, metas de mudança de comportamento. Isto pode ser feito no contexto da atenção primária. Geralmente será necessário encaminhamento para pelo menos um profissional de saúde auxiliar: nutricionista, terapeuta comportamental e/ou terapeuta físico. O monitoramento é mensal ou talhado segundo as necessidades do paciente e da família.
3. **Multidisciplinaridade abrangente:** Este nível aumenta ainda mais a estrutura das intervenções e de apoio terapêuticos, emprega uma equipe multidisciplinar e pode envolver encontros semanais de grupo.
4. **Intervenção de atenção terciária:** Este nível é indicado para pacientes que não tenham alcançado sucesso nos outros níveis de intervenção ou que são gravemente obesos. Intervenções são prescritas por uma equipe multidisciplinar e podem incluir terapia comportamental intensiva, dietas especializadas, medicações e cirurgia.

A farmacoterapia pode ser um fator adjuvante no tratamento dietético, físico e comportamental, mas por si só não é capaz de provocar perda significativa ou sustentada de peso. Duas medicações estão aprovadas para o tratamento de obesidade em adolescentes: a sibutramina, um inibidor da recaptação de serotonina e de norepinefrina, aprovada para pacientes maiores de 16 anos; e o orlistat, um inibidor da lipase, aprovado para pacientes maiores de 12 anos. Para pacientes muito obesos, particularmente com comorbidades, a cirurgia bariátrica é realizada em alguns centros. Há relatos recentes de que em pacientes cuidadosamente selecionados e monitorados com frequência, a cirurgia pode resultar em importante perda de peso com redução das comorbidades.

Barlow SE: Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: Summary report. Pediatrics 2007;120 (Suppl 4):S164 [PMID: 18055651].

Daniels SR et al.: Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005;111:1999 [PMID: 15837955].

Homer CJ: Responding to the childhood obesity epidemic: From the provider visit to health care policy-steps the health care sector can take. Pediatrics 2009 Jun;123(Suppl 5):S253–257 [PMID: 19470600].

Pratt JS et al.: Best practice updates for pediatric/adolescent weight loss surgery. Obesity (Silver Spring). 2009 May;17(5):901–910 [PMID: 19396070].

Schwartz RP et al.: Office-based motivational interviewing to prevent childhood obesity. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:495 [PMID: 17485627].

SUPORTE NUTRICIONAL

1. ENTERAL

Indicações

O suporte nutricional enteral está indicado quando um paciente não pode preencher adequadamente suas necessidades nutricionais por ingestão oral isolada e tem um trato gastrintestinal funcional. Este método de suporte pode ser usado para nutrição a curto e a longo prazo. Mesmo quando o estômago não consegue absorver 100% das necessidades nutricionais, alguma alimentação enteral deve ser tentada. A nutrição enteral, total ou parcial, tem muitos benefícios:

1. Manutenção da integridade da mucosa intestinal
2. Preservação do tecido linfoide intestinal
3. Estimulação de hormônios intestinais e fluxo de bile

Dispositivos para acesso

Sondas de alimentação nasogástrica podem ser usadas para alimentações enterais suplementares, mas geralmente não são usados por mais de seis meses devido às complicações de otite média e sinusite. O início da alimentação nasogástrica geralmente requer uma breve estadia no hospital para assegurar tolerância à alimentação e para permitir a instrução dos pais acerca do posicionamento da sonda e da administração dos alimentos.

Quando se prevê a necessidade de suporte alimentar a longo prazo, um equipamento de alimentação permanente, como uma sonda por gastrostomia, pode ser considerado. Encaminhamento para um serviço de cuidados domiciliares (*home care*) é necessário para equipamentos e outros serviços, como visitas de enfermeiras e acompanhamento de nutricionista.

O Quadro 10-21 sugere programação adequada para início e progressão de alimentação contínua ou intermitente, de acordo com a idade da criança. O estado clínico e a tolerância alimentar devem guiar sua progressão, em última instância.

Quadro 10-21 Orientações para o início e progressão da alimentação por sonda

Idade	Alimentação contínua (gotejamento)		Alimentação intermitente (em bolo)	
	Início	Progressão	Início	Progressão
Pré-termo	1-2 mL/kg/dia	5-10 mL a cada 8-12h ao longo de 5-7 d conforme tolerância	5-10 mL	5-10 mL conforme tolerância
Nascimento-12 meses	5-10 mL/h	5-10 mL a cada 2-8h	10-60 mL	20-40 mL a cada 3-4h
1-6 anos	10-15 mL/h	10-15 mL a cada 2-8h	30-90 mL	30-60 mL em cada alimentação
6-14 anos	15-20 mL/h	10-20 mL a cada 2-8h	60-120 mL	60-90 mL em cada alimentação
> 14 anos	20-30 mL/h	20-30 mL a cada 2-8h	60-120 mL	60-120 mL em cada alimentação

Monitoramento

Monitorar a adequação da alimentação enteral depende das metas nutricionais. O crescimento deve ser frequentemente avaliado, em especial em lactentes pequenos e crianças desnutridas. O estado de hidratação deve ser monitorado cuidadosamente ao se iniciar a alimentação enteral. Tanto constipação quanto diarreia podem ser problemas, e a atenção à frequência, ao volume e à consistência das fezes pode ajudar a guiar o manejo. Quando ocorre diarreia, fatores como infecção, medicações enterais hipertônicas, uso de antibióticos e alteração da flora intestinal normal devem ser considerados.

Em pacientes estáveis, a programação de alimentação enteral deve ser adequada ao estágio de desenvolvimento da criança (p. ex., 5-6 pequenas refeições/dia para uma criança pequena). Quando alimentações noturnas por gotejamento contínuo forem utilizadas em conjunto com alimentações diurnas, sugere-se que menos de 50% da meta calórica sejam oferecidos à noite para manter uma sensação diurna de fome e de saciedade. Isto será especialmente importante uma vez que a transição para a ingestão oral for iniciada. Crianças que ficam saciadas com alimentações por sonda conseguirão, menos provavelmente, comer quantidades significativas de alimentos pela boca, atrasando, assim, a transição da nutrição por sonda para a alimentação por via oral.

ASPEN Board of Directors: Clinical guidelines for the use of enteral nutrition in adult and pediatric patients 2009. JPEN 2009 May–Jun;33(3):255–259 [PMID 19398611].

2. NUTRIÇÃO PARENTERAL

Indicações

A. Nutrição parenteral periférica

A nutrição parenteral periférica é indicada quando é temporariamente impossível ou indesejável alimentação enteral completa. Nutrição intravenosa (IV) parcial a curto prazo via veia periférica é uma das alternativas preferíveis para administração de glicose e soluções de eletrólitos isoladamente. Devido à osmolaridade das soluções necessárias, é comumente impossível atingir por completo as necessidades calóricas e proteicas com nutrição parenteral via veia periférica.

B. Nutrição parenteral total

A nutrição parenteral total (NPT) deve ser fornecida apenas quando claramente indicada. À parte dos custos, numerosos riscos estão associados a este método de alimentação (ver seção Complicações). Mesmo quando a NPT está indicada, todo esforço deve ser feito para prover pelo menos o mínimo de nutrientes por via enteral para ajudar a preservar a integridade da mucosa gastrintestinal e a função gastrintestinal.

A indicação primária para NPT é a perda da função do trato GI que impede a provisão de nutrientes necessários pela via enteral. Importantes exemplos incluem síndrome do intestino curto, alguns defeitos congênitos do trato GI e prematuridade.

Seleção e posicionamento de cateter

Um cateter venoso central de demora é preferido para nutrição IV a longo prazo. Para períodos de até 3-4 semanas, um cateter venoso central percutâneo conectado à veia cava superior de uma veia periférica pode ser usado. Para a infusão de concentrações de glicose acima de 12,5%, a ponta do cateter deve estar localizada na veia cava superior. O posicionamento do cateter no átrio direito tem sido associado a complicações que incluem arritmias e formação de trombos no átrio. Após a colocação, deve ser obtida uma radiografia de tórax para checar a posição do cateter. Se o cateter for usado para nutrição e medicações, é preferível utilizar um cateter de duplo lúmen.

Complicações

A. Complicações mecânicas

1. Relacionadas à inserção do cateter ou à erosão da parede vascular de um vaso sanguíneo principal pelo cateter — Complicações incluem trauma dos tecidos e órgãos adjacentes, danos ao plexo braquial, hidrotórax, pneumotórax, hemotórax e penetração de líquido cerebrospinal. O cateter pode escorregar durante as trocas de curativos ou cateteres, ou o paciente pode fracionar o cateter.

2. Obstrução do cateter por trombo — Adição de varfarina (1.000 U/L) à solução é um meio efetivo de prevenir esta complicação. Se um cateter ocluído não responder ao influxo de heparina, preencher o cateter com fator ativador de plasminogênio tecidual recombinante (r-TPA) pode ser eficaz.

3. Relacionadas à composição da infusão — Pode ocorrer precipitação do fosfato de cálcio se quantidades excessivas de cálcio ou fósforo forem administradas. Fatores que aumentam o risco de precipitação de fosfato de cálcio incluem queda de pH e concentrações diminuídas de aminoácidos. A precipitação de medicamentos incompatíveis com NPT ou lipídeos pode também causar tamponamento.

Kerner JA Jr et al.: Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. JPEN 2006 Jan–Feb;30(Suppl 1):573–581 [PMID 16387916].

B. Complicações sépticas

Complicações sépticas são a causa mais comum de remoção não eletiva de cateter, mas o uso de técnicas assépticas rigorosas e a limitação da entrada através do cateter podem reduzir as taxas de sepse pela presença do acesso venoso. Febre acima de 38-38,5°C em um paciente com cateter central deve ser considerada uma infecção pelo acesso venoso até que se prove o contrário. Culturas devem ser obtidas e antibióticos IV empiricamente iniciados. A remoção do cateter pode ser necessária em certas infecções (p. ex., fúngicas) e a reposição do cateter pode ser adiada até que a infecção seja tratada.

C. Complicações metabólicas

Muitas das complicações metabólicas da nutrição IV estão relacionadas a deficiências ou excesso de nutrientes nos líquidos administrados. Estas complicações são menos comuns como resultados da experiência e melhorias nas soluções de nutrientes. Contudo, deficiências específicas ainda ocorrem, especialmente no lactente prematuro. A prevenção de deficiências e excessos e dos distúrbios metabólicos requer atenção ao balanço de nutrientes, composição eletrolítica e taxa de infusão e monitoramento cuidadoso, especialmente quando a composição ou a taxa de infusão são alterados.

Atualmente, a complicação metabólica mais desafiadora é a colestase, particularmente comum em lactentes prematuros de muito baixo peso ao nascer. A causa de colestase associada à NPT é desconhecida. Fatores de risco do paciente e médicas incluem prematuridade, sepse, hipoxia, cirurgia extensa (especialmente cirurgia GI), ausência de alimentação enteral e supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Fatores de risco relacionados à nutrição IV incluem excesso ou desbalanço de aminoácidos, uso de emulsões de lipídeos à base de óleo de soja IV e duração prolongada de administração PN. Soluções de aminoácidos com adição de cisteína diminuem o risco de colestase. Práticas que podem minimizar a colestase incluem iniciar alimentação enteral, mesmo que mínima, o mais breve possível, evitar sepse com cuidados básicos meticulosos, evitar superalimentação, usar formulações de aminoácidos que contenham cisteína e taurina, prevenir ou tratar super crescimento bacteriano do intestino delgado, proteger soluções de NPT do lúmen e evitar medicações hepatotóxicas.

Gura KM et al.: Safety and efficacy of a fish oil based fat emulsion in the treatment of PN associated liver disease. Pediatrics 2008 Mar;121(3):e678–686 [PMID 18310188].

Kumpf VJ: Parenteral nutrition associated liver disease in adult and pediatric patients. Nutr Clin Pract 2006 Jun;21(3):279–290 [PMID 16772545].

NECESSIDADES E OFERTAS NUTRICIONAIS

Energia

Quando pacientes são alimentados por via intravenosa, nenhum carboidrato ou gordura ingerido é absorvido, e não é utilizada energia na absorção de nutrientes. Estes fatores contam por pelo menos 7% da energia na dieta do paciente alimentado por via enteral. O paciente alimentado por via intravenosa geralmente gasta menos energia em atividade física por estar imobilizado no leito. Necessidades energéticas clínicas podem, então, ser menores em crianças alimentadas por via intravenosa e a queda na atividade provavelmente adicione-se a estes valores, uma redução total de 10-15%. Diretrizes calóricas para a alimentação IV de lactentes e crianças jovens estão descritas a seguir.

As diretrizes são médias, e os indivíduos variam consideravelmente. Fatores que aumentam significativamente as estimativas de necessidades energéticas incluem exposição a ambiente frio, febre, sepse, queimaduras, trauma, doença cardíaca ou pulmonar e recuperação do crescimento após desnutrição.

Com poucas exceções, como alguns casos de insuficiência respiratória, pelo menos 50-60% das necessidades energéticas são fornecidas sob a forma de glicose. Até 40% das calorias podem ser fornecidas por emulsões lipídicas IV.

Glicose

A densidade energética da glicose IV (dextrose mono-hidratada) é 3,4 kcal/g. A glicose é a principal fonte energética exógena fornecida pela alimentação total IV. A glicose IV suprime a gliconeogênese e fornece substrato que pode ser oxidado diretamente, em especial pelo cérebro, hemácias e leucócitos e ferimentos. Devido à alta osmolaridade das soluções de glicose (soro glicosado a 10% — SG 10% — tem 505 mOsm/kg de H_2O), concentrações acima de 10-12,5% não podem ser oferecidas via veia periférica ou acesso central posicionado inadequadamente.

Diretrizes de dosagem: A quantidade inicial padrão de glicose administrada variará conforme a idade (Quadro 10-22). A tolerância à glicose IV em geral aumenta rapidamente, devido primariamente à supressão da produção hepática de glicose endógena. A glicose pode ser aumentada em 2,5 g/kg/dia, em 2,5-5,0%/dia ou em 2,0-3,0 mg/kg/min/dia se não houver glicosúria ou hiperglicemia. As infusões finais padrão para lactentes via cateter venoso central adequadamente posicionado variam de 15-25% de glicose, embora concentrações de até 30% de glicose possam ser usadas em taxas de infusão baixas. A tolerância às cargas de glicose IV está marcadamente diminuída no neonato prematuro e nos estados hipermetabólicos.

Quadro 10–22 Diretrizes pediátricas de macronutrientes para a nutrição parental

Idade	Glicose		Aminoácidos	Lipídeos
	mg/kg/min	g/kg/dia	g/kg/dia	g/kg/dia
	50-60% kcal		10-20% kcal	30-40% kcal
Pré-termo	Inicial 5-8 Máx. 11-12,5	Inicial 7-11 Máx. 16-18	Inicial 1,5-2 Máx. 3-4	Inicial 0,5-1 Máx. 2,5-3,5
Nascimento-12 meses	Inicial 6-8 Máx. 11-15	Inicial 9-11 Máx. 16-21,5	Inicial 1,5-2 Máx. 3	Inicial 1 Máx. 2,5-3,5
1-6 anos	Inicial 6-7 Máx. 10-12	Inicial 8-10 Máx. 14-17	Inicial 1-1,5 Máx. 1-2,5	Inicial 1 Máx. 2,5-3,5
> 6 anos	Inicial 5-7 Máx. 9	Inicial 8-10 Máx. 13	Inicial 1 Máx. 1,5-2	Inicial 1 Máx. 3
> 10 anos	Inicial 4-5 Máx. 6-7	Inicial 5-7 Máx. 8-10	Inicial 1 Máx. 1,5-2	Inicial 1 Máx. 2-3
Adolescentes	Inicial 2-3 Máx. 5-6	Inicial 3-4 Máx. 7-8	Inicial 1 Máx. 1,5-2	Inicial 0,5-1 Máx. 2

Problemas associados à administração de glicose IV incluem hiperglicemia, hiperosmolaridade e glicosúria (com diurese osmótica e desidratação). Possíveis causas de hiperglicemia inesperada incluem as seguintes: (1)infusão inadvertida de concentrações mais elevadas de glicose do que o prescrito, (2) taxa de infusão não uniforme, (3) sepse, (4) situação de estresse e (5) pancreatite. Insulina IV reduz hiperglicemia suprimindo a produção de glicose hepática e aumentando a captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo. Comumente aumenta as concentrações plasmáticas de lactato, mas não necessariamente aumenta as taxas de oxidação de glicose; também pode diminuir a oxidação de ácidos graxos, resultando em menos energia para o metabolismo. Assim, a insulina deve ser usada cautelosamente. Uma dose IV padrão é de 1 U/4 g de carboidrato, mas quantidades muito menores podem ser adequadas e, comumente, inicia-se com 0,2-0,3 U/4 g de carboidrato.

A hipoglicemia pode ocorrer após decréscimo abrupto ou interrupção da taxa de infusão de glicose IV. Quando é fornecida nutrição IV cíclica, a carga de glicose IV deve ser diminuída firmemente por 1-2 h antes de interromper a infusão. Se o acesso central tiver e ser removido, a glicose IV deve ser reduzida gradativamente ao longo de várias horas.

As taxas máximas de oxidação para glicose infundida decaem com a idade. É importante notar que as faixas para administração de glicose fornecidas no Quadro 10-22 são diretrizes gerais e que a tolerância individual do paciente e circunstâncias clínicas podem justificar a administração de quantidades maiores ou menores de glicose. Quantidades de glicose exógena acima das taxas máximas de oxidação de glicose são usadas inicialmente para substituir reservas depletadas de glicogênio; a lipogênese hepática a seguir. A lipogênese resulta na liberação de dióxido de carbono, que, quando adicionado à quantidade de dióxido de carbono produzida pela oxidação da glicose (que é 40% maior do que a produzida pela oxidação lipídica), pode elevar a $PaCO_2$ e agravar insuficiência respiratória ou impedir o desmame do respirador.

Lipídeos

A densidade energética das emulsões lipídicas (20%) é 10 kcal/g de lipídeo ou 2 kcal/mL de infusão. Os lipídeos são derivados tanto do óleo de soja quanto de cártamo. Todos consistem em mais de 50% de ácido linoleico e 4-9% de ácido linolênico. É reconhecido que este alto nível de ácido linoleico não é ideal, exceto quando pequenas quantidades de lipídeos são fornecidas para prevenir deficiência de ácidos graxos essenciais. Espera-se que, no futuro breve, seja possível aprimorar as emulsões lipídicas. Uma vez que as emulsões lipídicas a 10 e 20% contêm as mesmas concentrações de fosfolipídeos, uma solução de 10% fornece mais fosfolipídeos por grama de lipídeo do que uma solução de 20%. As emulsões lipídicas a 20% são preferidas. Os lipídeos IV são frequentemente usados para fornecer 30-40% das necessidades calóricas para lactentes e até 30% das calorias necessárias para crianças maiores e adolescentes.

O nível de atividade da lipase lipoproteica (LPL) é o fator limitante da velocidade na taxa de metabolismo e depuração de emulsões lipídicas da circulação. A atividade da LPL é inibida ou diminuída por desnutrição, leucotrienos, imaturidade, hormônio do crescimento, hipercolesterolemia, hiperfosfolipidemia e teofilina. A atividade da LPL é aumentada por glicose, insulina, lipídeos, catecolamina e exercício físico. A varfarina libera LPL do endotélio na circulação e aumenta a taxa de hidrólise e de depuração de triglicerídeos. Em lactentes prematuros pequenos, infusões de baixas doses de varfarina podem aumentar a tolerância à emulsão lipídica IV.

Em geral, efeitos adversos dos lipídeos IV podem ser evitados iniciando-se com quantidades modestas e progressão cautelosa à luz dos resultados do monitoramento de triglicerídeos e circunstâncias

clínicas. Em casos de sepse grave, especial atenção é necessária para assegurar que o lipídeo seja metabolizado efetivamente. O monitoramento de uso a longo prazo também é essencial.

Diretrizes de dosagem de lipídeos IV: Verificar triglicerídeos séricos antes de iniciar e após aumentar a dosagem. Começar com 1 g/kg/dia, administrar por 12-20 h ou 24 h em lactentes pequenos prematuros. Progredir em 0,5-1,0 g/kg/dia a cada 1-2 dias até atingir a meta (ver Quadro 10-22).

Como regra geral, não aumentar a dose se o nível sérico de triglicerídeos estiver acima de 250 mg/dL durante infusão (150 mg/dL em neonatos) ou se o nível for maior de 150 mg/dL 6-12 h após cessação da infusão de lipídeos.

Níveis séricos de triglicerídeos acima de 400-600 mg/dL podem precipitar um quadro clínico de pancreatite. Em pacientes em que as quantidades normais de lipídeos IV são contraindicadas, 4-8% das calorias como lipídeos IV devem ser fornecidos (300 mg de ácido linoleico/100 kcal) para prevenir deficiência de ácidos graxos essenciais. Recém-nascidos e pacientes pediátricos com desnutrição que recebem nutrição parenteral sem lipídeos estão em alto risco para deficiência de AGE devido às reservas limitadas de gorduras.

Nitrogênio

Um grama de nitrogênio corresponde a 6,25 g de proteínas (1 g de proteína contém 16% de nitrogênio). A densidade calórica da proteína é igual a 4 kcal/g.

A. Necessidades proteicas

As necessidades proteicas para alimentação IV são as mesmas daquelas para alimentação oral normal (ver Quadro 10-2).

B. Soluções de aminoácidos intravenosas

As necessidades de nitrogênio podem ser preenchidas por qualquer uma das soluções de aminoácidos disponíveis no mercado. Para crianças maiores e adultos, nenhuma das preparações padrão têm uma clara vantagem sobre as outras como fontes de aminoácidos. Para recém-nascido, contudo, incluindo prematuros, evidências acumuladas sugerem que o uso de TrophAmine (McGraw) está associado a um perfil plasmático de aminoácidos normal, maior retenção de nitrogênio e uma menor incidência de colestase. TrophAmine contém 60% de aminoácidos essenciais, é relativamente rica em aminoácidos de cadeia ramificada, contém taurina e é compatível com a adição de cisteína dentro de 24-48 h após sua administração. O pH relativamente baixo da TrophAmine é também vantajoso para a solubilidade de cálcio e fósforo.

C. Diretrizes de dosagem

Aminoácidos podem ser iniciados a 1-2 g/kg/dia na maioria dos pacientes (ver Quadro 10-22). Em lactentes gravemente desnutridos, a quantidade inicial deve ser de 1,0 g/kg/dia. Mesmo em lactentes de muito baixo peso ao nascer, há evidência de que quantidades iniciais mais elevadas de aminoácidos são toleradas com pequena indicação de "toxicidade" proteica. Maiores quantidades de aminoácidos em relação às calorias podem minimizar o grau de balanço nitrogenado negativo mesmo quando a infusão é hipocalórica. A ingestão de aminoácidos pode ser aumentada em 0,5-1,0 g/kg/dia até a meta. Normalmente, a infusão final conterá 2-3% de aminoácidos, dependendo da taxa de infusão. A concentração não deve superar 2% em infusões de veias periféricas devido à osmolaridade.

D. Monitoramento

O monitoramento para tolerância das soluções de aminoácidos IV deve incluir dosagem de rotina de ureia nitrogenada sanguínea. Fosfatase alcalina, Y-glutamiltransferase e bilirrubina séricas devem ser monitoradas para detectar a instalação de doença hepática colestática.

Minerais e eletrólitos

A. Cálcio, fósforo e magnésio

Recém-nascidos a termo ou prematuros alimentados por via intravenosa devem receber quantidades relativamente grandes de cálcio e fósforo. As recomendações atuais são as seguintes: 500-600 mg/L de cálcio; 400-500 mg/L de fósforo; e 50-70 mg/L de magnésio. Após 1 ano de idade, as recomendações são as seguintes: 200-400 mg/L de cálcio; 150-300 mg/L de fósforo; e 20-40 mg/L de magnésio. A razão cálcio/fósforo deve ser 1,3:1,0 por peso ou 1:1 por razão molar. Essas recomendações são apresentadas em miligramas por litro de infusão para evitar administração inadvertida de concentrações de cálcio e fósforo elevadas, que podem provocar precipitação no interior das linhas venosas. Durante períodos de restrição hídrica, deve-se tomar cuidado para não aumentar inadvertidamente a concentração de cálcio e fósforo na infusão. Essas recomendações pressupõem uma ingesta hídrica média de 120-150 mL/kg/dia e uma infusão de 25 g de aminoácidos por litro. Com concentrações mais baixas de aminoácidos, as concentrações de cálcio e fósforo devem ser reduzidas.

B. Eletrólitos

Recomendações padrão são fornecidas no Quadro 10-23. Após as necessidades de cloro serem atingidas, o remanescente aniônico requerido para balancear a carga catiônica deve ser oferecido na forma de acetato para evitar a possibilidade de acidose resultante do excesso de cloro. As concentrações requeridas de eletrólitos dependem, em parte, da taxa de infusão e devem ser modificadas se as taxas de infusão forem não geralmente baixas ou altas e se houver indicações específicas em pacientes individualizados. Sódio IV deve ser administrado com moderação em pacientes gravemente desnutridos devido à disfunção da membrana e dos altos níveis intracelulares de sódio. Reciprocamente, quantidades maiores de potássio estão indicadas. A reposição hídrica e eletrolítico deve ser oferecida em uma infusão separada.

C. Oligoelementos

Aportes IV recomendados de oligoelementos são as seguintes: 100 mcg/kg de zinco, 20 mcg/kg de cobre, 1 mcg/kg de manganês, 0,2 mcg/kg de cromo, 2 mcg/kg de selênio e 1 mcg/kg

Quadro 10-23 Necessidades eletrolíticas para a nutrição parenteral

Eletrólito	Lactente pré-termo	Lactente a termo	Criança	Adolescente
Sódio	2-5 mEq/kg	2-3 mEq/kg	2-3 mEq/kg	60-150 mEq/dia
Cloreto	2-5 mEq/kg	2-3 mEq/kg	2-3 mEq/kg	60-150 mEq/dia
Potássio	2-3 mEq/kg	2-3 mEq/kg	2-3 mEq/kg	70-180 mEq/dia

de iodo. Vale notar que as necessidades de zinco IV podem ser até de 400 mcg/kg para lactentes prematuros e podem chegar a 250 mcg/kg para crianças com síndrome do intestino curto e perdas GI significativas de zinco. Quando a nutrição IV é suplementar ou limitada a menos de duas semanas e não há deficiências nutricionais preexistentes, rotineiramente é necessário repor apenas o zinco.

As necessidades de cobre IV são relativamente baixas nos bebês pequenos devido à presença de reservas hepáticas de cobre. Estas são significativas mesmo no feto de 28 semanas. Os níveis circulantes de cobre e manganês devem ser monitorados na presença de doença hepática colestática. Se não for possível o monitoramento, a retirada temporária de cobre e manganês adicionais é aconselhável. Cobre e manganês são excretados primariamente na bile, mas selênio, cromo e molibdênio são excretados primariamente na urina. Portanto, estes oligoelementos devem ser administrados com precaução na presença de falência renal.

Vitaminas

Duas formulações vitamínicas estão disponíveis para uso na nutrição parental pediátrica: MVI Pediatric e MVI-12 (AstraZeneca). MVI Pediatric contém os seguintes: vitamina A 0,7 mg; vitamina D 400 UI; vitamina E 7 mg; vitamina K 200 cmg; ácido ascórbico 80 mg; tiamina 1,2 mg; riboflavina 1,4 mg; niacinamida 17 mg; piridoxina 1 mg; vitamina B_{12} 1 mcg; ácido fólico 140 mcg;

Quadro 10–24 Resumo do monitoramento sugerido para a nutrição parenteral

Variáveis	Fase aguda	Longo prazo[b]
Crescimento	Diariamente	Semanalmente
Peso	Semanalmente	
Comprimento	Semanalmente	
Circunferência cefálica		
Urina		
Glicosina (*fita reagente*)	A cada micção	Quando há alterações no aporte ou estado clínico
Densidade	Micção	
Volume	Diariamente	
Sangue		
Glicemia	4 h após alterações e, após, diariamente duas vezes/dia	Semanalmente
Na+, K+, Cl^-, CO_2, ureia	Diariamente por dois dias após alterações[a], depois duas vezes por semana	Semanalmente
Ca^{2+}, Mg^{2+}, P	No início, depois duas vezes por semana	Semanalmente
Proteínas totais, albumina, bilirrubina, aspartato transaminase e fosfatase alcalina	No início, depois semanalmente	A cada duas semanas
Zinco e Cobre	No início, de acordo com as indicações clínicas	Mensalmente
Triglicerídeos	No início, um dia após alterações[a], depois semanalmente	Semanalmente
Hemograma	No início, depois duas vezes por semana de acordo com as indicações clínicas (ver texto)	Duas vezes por semana

[a] As alterações incluem as alterações da concentração ou taxa de infusão.
[b] O monitoramento a longo prazo pode ser gradativamente reduzido para mensalmente ou menos, dependendo da idade, do diagnóstico e do estado clínico do paciente.

pantotenato 5 mg e biotina 20 mcg. As doses recomendadas são as seguintes: 5 mL para crianças pesando mais de 3 kg, 3,25 mL para lactentes de 1-3 kg e 1,5 mL para lactentes pesando menos de 1 kg. Crianças maiores de 11 anos podem receber 10 mL da formulação adulta, MVI-12, que contém as seguintes: 1 mg de vitamina A; 200 UI de vitamina D; 10 mg de vitamina E; 100 mg de ácido ascórbico; 3 mg de tiamina; 3,6 mg de riboflavina; 40 mg de niacinamida; 4 mg de piridoxina; 5 mcg de vitamina B_{12}; 400 mcg de ácido fólico; 15 mg de pantotenato e 60 mcg de biotina. MVI-12 não contém vitamina K.

Preparações lipídicas IV contêm tocoferol suficiente para influenciar os níveis sanguíneos totais de tocoferol. A maioria do tocoferol nas emulsões de óleo de soja é α-tocoferol, que apresenta substancialmente menos atividade biológica que o α-tocoferol presente nas emulsões de óleo de cártamo.

Uma dose de 40 UI/kg/dia de vitamina D (máximo de 400 UI/dia) é adequada tanto por recém-nascidos a termo como pré-termo.

Necessidades hídricas

O volume hídrico inicial e os incrementos subsequentes na taxa de infusão são determinados pelas necessidades hídricas, o estado clínico do paciente e a extensão até qual a administração adicional hídrica pode ser tolerada e que pode ser necessária para alcançar a ingesta de nutrientes adequada. O cálculo de volumes hídricos iniciais para serem administrados deve basear-se na prática pediátrica padrão. A tolerância a taxas mais altas de infusão deve ser determinada caso a caso. Se for necessária reposição de líquidos por perdas anormais, estes devem ser administrados por um acesso venoso separado.

Monitoramento

Os sinais vitais devem ser verificados a cada turno. Com cateter central *in situ*, uma febre superior a 38,5°C requer que sejam realizadas hemoculturas periférica e central, urocultura, exame físico completo e exame do local de inserção do acesso venoso. A instabilidade dos sinais vitais, leucocitose com desvio à esquerda e glicosúria sugerem sepse. A remoção do cateter venoso central deve ser considerada se o paciente apresentar-se toxêmico ou não responder aos antibióticos.

A. Exame físico

Monitorar especialmente hepatomegalia (o diagnóstico diferencial inclui sobrecarga hídrica, insuficiência cardíaca congestiva, esteatose e hepatite) e edema (diagnóstico diferencial inclui sobrecarga hídrica, insuficiência cardíaca, hipoalbuminemia e trombose de veia cava superior).

B. Registro de aporte e perdas

Calorias e volume oferecidos devem ser calculados de acordo com os registros de aportes e perdas do dia anterior (o registro do que o paciente efetivamente recebeu, e não o do que foi prescrito). As seguintes entradas devem ser anotadas em folhas de fluxo: líquidos IV, enterais e totais (mL/kg/dia); glicose (g/kg/dia ou mg/kg/min); proteínas (g/kg/dia); lipídeos (g/kg/dia); energia (kcal/kg/dia); e porcentagem de energia na nutrição enteral.

C. Crescimento, urina e sangue

As diretrizes para rotina de monitoramento são fornecidas no Quadro 10-24. Estas são necessidades mínimas, exceto no paciente estável a longo prazo. As variáveis individuais devem ser monitoradas com mais frequência quando indicadas, assim como variáveis adicionais ou indicações clínicas. Por exemplo, análise de amônia no sangue pode ser solicitada para um lactente com letargia, palidez, crescimento insuficiente, acidose, azotemia ou resultados de testes hepáticos anormais.

Greene HL et al.: Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1988;48:1324 [PMID: 3142247].

Joffe A et al.: Nutritional support for critically ill children. Cochrane Database Syst Rev 2009 Apr 15;(2):CD005144 [Review] [PMID 19370617].

Skillman HE, Wishmeyer PE: Nutrition therapy in critically ill infants and children. JPEN 2008 Sept–Oct;32(5):520–534 [PMID 18753390].

11 Emergências e lesões traumáticas

Maria J. Mandt, MD
Joseph A. Grubenhoff, MD

SUPORTE AVANÇADO DE VIDA PARA LACTENTES E CRIANÇAS MAIORES

Diante de uma criança seriamente enferma ou traumatizada, uma abordagem sistemática e a determinação rápida do seu estado fisiológico, com início concomitante de medidas de reanimação, é imperativa. O manejo inicial deve ser direcionado à correção de qualquer distúrbio fisiológico. Especificamente, deve-se avaliar a via respiratória para alguma obstrução, analisar o estado respiratório e investigar choque. A intervenção para corrigir quaisquer anormalidades nestes três parâmetros deve ser empreendida imediatamente. Depois desta intervenção inicial, o prestador da assistência deve, então, considerar cuidadosamente a causa subjacente, com enfoque no que for tratável ou reversível. Podem ser feitos aí diagnósticos específicos, e uma terapia-alvo definida pode ser iniciada (p. ex., glicose intravenosa para hipoglicemia).

A parada cardíaca pediátrica representa mais frequentemente deterioração respiratória progressiva, ou choque, do que etiologias cardíacas primárias. A deterioração não reconhecida pode levar à bradicardia, à respiração agônica e, finalmente, à assistolia. A resultante agressão hipóxica e isquêmica ao cérebro e outros órgãos vitais tornam a recuperação neurológica extremamente improvável, mesmo no evento duvidoso de que a criança sobreviva à parada. As crianças que respondem à intervenção rápida apenas com ventilação e oxigenação, ou a menos de 5 minutos de suporte avançado à vida, têm uma probabilidade muito maior de uma sobrevivência neurologicamente intacta. Portanto, é essencial reconhecer a criança que está em risco de progredir para parada cardiorrespiratória, fornecendo uma intervenção agressiva antes que ocorra a assistolia.

Nota: Precauções-padrão (equipamentos de proteção pessoal) devem ser mantidas durante os esforços de reanimação.

O ABC DA REANIMAÇÃO

Qualquer criança gravemente enferma deve ser avaliada de maneira rápida em uma sequência deliberada de *a*bertura da via respiratória, adequação da respiração (*b*reathing, em inglês) e integridade da *c*irculação. O distúrbio em cada ponto deve ser corrigido antes de se prosseguir. Assim, se a via respiratória de uma criança estiver obstruída, ela deve ser aberta (p. ex., pelo posicionamento da cabeça e manobra de levantamento do queixo) antes que a respiração e a circulação sejam avaliadas.

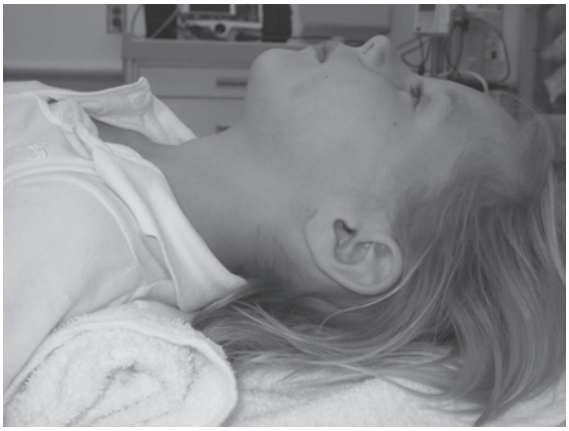
Abertura da via respiratória

Olhe, ouça e sinta a patência da via respiratória superior: *Olhe* movimentos da parede torácica ou abdominal sugestivos de esforço respiratório. *Ouça* ruídos respiratórios adventícios, como estridor, estertor ou gargarejo. Colocar um estetoscópio sobre a boca ou a traqueia melhora a capacidade de se ouvir a entrada de ar. *Sinta* o movimento do ar com sua face próxima da boca e nariz da criança. Evidência de esforço para respirar e trabalho respiratório aumentado, sem movimento de ar, é sugestivo de obstrução da via respiratória. A obstrução significante da via respiratória frequentemente está associada à alteração do nível de consciência, incluindo agitação ou letargia.

A via respiratória é controlada inicialmente por meios não invasivos, como administração de oxigênio, levantamento do queixo, elevação da mandíbula, aspiração, ou ventilação bolsa-valva-máscara. Manobras invasivas, como intubação endotraqueal, inserção de máscara laríngea, ou, raramente, cricotireoidotomia, são necessárias se as manobras supracitadas forem malsucedidas. Se houver suspeita de lesão do pescoço, a coluna cervical deve ser imobilizada e impedida de sofrer flexão ou extensão. (Ver seção sobre Abordagem ao Paciente de Trauma Pediátrico, adiante.) A discussão a seguir presume que o suporte básico à vida tenha sido instituído.

O conhecimento da anatomia pediátrica é importante para o manejo da via respiratória. As línguas das crianças são grandes em relação a suas cavidades orais, e a laringe é alta e localizada anteriormente. Os lactentes têm respiração nasal obrigatória; portanto, secreções, sangue ou corpos estranhos na nasofaringe podem causar dificuldade respiratória significativa.

A. Colocar a cabeça na posição de quem fareja. O pescoço deve ser levemente flexionado, e a cabeça estendida suavemente, de modo a trazer a face para frente. Esta posição alinha os planos oral, faringiano e traqueal. Reposicionar a cabeça, se



▲ **Figura 11-1** Posicionamento correto da criança com menos de 8 anos de idade para alinhamento ótimo da via respiratória: uma toalha ou lençol dobrado é colocado embaixo dos ombros para acomodar o *occiput* e alinhar as vias respiratórias oral, faringiana e traqueal.

a obstrução de via respiratória persistir, depois da inclinação da cabeça e elevação da mandíbula. Em lactentes e crianças com menos de aproximadamente 8 anos de idade, o *occiput* relativamente grande causa uma grande flexão do pescoço e mau posicionamento da via respiratória. Isso é avaliado colocando-se uma toalha enrolada embaixo dos ombros, assim fazendo com que a criança retorne a uma posição neutra (Figura 11-1). Em uma criança maior, uma extensão levemente maior da cabeça é necessária. Evitar a hiperextensão do pescoço, especialmente em lactentes.

B. Realizar o levantamento do queixo ou manobra de elevação da mandíbula (Figura 11-2). Levantar o queixo enquanto evita pressão sobre o triângulo submentoniano, ou levantar a mandíbula por tração para cima sobre o seu ângulo. **A inclinação da cabeça não deve ser feita se há a possibilidade de lesão da coluna cervical**.

C. Aspirar qualquer material estranho da boca.

D. Remover corpos estranhos visíveis, usando os dedos, ou uma pinça de Magill. Visualizar, por meio de um laringoscópio, se necessário. Não devem ser feitas tentativas de limpeza com o dedo às cegas.

E. A inserção de uma via respiratória auxiliar, tal como uma cânula orofaríngea ou nasofaríngea (Figura 11-3), alivia a obstrução de via respiratória superior devido ao prolapso da língua para a faringe posterior. Esta é a causa mais comum de obstrução de via respiratória em crianças inconscientes. O tamanho correto de uma cânula orofaríngea é obtido pela medida da linha gengival central superior ao ângulo da mandíbula (Figura 11-4), e ela só deve ser usada na vítima inconsciente. Cânulas nasofaríngeas devem caber justas dentro das narinas, devendo ter o comprimento igual à distância da narina ao trágus (Figura 11-5). Esta via respiratória auxiliar deve ser evitada em crianças com lesões significativas da região central da face, devido ao risco de perfuração intracraniana através de uma placa cribiforme danificada.

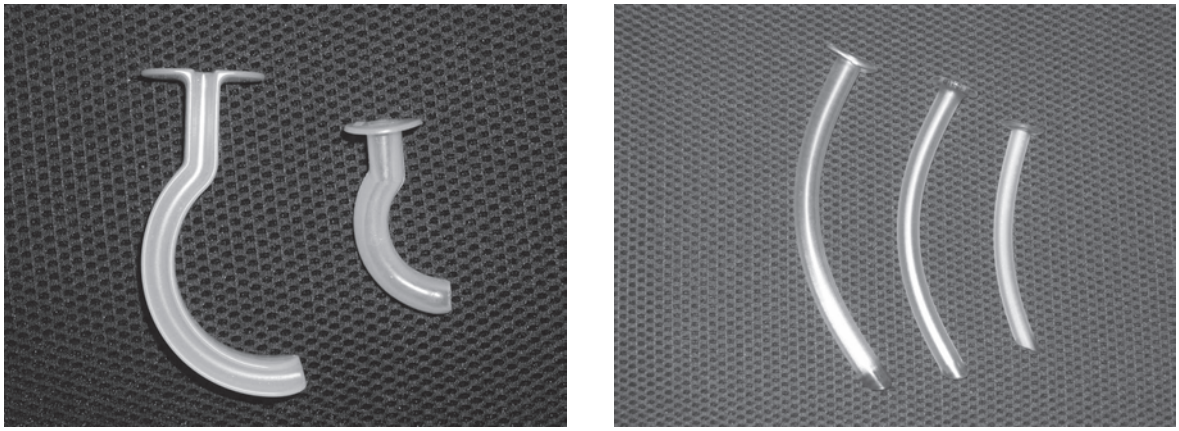
Respiração

A avaliação do estado respiratório é largamente obtida pela inspeção. *Olhe* a elevação e queda adequada e simétrica do tórax, a frequência e esforço da respiração (p. ex., retrações, batimentos de asas de nariz e gemidos), o uso de músculos acessórios, a cor da pele e o desvio da traqueia. Observe o estado mental. Medida da oximetria de pulso e determinação da pressão expiratória final de CO_2, se disponíveis, são altamente desejáveis. *Ouça* ruídos respiratórios adventícios, como sibilos. Ausculte para perceber a entrada de ar, a simetria do murmúrio vesicular e estertores crepitantes. *Sinta* a crepitação subcutânea.



A B

▲ **Figura 11-2** **A:** Abertura da via respiratória com a inclinação da cabeça e levantamento do queixo em pacientes sem preocupação de traumatismo da coluna: levantar delicadamente o queixo com uma das mãos e empurrar a testa para baixo com a outra mão. **B:** Abertura da via respiratória com elevação da mandíbula em pacientes com preocupação de traumatismo da coluna: levantar os ângulos da mandíbula; isto move a mandíbula e a língua para frente e abre a via respiratória sem entortar o pescoço.



A B

▲ **Figura 11-3** **A:** Cânulas orofaríngeas de vários tamanhos. **B:** Cânulas nasofaríngeas de tamanhos diferentes.

Se a respiração espontânea é inadequada, iniciar a ventilação de pressão positiva com bolsa-máscara e oxigênio a 100% e coordenar a insuflação com os esforços do paciente, se presentes. Garantir uma selagem apropriada escolhendo uma máscara que abarque a área desde a ponte do nariz à chanfradura do queixo. Formar com a mão uma pinça em C em volta da máscara para que ela fique selada apertadamente à face da criança. Os dedos polegar e indicador formam o "C" enquanto o médio, o anular e o mínimo levantam a mandíbula para dentro da máscara (Figura 11-6). A ventilação por duas pessoas usando a técnica é ótima. A adequação da ventilação é refletida em movimentos adequados do tórax e ausculta de boa entrada de ar bilateralmente. Se o tórax não se eleva e cai facilmente com a insuflação, reposicionar a via respiratória como descrito previamente. Realizar manobras de extração de corpo estranho da via respiratória se esta permanecer obstruída, inclusive visualizando a via respiratória com laringoscópio e utilizando pinça de Magill. A presença de sons respiratórios assimétricos em uma criança em choque, ou em dificuldade respiratória grave, sugere pneumotórax e é uma indicação de toracostomia com agulha. Em crianças pequenas, a transmissão de ruídos respiratórios através do tórax pode dificultar a capacidade de se auscultar a presença de um pneumotórax. A ventilação com bolsa-máscara é efetiva na *grande* maioria dos casos.

Nota: Oxigenação e ventilação efetivas são as chaves da reanimação bem-sucedida.

Usar pressão cricoide (manobra de Sellick) durante toda ventilação com pressão positiva, intubar a traqueia em pacientes não responsivos à ventilação com bolsa-máscara, naqueles em coma, naqueles que requerem proteção da via respiratória, ou naqueles que necessitarão de ventilação prolongada. A cricotireoidotomia raramente é necessária. Técnicas avançadas de manejo da



▲ **Figura 11-4** Seleção do tamanho da cânula orofaríngea: segurar a cânula junto da face da criança e estimar o tamanho apropriado medindo da linha gengival central superior ao ângulo da mandíbula.



▲ **Figura 11-5** Seleção do tamanho da cânula nasofaríngea: segurar a cânula junto da face da criança e estimar o tamanho apropriado medindo da narina ao trágus.



A



B

▲ **Figura 11-6** **A.** Ventilação com bolsa-valva-máscara, técnica com uma pessoa: o dedo polegar e o indicador formam o "C", rodeando a máscara, enquanto o médio, o anular e o mínimo levantam a mandíbula para dentro da máscara. **B:** Ventilação com bolsa-valva-máscara, técnica com duas pessoas: o primeiro socorrista forma as pinças "C" e "E" com ambas as mãos; o segundo socorrista fornece a ventilação.

via respiratória são descritas nas referências que acompanham esta seção. (Ver também a seção sobre Abordagem ao Paciente de Trauma Pediátrico, adiante.)

Circulação

O diagnóstico de choque pode e deve ser feito por exame clínico, devendo ser feito rapidamente. As avaliações clínicas A-F ajudam na análise da perfusão.

A. Pulsos

Verificar a qualidade dos pulsos periféricos. Os pulsos tornam-se fracos e filiformes somente na hipovolemia grave. Comparar os pulsos periféricos com os pulsos centrais. No lactente, os pulsos centrais devem ser verificados na artéria braquial.

B. Frequência cardíaca

Comparar com os valores normais específicos por idade. A taquicardia pode ser um sinal inespecífico de sofrimento; bradicardia para a idade é um sinal pré-parada, sendo uma indicação para reanimação agressiva.

C. Extremidades

À medida que o choque progride, as extremidades se tornam mais frias, da parte distal para a proximal. Uma criança cujas extremidades estão frias no sentido distal aos cotovelos e joelhos está em choque grave.

D. Tempo de reenchimento capilar

Este é um indicador importante da perfusão; mais longo que 2 s é anormal, a menos que a criança esteja fria.

E. Estado mental

Hipóxia, hipercapnia, ou isquemia resultarão em estado mental alterado. Outras condições tratáveis importantes, como hemorragia intracraniana, meningite e hipoglicemia, também podem resultar em alteração do estado mental.

F. Cor da pele

Pele pálida, cinzenta, mosqueada, ou cinérea — todas indicam estado circulatório comprometido.

G. Pressão arterial

É importante lembrar que o choque (perfusão inadequada de órgãos vitais) pode estar presente antes que a pressão arterial caia abaixo dos limites normais para a idade. Quando o volume intravascular cai, a resistência vascular periférica aumenta. A pressão arterial se mantém até que haja uma depleção de 35-40% do volume sanguíneo, seguida por uma deterioração precipitosa

e, frequentemente, irreversível. O choque que ocorre com quaisquer sinais de perfusão diminuída, mas pressão arterial normal, é o choque **compensado**. Quando a pressão arterial também cai, está presente o choque **hipotensivo**. A determinação da pressão arterial deve ser feita manualmente, usando-se um manguito de tamanho apropriado, porque os esfigmomanômetros automáticos podem dar leituras errôneas em crianças.

MANEJO DO CHOQUE

O acesso IV é essencial, mas pode ser difícil de estabelecer em crianças com choque. O acesso periférico, especialmente pelas veias antecubitais, deve ser tentado primeiramente, mas o cateterismo central deve seguir-se rapidamente, se o acesso periférico for malsucedido. Alternativas são o cateterismo percutâneo de veias femorais, subclávias, ou jugulares internas ou externas; a dissecção em sítios antecubitais, femorais, ou safenos; ou acessos intraósseos (IO) (Figura 11-7). Considerar a colocação de agulha IO em qualquer criança gravemente enferma, quando o acesso venoso não pode ser estabelecido rapidamente. Decisões sobre um acesso mais invasivo devem basear-se na perícia individual, assim como na urgência da obtenção do acesso. Usar cateteres curtos, de grosso calibre, para permitir velocidades máximas de fluxo. Em crianças gravemente enfermas, dois acessos IV devem ser instalados. Em recém-nascidos, a veia umbilical pode ser cateterizada. Considerar o acesso arterial, se monitoração batimento a batimento ou exames laboratoriais frequentes forem necessários.



▲ **Figura 11-7** Técnica de cateterismo intraósseo. O acesso IO é inserido segurando-se o cabo da agulha firmemente com a palma da mão e fazendo um ângulo perpendicular da ponta da agulha à superfície anterior da tíbia, aproximadamente dois dedos no sentido distal ao platô deste osso. Com um movimento firme, em torção, introduzir a agulha até sentir uma diminuição súbita da resistência quando a agulha penetrar no espaço medular. A aspiração de sangue e medula óssea confirma a colocação IO.

Diferenciação de estados de choque e terapia inicial

O tratamento para a circulação inadequada é determinado pela causa da falência circulatória.

A. Choque hipovolêmico

O tipo mais comum de choque na população pediátrica é por hipovolemia. Causas frequentes incluem desidratação, diabete, doença provocada pelo calor, hemorragia e queimaduras. Soro fisiológico ou lactato de Ringer (cristaloide isotônico) é administrado como terapia inicial. Dar 20 mL/kg de peso corporal, repetindo se necessário, com reavaliações frequentes, até que a perfusão se normalize. As crianças toleram grandes volumes de reposição de líquido. Tipicamente, no choque hipovolêmico, não mais que 60 mL/kg são necessários, mas um volume maior pode ser requerido, se as perdas contínuas forem graves. A monitoração apropriada e a reavaliação guiarão o tratamento. A transfusão com papa de hemácias está indicada nos pacientes de trauma que não responderem a duas aplicações de solução de cristaloide em bolo. Vasopressores não são necessários em estados hipovolêmicos simples.

B. Choque distributivo

O choque distributivo resulta de capacidade vascular aumentada com volume circulante normal. Os exemplos são sepse, anafilaxia e lesão da medula espinal. A terapia inicial é, novamente, a reposição isotônica de volume com cristaloide, mas podem ser necessários vasopressores, se a perfusão não se normalizar após a administração em bolo de 20 mL/kg de cristaloide, duas vezes. As crianças em choque distributivo devem ser internadas em uma unidade pediátrica de terapia intensiva.

C. Choque cardiogênico

O choque cardiogênico pode ocorrer como uma complicação de miocardiopatia congênita, miocardite, arritmias, intoxicações (p. ex., clonidina, antidepressivos tricíclicos), ou como uma complicação de choque prolongado devido a qualquer causa. O diagnóstico é sugerido por qualquer dos seguintes sinais: ritmo cardíaco anormal, veias do pescoço distendidas, estertores crepitantes, bulhas cardíacas anormais, como B_3 ou B_4, atrito pericárdico, pressão do pulso estreita, ou hepatomegalia. As radiografias de tórax podem mostrar cardiomegalia e edema pulmonar. Um bolo inicial de cristaloide pode ser dado, mas vasopressores e, possivelmente, redutores da pós-carga são necessários para

melhorar a perfusão. Fazer múltiplas aplicações de bolo é deletério. Uma monitoração cardiorrespiratória abrangente é necessária. As crianças em choque cardiogênico devem ser internadas em uma unidade pediátrica de terapia intensiva.

Observação e manejo adicional

Deve-se reavaliar clinicamente a resposta fisiológica a cada bolo de líquido, para determinar necessidades adicionais. Determinações seriadas da pressão venosa central, ou uma radiografia do tórax, podem ajudar a determinar o estado da volemia. Colocar uma sonda vesical de permanência para monitorar o débito urinário.

Deve-se ter cautela com a reposição de volume se a pressão intracraniana estiver potencialmente elevada, como no traumatismo craniano grave, na cetoacidose diabética, ou na meningite. Mesmo em tais situações, entretanto, o volume vascular normal precisa ser restabelecido, a fim de se obter uma pressão arterial média adequada, e, assim, a pressão de perfusão cerebral.

RESUMO DA REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

Avaliar o ABC de modo sequencial e, antes de analisar o próximo sistema, intervir imediatamente se um distúrbio fisiológico for detectado. É essencial que cada sistema seja reavaliado depois de cada intervenção, para garantir a melhora e prevenir a falta de reconhecimento da deterioração clínica.

ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12: Pediatric Advanced Life Support. Circulation 2005;112(Suppl):IV167–IV187 [PMID: 16314375].

Goldstein B et al.: International pediatric sepse consensus conference: Definitions for sepse and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Crit Care Med 2005;6:2 [PMID: 15636651].

Hazinski MF et al. (editors): *PALS Provider Manual*. American Heart Association, 2006.

APLS (the pediatric emergency medicine resource): http://www.apl-sonline.com

FÁRMACOS PEDIÁTRICOS DE EMERGÊNCIA

Embora a atenção cuidadosa com a via respiratória e a respiração permaneça como a linha mestra da reanimação pediátrica, frequentemente é necessário o uso de fármacos. A administração rápida na circulação central, que pode ser via cateter IV periférico, é essencial. Infundir os medicamentos perto da manga do cateter e irrigar com soro, para obter os efeitos sistêmicos mais rápidos. Se não for obtido acesso IV ou IO, alguns fármacos podem ser aplicados pela sonda endotraqueal (Quadro 11-1). O uso de fitas de mensuração de emergência com base no comprimento, que contêm doses de fármacos, tamanhos de equipamentos e quantidades de líquidos IV pré-impressos (fitas de Broselow), ou gráficos impressos de fármacos de reanimação, é muito mais preciso que fórmulas estimativas e ajuda a minimizar erros de dosagem. Fármacos de emergência selecionados de uso em pediatria estão resumidos no Quadro 11-2.

Quadro 11-1 Fármacos de emergência que podem ser aplicados por sonda endotraqueal

Lidocaína
Epinefrina
Atropina
Naloxone

ABORDAGEM À CRIANÇA SERIAMENTE ENFERMA

Um paciente instável pode se apresentar com um diagnóstico conhecido (asma com estado asmático e insuficiência respiratória; complicações de miocardiopatia congênita conhecida), ou em falência cardiorrespiratória de causa desconhecida. A abordagem inicial deve identificar isso rapidamente e reverter condições que ameaçam a vida. Crianças com doença crônica podem se apresentar com uma exacerbação aguda, ou com um problema novo, não relacionado.

PREPARAÇÃO PARA TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA

A reanimação ocorre simultaneamente em dois níveis: avaliação cardiorrespiratória rápida, com as medidas estabilizadoras indicadas, enquanto o aceso venoso é estabelecido e se inicia a monitoração cardiorrespiratória. A técnica de realização destas metas concomitantes é delineada a seguir.

A. Se foi recebido um aviso antecipando a chegada do paciente, preparar uma sala para reanimação e convocar o pessoal apropriado que for necessário, tal como um neurocirurgião, para uma criança não responsiva após um traumatismo craniano grave, ou um técnico de radiologia, para estudos de imagem.

B. Atribuir responsabilidades à equipe, inclusive o líder, mais outros designados para manejar a via respiratória, realizar compressões torácicas, obter o acesso venoso, colher sangue para exames de laboratório, colocar monitores, juntar dados adicionais da história e dar suporte à família. A abordagem em equipe é inestimável.

C. Equipamento adequado para a idade (inclusive lâmina de laringoscópio, sondas endotraqueais, sondas nasogástricas ou orogástricas, acessos IV e uma sonda vesical de permanência) e monitores (monitor cardiorrespiratório, oxímetro de pulso e manguito de pressão arterial apropriado) devem estar juntos e prontamente disponíveis. Usar uma fita de emergência com base em comprimento, se houver. Ver o Quadro 11-3 para tamanhos de sonda endotraqueal. Sondas endotraqueais com manguito são aceitáveis durante o cenário de internação, para crianças e lactentes além do período neonatal. As pressões de insuflação do manguito devem ser monitoradas cuidadosamente e mantidas abaixo de 20 cmH_2O. Em certas circunstâncias, como baixa complacência pulmonar, ou resistência alta da via respiratória, o uso de sondas com manguito pode ser preferível, em situações controladas.

Quadro 11-2 Fármacos pediátricos de emergência

Fármaco	Indicações	Dose e via	Comentário
Atropina	1. Bradicardia, especialmente de origem cardíaca 2. Bradicardia por estímulo vagal, p. ex., durante laringoscopia e intubação 3. Envenenamento por anticolinesterase	0,01-0,02 mg/kg (mínimo, 0,1 mg; máximo, 2 mg) IV, IO, ET. Pode-se repetir a cada 5 minutos.	A atropina pode ser útil em bradicardias de base primariamente cardíaca, hemodinamicamente significantes. Devido à bradicardia paradoxal vista algumas vezes em lactentes, é recomendada uma dose mínima de 0,1 mg pela American Heart Association. A epinefrina é o fármaco de primeira linha em pediatria para bradicardia causada por hipóxia ou isquemia.
Bicarbonato	1. Acidose metabólica documentada 2. Hiperpotassemia	1 mEq/kg IV ou IO; por hemogasometria arterial: 0,3 × kg × deficit de base. Pode-se repetir a cada 5 minutos.	Infundir lentamente. O bicarbonato de sódio somente será efetivo se o paciente estiver adequadamente oxigenado, ventilado e com perfusão. Alguns efeitos colaterais adversos.
Cloreto de cálcio a 10%	1. Hipocalcemia documentada 2. Dose excessiva de bloqueador de canal de cálcio 3. Hiperpotassemia, hipermagnesemia	10-30 mg/kg lentamente IV, preferivelmente por acesso central, ou IO com cautela.	O cálcio não é mais indicado para assistolia. Necrose tecidual potente resulta se ocorrer infiltração. Usar com cautela.
Epinefrina	1. Bradicardia, especialmente hipóxico-isquêmica 2. Hipotensão (por infusão) 3. Assistolia 4. Fibrilação ventricular fina refratária à desfibrilação inicial 5. Atividade elétrica sem pulso 6. Anafilaxia	*Bradicardia e parada cardíaca:* IV/IO: 0,01 mg/kg de solução a 1:10.000. ET: 0,1 mg/kg de solução a 1:1.000. *Anafilaxia:* SC/IM: 0,01 mg/kg de solução a 1:1.000. Dose máxima: 0,3 mg. Pode-se repetir a cada 5-15 minutos. Infusão constante por gotejamento IV: 0,1-1 mcg/kg/minuto.	A epinefrina é o fármaco isolado mais importante na reanimação pediátrica. Estudos pediátricos recentes têm mostrado que não há vantagem adicional à epinefrina em dose alta, em termos de sobrevivência à alta ou desfecho neurológico. Visto que outros estudos têm indicado efeitos adversos, inclusive aumento do consumo miocárdico de oxigênio durante a reanimação e piora da disfunção miocárdica pós-parada, a epinefrina em dose alta não é mais recomendada.
Glicose	1. Hipoglicemia 2. Alteração do estado mental (empírica) 3. Com insulina, para hiperpotassemia	0,25-0,5 g/kg IV ou IO. Infusão contínua pode ser necessária.	2-4 mL/kg SG_{10} 1-2 mL/kg SG_{25}
Naloxone	1. *Overdose* de opiáceo 2. Alteração do estado mental (empírica)	0,1 mg/kg IV, IO, ou ET; dose máxima, 2 mg. Pode-se repetir se necessário.	Os efeitos colaterais são poucos. Uma dose de 2 mg pode ser dada a crianças pequenas. Repetir quando necessário, ou administrar como infusão constante em *overdoses* de opiáceos.

SG_5, soro glicosado a 5%; ET, endotraqueal; IO, intraóssea; IV, intravenosa; SC, subcutânea.

RECEPÇÃO E AVALIAÇÃO

Na chegada do paciente, o líder da equipe começa uma avaliação rápida, ao passo que os demais membros realizam suas tarefas predeterminadas. Se o paciente for recebido de prestadores de assistência pré-hospitalar, deve-se ter uma atenção cuidadosa a seu relato, o qual contém informações que somente eles observaram. Intervenções e medicamentos devem ser prescritos apenas pelo líder da equipe, para evitar confusão. O líder deve abster-se de realizar procedimentos pessoalmente, o que pode distraí-lo ou distraí-la da condução ótima da reanimação. Deve ser mantido um registro cronometrado completo dos eventos, inclusive medicamentos, intervenções e resposta à intervenção.

Todos os casos

Além das compressões cardíacas e da ventilação, garantir que os seguintes passos sejam instituídos:

1. Fluxo alto de oxigênio a 100%.
2. Monitoração cardiorrespiratória, oximetria de pulso e pressão expiratória final de CO_2 se o paciente estiver intubado.
3. Acesso vascular (periférico, IO, ou central); é preferível ter duas linhas.
4. Sangue colhido e enviado. Determinação da glicemia à beira do leito é essencial.
5. Sinais vitais completos.

Quadro 11-3 Tamanhos de equipamento e peso estimado por idade

Idade (anos)	Peso (kg)	Tamanho da Sonda Endotraqueal (mm)[a,b]	Lâmina de Laringoscópio (Tamanho)	Cateter Torácico (Fr)	Foley (Fr)
Prematuro	1-2,5	2,5 (somente sem manguito)	0	8	5
Recém-nascido a termo	3	3,0 (somente sem manguito)	0-1	10	8
1	10	3,5-4,0	1	18	8
2	12	4,5	1	18	10
3	14	4,5	1	20	10
4	16	5,0	2	22	10
5	18	5,0-5,5	2	24	10
6	20	5,5	2	26	12
7	22	5,5-6,0	2	26	12
Idade (anos)	**Peso (kg)**	**Tamanho da Sonda Endotraqueal com Manguito (mm)[a,b]**	**Lâmina de Laringoscópio (Tamanho)**	**Cateter Torácico (Fr)**	**Foley (Fr)**
8	24	6,0	2	28	14
10	32	6,0-6,5	2-3	30	14
Adolescente	50	7,0	3	36	14
Adulto	70	8,0	3	40	14

[a] Diâmetro interno.
[b] Diminuir o tamanho da sonda em 0,5 mm se usar uma sonda com manguito.

6. Roupas removidas.
7. Sonda de Foley e sonda nasogástrica ou orogástrica inseridas.
8. Anamnese completa.
9. Notificação dos consultores necessários.
10. Suporte à família.
11. Ativação de força policial ou de segurança e trancamento da unidade de emergência, em casos envolvendo terrorismo potencial, violência de gangues ou ameaças ao *staff* ou família.

Quando apropriado

1. Imobilizar o pescoço.
2. Obter radiografia de tórax.
3. Inserir linha de pressão venosa central e arterial.

Hammill WW, Butler J: Pediatric advanced life support update for emergency department physicians. Clin Ped Emerg Med 2005;6:207.

Ludwic S, Lavelle JM: Resuscitation—pediatric basic and advanced life support. In Fleisher GR et al. (editors): *Textbook of Pediatric Emergency Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins, 2006:3–33.

Weiss M, Gerber AC: Cuffed tracheal tubes in children—things have changed. Pediatric Anesthesia 2006;16:1005 [PMID: 16972827].

ABORDAGEM AO PACIENTE PEDIÁTRICO COM TRAUMA

As lesões traumáticas, inclusive por colisões de veículos a motor, quedas, queimaduras e imersões, são responsáveis pelo maior número de óbitos entre crianças com mais de 1 ano de idade. Todos os prestadores de assistência pediátrica devem ter consciência desta estatística sombria. Esforços cooperativos entre especialistas em prevenção de trauma, prestadores de assistência pré-hospitalar e médicos e enfermeiros da assistência de emergência, cuidados críticos e reabilitação ajudarão a reduzir estas perdas terríveis.

Uma abordagem de equipe à criança com trauma grave, usando papéis designados conforme delineado na seção anterior, otimizará os resultados. Uma atmosfera calma na área de recepção contribuirá para uma assistência ponderada. As crianças conscientes ficam terrivelmente amedrontadas por uma lesão séria; a tranquilização pode ajudar a aliviar a ansiedade. Analgesia e sedação devem ser dadas a pacientes estáveis. É irracional deixar crianças sentirem dor desnecessariamente. Tratar a dor expeditamente, usando analgésicos orais ou parenterais com monitoramento contínuo. Os pais, frequentemente, estão ansiosos, zangados, ou com sentimentos de culpa, precisando do apoio contínuo da equipe, de assistentes sociais e de profissionais de vida da criança (terapeutas com conhecimento do desenvolvimento infantil). A fim de prover assistência multidisciplinar ótima, os centros regionais de trauma pediátrico oferecem equipes dedicadas de especialistas pediátricos em emergências,

cirurgia do trauma, ortopedia, neurocirurgia e cuidados críticos. A maioria das crianças com lesões traumáticas graves não é vista nestes centros. Os prestadores de assistência primária devem ser capazes de fornecer avaliação inicial e estabilização da criança com lesões ameaçadoras à vida, antes do transporte a um centro de trauma pediátrico aprovado.

MECANISMOS DE LESÃO

Documentar o tempo da ocorrência, o tipo de transferência de energia (p. ex., atingido por um carro, desaceleração rápida), os impactos secundários (se a criança foi arremessada pelo impacto inicial), o aspecto da criança na cena, as intervenções realizadas e a condição clínica durante o transporte. O relato do pessoal do serviço de resgate é inestimável. Encaminhar todas essas informações com o paciente à unidade de referência, se ocorrer transporte secundário.

O trauma em crianças predominantemente é contuso, com traumatismo penetrante ocorrendo em 10% dos casos. As lesões cranianas e abdominais são particularmente comuns e importantes.

AVALIAÇÃO INICIAL E MANEJO

A grande maioria das crianças que chega a um hospital com vida sobrevive até a alta. Visto que a maior parte das mortes por trauma em crianças se deve a lesões cranianas, a reanimação cerebral deve ser a consideração primordial quando se tratam crianças com lesões sérias. A medida final do desfecho é o nível resultante de funcionamento. Atenção estrita ao ABC garante oxigenação, ventilação e perfusão ótimas, e, finalmente, perfusão cerebral.

A inspeção primária e secundária é um método para avaliar e tratar pacientes com trauma de uma forma sistemática, que forneça uma avaliação rápida e uma fase de estabilização, seguidas por um exame da cabeça aos pés e pela fase de assistência definitiva.

INSPEÇÃO PRIMÁRIA

A inspeção primária tem o objetivo de identificar imediatamente e tratar todos os distúrbios fisiológicos resultantes do trauma. É a fase de reanimação. As prioridades ainda são abertura da via respiratória, respiração e circulação, mas com considerações adicionais importantes na situação de trauma:

*A*bertura da via respiratória, com controle da coluna cervical.

*B*oa respiração (b*reathing*).

*C*irculação, com controle de hemorragia.

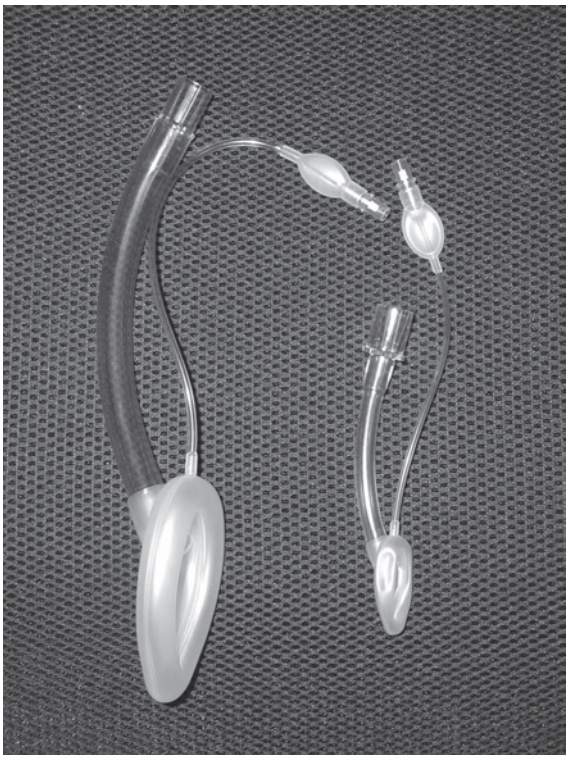
*D*eficit neurológico (incapacidade).

*E*xposição (manter um ambiente aquecido, despir o paciente completamente, e Examinar).

A avaliação e o tratamento do ABC são discutidos no início deste capítulo. As modificações no cenário de trauma são acrescentadas nas seções a seguir.

Via respiratória

A falta de manejo apropriado da via respiratória é a causa mais comum de morbidade e mortalidade preveníveis. Administrar alto fluxo de oxigênio a 100% a todos os pacientes. Durante a avaliação e o manejo da via respiratória, fornecer proteção da coluna cervical, inicialmente por imobilização manual em alinhamento, não tração. Então, colocar um colar duro de proteção da coluna cervical. A cabeça e o resto do corpo são presos a uma prancha de imobilização, circundados por um meio de acolchoamento de peso leve (p. ex., lençóis enrolados) para imobilizar ainda mais a cabeça e o corpo, permitindo que se gire a criança em caso de vômito. Avaliar a permeabilidade da via respiratória. Usar a elevação da mandíbula em vez do levantamento do queixo durante a intubação, para evitar flexão ou extensão do pescoço. Aspirar a boca e a faringe tornando-as livres de sangue, material estranho ou secreções, e remover dentes soltos. Inserir uma cânula orofaríngea se forem ouvidos ruídos nas vias respiratórias superiores ou ocorrer obstrução por prolapso posterior da língua. Uma criança com nível de consciência deprimido (escore < 9 na Escala de Coma de Glasgow), uma necessidade de ventilação ou hiperventilação prolongada, um traumatismo craniano grave ou uma intervenção operatória iminente requer intubação endotraqueal após pré-oxigenação com bolsa-máscara. Intubação orotraqueal é a via de escolha, e é possível sem manipulação da coluna cervical. A intubação nasotraqueal pode ser possível em crianças com 12 anos de idade ou mais que tenham respirações espontâneas — se não estiver contraindicada por lesão mediofacial com



▲ **Figura 11-8** Máscaras cânulas laríngeas de vários tamanhos

possibilidade de desintegração da placa cribiforme. Aparelhos de máscara cânula laríngea (LMA = *laryngeal mask airway*) estão sendo usados com frequência crescente, tanto no cenário pré-hospitalar como no de hospital. O aparelho consiste em uma sonda flexível presa a uma máscara inflável de borracha (Figura 11-8). A LMA é inserida às cegas na hipofaringe e situada sobre a laringe, ocluindo o esôfago. As vantagens de seu uso incluem a facilidade de inserção, o potencial mais baixo de trauma da via respiratória e as taxas de sucesso mais elevadas. Os pacientes permanecem em risco maior de aspiração com o uso de LMA em comparação com a intubação orotraqueal; portanto, a LMA não deve ser usada para manejo prolongado, definitivo, da via respiratória. Raramente, se a intubação traqueal não pode ser obtida — particularmente na situação de trauma facial massivo —, pode ser necessária a cricotireoidotomia. A cricotireoidotomia com agulha, usando um cateter de grosso calibre através da membrana cricotireoidiana, é o procedimento de escolha em pacientes com menos de 12 anos. Uma evisão operatória será necessária para a traqueostomia controlada formal.

Respiração

A maioria dos problemas de ventilação é resolvida adequadamente pelas manobras de via respiratória descritas neste capítulo e pela ventilação com pressão positiva. A avaliação da respiração é como foi descrito: avaliar se há uma frequência adequada e elevação simétrica do tórax com ruídos respiratórios, esforço respiratório, cor, desvio da traqueia, crépitos, segmentos instáveis, deformidade ou ferimentos penetrantes. As fontes de comprometimento pulmonar traumático incluem pneumotórax, hemotórax, contusão pulmonar, tórax instável e depressão do sistema nervoso central (SNC). Murmúrio vesicular assimétrico, particularmente com desvio concomitante da traqueia, cianose, ou bradicardia, sugerem pneumotórax, possivelmente de tensão. Para evacuar um pneumotórax de tensão, inserir um conjunto de cateter sobre agulha de grosso calibre ligado a uma seringa no segundo espaço intercostal, na linha médio-clavicular, na cavidade pleural e retirar ar. Se estiver presente um pneumotórax ou hemotórax, colocar um tubo torácico no quarto espaço intercostal, na linha axilar anterior. Conectar a um selo d'água. A inserção deve ser por cima da costela para evitar o feixe neurovascular que corre abaixo da reborda costal. Pneumotóraxes abertos podem ser tratados temporariamente fixando com esparadrapo gaze impregnada com petrolato em três lados sobre a ferida, criando uma valva unidirecional.

Circulação

Depois de começadas as intervenções em via respiratória e respiração, a situação hemodinâmica deve ser abordada. Além da avaliação circulatória discutida, a busca por hemorragia externa ou interna continuada também é importante na avaliação do trauma. Acesso IV de grosso calibre deve ser obtido no início da avaliação, preferivelmente em dois sítios. Se o acesso periférico não estiver disponível prontamente, é estabelecida uma linha central, uma dissecção, ou uma linha IO. Coloca-se um monitor cardiorrespiratório e um oxímetro, geralmente na chegada do paciente. A perfusão periférica e a pressão arterial devem ser avaliadas e registradas a intervalos frequentes. Determinar o hematócrito e fazer um resumo de urina em todos os pacientes. Grupo sanguíneo e prova cruzada devem ser obtidos na criança hipotensa que não responde a bolo de líquido isotônico, ou com hemorragia presente. Considerar estudos da coagulação, análises bioquímicas, transaminases hepáticas, amilase e triagem toxicológica, conforme indicado clinicamente.

A hemorragia externa pode ser controlada por compressão direta. Para evitar lesão de estruturas neurovasculares adjacentes, evitar a colocação de pinças hemostáticas em vasos, exceto no couro cabeludo. A determinação do sítio de uma hemorragia interna pode ser um desafio. Os sítios incluem tórax, abdome, retroperitônio, pelve e coxas. Sangramento para dentro da abóbada craniana raramente causa choque em crianças, exceto em lactentes. A avaliação por um clínico experiente com ajuda de tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia localizará o sítio do sangramento interno.

Suspeitar de tamponamento cardíaco depois de traumatismo penetrante ou contuso do tórax, se choque, atividade elétrica sem pulso, pressão do pulso estreita, distensão de veias do pescoço, hepatomegalia, ou abafamento de bulhas cardíacas estiverem presentes. A ultrassonografia pode ser diagnóstica, se prontamente disponível. Diagnosticar e tratar com pericardiocentese e infusão rápida de volume.

A ultrassonografia para trauma, ou FAST (*focused assessment with sonography for trauma*), é usada rotineiramente na população de trauma adulta. O propósito do exame em quatro incidências (bolsa de Morison, espaço esplenorrenal, espaço pélvico retrovesical e visão subcostal do coração) é detectar líquido livre ou sangue em espaços dependentes. Em adultos, tal detecção indica lesão clinicamente significativa, com probabilidade de cirurgia. A acurácia e as indicações em crianças são menos claras. As lesões de órgãos sólidos passam despercebidas mais frequentemente, e muito do manejo do trauma pediátrico é não operatório. Em consequência, a detecção de líquido livre por ultrassom em crianças tem menor probabilidade de levar à cirurgia, ou de resultar em mudança do manejo.

Tratar sinais de má perfusão vigorosamente: uma criança taquicárdica com um tempo de reenchimento capilar de 3 s, ou outra evidência de perfusão diminuída, está em *choque* e sofrendo agressões a órgãos vitais. Lembrar-se de que a hipotensão é um achado tardio. A reposição de volume é obtida inicialmente pela infusão rápida de soro fisiológico ou lactato de Ringer, 20 mL/kg de peso corporal. Se a perfusão não normalizar depois de duas infusões de cristaloide em bolo, 10 mL/kg de papa de hemácias são infundidos.

Uma reavaliação rápida deve seguir-se a cada bolo. Se os sinais clínicos de perfusão não tiverem normalizado, repetir o bolo. A falta de resposta, ou sinais de hipovolemia tardios ou recorrentes sugerem a necessidade de transfusão de sangue e possível

Quadro 11-4 Sistema AVDN para avaliação do nível de consciência

A **A**lerta
V Responsivo à **V**oz
D Responsivo à **D**or
N Não responsivo

Quadro 11-5 Escala de Coma de Glasgow[a]

Resposta com abertura dos olhos	
Espontânea	4
À fala	3
À dor	2
Nenhuma	1
Resposta verbal: Criança (*Modificação para lactente*)[b]	
Orientada (*Murmura, balbucia*)	5
Conversação confusa (*Choro irritado, consolável*)	4
Palavras inadequadas (*Grita à dor*)	3
Sons incompreensíveis (*Geme à dor*)	2
Nenhuma	1
Melhor resposta motora de membro superior: Criança (*Modificação para lactente*)[b]	
Obedece a comandos (*Movimentos normais*)	6
Localiza a dor (*Retira ao toque)*	5
Retira à dor	4
Flexão à dor	3
Extensão à dor	2
Nenhuma	1

[a] O número apropriado de cada seção é adicionado ao total entre 3 e 15. Um escore menor que 8 geralmente indica depressão do SNC, necessitando de ventilação com pressão positiva.
[b] Se nenhuma modificação estiver listada, a mesma resposta se aplica tanto para lactentes como para crianças maiores.

exploração cirúrgica. Para cada mililitro de perda de sangue externa, 3 mL de solução de cristaloide devem ser administrados.

Um problema comum é a criança com lesão cerebral que está em risco de hipertensão intracraniana e que também está com hipovolemia. Em tais casos, o volume circulante deve ser restabelecido para garantir perfusão cerebral adequada; portanto, a reposição de líquidos é necessária até que a perfusão se normalize. Daí em diante, fornecer líquidos de manutenção com reavaliações seriadas cuidadosas. **Não restringir líquidos** para crianças com traumatismos cranianos.

Deficit neurológico/incapacidade

Avaliar o tamanho das pupilas e sua reação à luz e o nível de consciência. O nível de consciência pode ser caracterizado de modo reprodutível pelo sistema AVDN (Quadro 11-4). Avaliações pela Escala de Coma de Glasgow Pediátrica podem ser feitas como parte da inspeção secundária (Quadro 11-5).

Exposição e ambiente

Lesões significantes podem passar despercebidas, a menos que a criança esteja despida e seja examinada completamente, de frente e de costas. Cortar as roupas para removê-las pode minimizar movimentos. Em função de sua alta razão de área de superfície para massa corpórea, lactentes e crianças resfriam-se rapidamente. A hipotermia compromete o desfecho, exceto em lesões isoladas da cabeça; portanto, monitorar continuamente a temperatura corporal e usar técnicas de aquecimento quando necessário. A hipertermia pode afetar adversamente os resultados em crianças com lesões cerebrais agudas; então, manter temperaturas corporais normais.

Monitoramento

Monitores cardiopulmonares, oximetria de pulso e monitores de pressão expiratória final de CO_2 devem ser instalados imediatamente. Ao término da inspeção primária, "tubos" adicionais devem ser colocados.

A. Cateter nasogástrico ou orogástrico

Presume-se que o estômago de uma criança esteja cheio. A distensão gástrica pela ventilação de pressão positiva aumenta a chance de vômitos e aspiração. A via nasogástrica deve ser evitada em pacientes com lesões médio-faciais significantes, para evitar o risco aumentado de colocação intracraniana.

B. Cateter vesical

Um cateter vesical de permanência deve ser inserido para monitorar o débito urinário. As contraindicações baseiam-se no riso de transecção uretral; os sinais incluem sangue no meato ou na bolsa escrotal, ou um deslocamento da próstata detectado ao toque retal. A urina deve ser testada para sangue. Depois do fluxo inicial de urina com a colocação do cateter, o débito urinário deve exceder 1 mL/kg/h.

INSPEÇÃO SECUNDÁRIA

Depois da fase de reanimação, deve ser feito um exame dos pés à cabeça, para revelar todas as lesões e determinar prioridades na assistência definitiva.

Pele

Pesquisar lacerações, hematomas, queimaduras, inchação e abrasões. Remover material estranho, limpando quando necessário. Achados cutâneos podem indicar patologia subjacente (p. ex., um hematoma do flanco superposto a uma contusão renal), embora sinais superficiais possam estar ausentes mesmo com lesão interna significante. Assegurar-se de que o estado de imunização da criança contra o tétano esteja atualizado. Considerar a globulina imune antitetânica para crianças imunizadas incompletamente.

Cabeça

Checar para hemotímpano e para vazamento de líquido cerebrospinal claro ou sanguinolento pelas narinas. O sinal de Battle

(hematoma sobre a mastoide) e os olhos de guaxinim são sinais tardios de fratura basilar do crânio. Explorar os ferimentos, avaliar para corpos estranhos e defeitos na gálea ou no crânio. A TC da cabeça é uma parte integral da avaliação para nível de consciência alterado, convulsão pós-traumática, ou achados neurológicos focais (ver seção sobre Traumatismo Craniano, adiante). A vacina pneumocócica está indicada para fraturas da base do crânio.

Coluna

Lesão da coluna cervical deve ser excluída em todas as crianças. Isto pode ser feito clinicamente em crianças com mais de 4 ou 5 anos de idade com achados neurológicos normais ao exame (inclusive movimentos voluntários de todas as extremidades), as quais sejam capazes de negar dor na linha média do pescoço, inclusive à palpação, e que não tenham outras lesões dolorosas distraidoras que possam obscurecer a dor de uma lesão da coluna cervical. Se radiografias estiverem indicadas, uma incidência em perfil do pescoço transversal à mesa é obtida inicialmente, seguida por incidências anteroposterior, odontoide e, em alguns casos, oblíqua. Estudos normais não excluem lesão significante óssea ou ligamentosa, ou envolvendo a própria medula espinal. Portanto, uma criança obnubilada deve ser mantida em imobilização da coluna cervical até que esteja acordada e um exame neurológico apropriado possa ser feito. Toda a coluna toracolombar deve ser palpada, e as áreas de dor espontânea ou à palpação devem ser radiografadas.

Tórax

Pneumotóraxes são detectados e descomprimidos durante a inspeção primária. Hemotóraxes podem ocorrer com fraturas de costelas, ou com lesões de vasos intercostais, grandes vasos pulmonares, ou parênquima pulmonar. Ruptura traqueobrônquica é suspeitada por um grande vazamento contínuo de ar, apesar de descompressão por cateter torácico. Contusões pulmonares podem requerer suporte de ventilação. Contusões miocárdicas e lesões aórticas são incomuns em crianças.

Abdome

O traumatismo abdominal contuso é comum nos politraumatizados. Pode existir lesão significante sem sinais cutâneos ou instabilidade de sinais vitais. Dor à palpação, reação de defesa, distensão, ruídos intestinais diminuídos ou ausentes, ou má perfusão obrigam a avaliação imediata por um cirurgião de trauma pediátrico. Lesão de vísceras sólidas frequentemente pode ser controlada de maneira não operatória em pacientes estáveis; entretanto, perfuração intestinal ou hipotensão necessita de tratamento cirúrgico. Exames seriados, ultrassonografia e TC fornecem auxílio diagnóstico. Provas de função hepática elevadas têm boa especificidade, mas sensibilidade apenas razoável, para lesão do fígado. Estudos de coagulação raramente são benéficos, se não estiver presente traumatismo craniano fechado concomitante. Obter uma amilase sérica imediatamente após o trauma é motivo de controvérsia, pois estudos recentes têm mostrado correlação variável entre níveis elevados e lesão pancreática.

Pelve

As fraturas pélvicas manifestam-se classicamente por dor, crepitação e movimentação anormal. A fratura pélvica é uma contraindicação relativa à inserção da sonda vesical. Realizar um toque retal, observando tônus, dor à palpação e, nos rapazes, a posição da próstata. As fezes devem ser testadas para sangue.

Sistema geniturinário

Se houver suspeita de transecção uretral, realizar uma uretrografia antes da inserção da sonda. Os estudos diagnósticos de imagem da criança com hematúria com frequência incluem TC, ou, ocasionalmente, urografia excretora. O tratamento da lesão renal é largamente não operatório, exceto pelas lesões do pedículo renal.

Extremidades

As fraturas de ossos longos são comuns, mas raramente ameaçam a vida. Examinar pulsos, perfusão e sensação. O comprometimento neurovascular requer consulta ortopédica imediata. O retardo do diagnóstico de fratura pode ocorrer quando as crianças estão comatosas; o reexame é necessário para evitar que se omitam fraturas previamente despercebidas. O tratamento de fraturas expostas inclui antibióticos, profilaxia do tétano e consulta ortopédica.

Sistema nervoso central

A maioria das mortes em crianças com politraumatismo é por lesões cranianas; assim, a assistência neurointensiva ótima é importante. Lesões significantes incluem lesão difusa de axônios; edema cerebral; hematomas subdurais, subaracnoideos e epidurais e hemorragias parenquimatosas. Lesão da medula espinal ocorre menos comumente. O nível de consciência pelo sistema AVDN (ver Quadro 11-4), ou pela escala de Coma de Glasgow (ver Quadro 11-5), deve ser avaliado seriadamente. Deficits requerem consulta neurocirúrgica imediata. Postura extensora ou flexora representa hipertensão intracraniana, e não atividade convulsiva, até prova em contrário. Se acompanhada por uma pupila fixa, dilatada, tal postura indica que uma síndrome de herniação está presente, e manitol, ou solução salina hipertônica a 3%, deve ser administrado, se a perfusão estiver normal. As metas de tratamento incluem combater a hipotensão agressivamente para otimizar a perfusão cerebral, fornecer oxigênio suplementar para manter as saturações acima de 90%, atingir a eucapnia (pressão expiratória final de CO_2 35-40 mmHg), evitar a hipertermia e minimizar estímulos dolorosos. A sequência rápida inicial de intubação, sedação e paralisia deve ser considerada. Hiperventilação profilática leve não é mais recomendada, embora períodos curtos de hiperventilação ainda estejam indicados no cenário de herniação aguda. Atividade convulsiva justifica exclusão de lesão intracraniana significante. Na situação de trauma, as convulsões são tratadas frequentemente com fosfenitoína. O uso de corticosteroides em doses altas para suspeita de lesão da medula espinal ainda não foi avaliado em crianças de modo prospectivo, e não é considerado padrão de assistência. Corticosteroides não estão indicados para traumatismo craniano.

Avarello JT, Cantor RM: Pediatric major trauma: An approach to evaluation and management. Emerg Med Clin North Am 2007;25:803 [PMID: 17826219].

Hegenbarth MA: Bedside ultrasound in the pediatric emergency department: Basic skill or passing fancy? Clin Ped Emerg Med 2004;5:201.

Kellogg ND; Committee on Child Abuse and Neglect: Evaluation of suspected child physical abuse. Pediatrics 2007;119:1232 [PMID: 17545397].

Orenstein JB: Prehospital pediatric airway management. Clin Ped Emerg Med 2006;7:31.

Sayer FT et al.: Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: The myth challenged through a structured analysis of published literature. Spine J 2006;6:335 [PMID:16651231].

Wegner S et al.: Pediatric blunt abdominal trauma. Pediatr Clin North Am 2006;53:243 [PMID: 16574524].

Advanced Trauma Life Support: http://www.facs.org/trauma/atls/information.html

TRAUMATISMO CRANIANO

As lesões fechadas da cabeça variam em gravidade, desde traumatismo menor assintomático, sem sequelas, até aquelas que levam ao óbito. Mesmo após o traumatismo craniano fechado menor, incapacidade de longa duração e sequelas neuropsiquiátricas podem ocorrer.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A lesão cerebral traumática é a lesão mais comum em crianças.
- Forças rápidas de aceleração-desaceleração (p.ex., o lactente sacudido), assim como o traumatismo direto à cabeça, podem resultar em lesão cerebral.
- Uma análise rápida pode ser feita avaliando-se o estado mental com o escore da Escala de Coma de Glasgow e examinando-se a resposta pupilar à luz.
- Traumatismos cranianos menores requerem uma avaliação de triagem com inventário de sintomas e exame neurológico completo.

Prevenção

A prevenção do traumatismo craniano pode ser obtida por várias estratégias simples, a saber. O uso de capacetes enquanto esquia, ou anda de bicicleta, motoneta, patinando, praticando *skate* e *snow-board*. O uso de quadriciclos (ATV = *all terrain vehicles*) está aumentando rapidamente entre as crianças, assim como a taxa de traumatismo craniano entre essas mesmas crianças. Trinta e cinco por cento de todos os óbitos relacionados com ATV ocorrem em crianças com menos de 16 anos de idade. Restringir o uso de ATV por crianças deve prevenir traumatismos cranianos. Aconselhar as famílias a não usar andadeiras com rodas é uma terceira estratégia de prevenção importante.

Achados clínicos

A anamnese deve incluir o tempo, o mecanismo e os detalhes do trauma. Altura da queda, tipo de piso onde caiu, nível de consciência no evento, estado mental e atividade subsequente, amnésia e vômitos são detalhes importantes. O exame físico, inclusive um exame neurológico detalhado, deve ser completo e atento ao mecanismo da lesão. Pesquisar lesões associadas, como fratura de mandíbula, lesão de couro cabeludo ou crânio, ou lesão da coluna cervical. Líquido cerebrospinal ou sangue pelas orelhas ou nariz, hemotímpano, ou o aparecimento posterior de hematomas periorbitários (olhos de guaxinim), ou o sinal de Battle implicam fratura basilar do crânio, uma indicação para vacina pneumocócica. Obter sinais vitais e avaliar o nível de consciência da criança pelo sistema AVDN (ver Quadro 11-4) ou Escala de Coma de Glasgow (ver Quadro 11-5), observando irritabilidade ou letargia; simetria, tamanho e reação à luz das pupilas; exame do fundo de olho; reflexos; postura corporal e tônus retal. Sempre considerar maus tratos à criança; as lesões observadas devem ser consistentes com a história, o nível de desenvolvimento da criança e o mecanismo da lesão.

Estudos radiográficos podem estar indicados. Chapas simples só são úteis em casos de traumatismo craniano penetrante, ou para afastar corpos estranhos. A morbidade principal não resulta diretamente de fraturas cranianas, mas sim da lesão intracraniana associada. Exames de TC devem ser feitos com base em achados clínicos na criança com vômitos persistentes, ou um exame neurológico anormal ou com lateralização, inclusive um estado mental anormal que não retorna rapidamente ao normal. Em lactentes, um exame neurológico normal não afasta hemorragia intracraniana significante; no cenário de um mecanismo apropriado, e se achados do couro cabeludo, como hematomas grandes, são encontrados, considerar a realização de TC.

Diagnóstico diferencial

Em lactentes pequenos, quando não há história disponível, considerar sepse. Infecção do SNC, intoxicação, ou outras causas clínicas de alteração do estado mental podem se apresentar de modo semelhante a traumatismos cranianos, que frequentemente não têm sinais externos de lesão. Alguns casos especiais de traumatismo craniano são apresentados.

CONCUSSÃO (LESÃO CEREBRAL TRAUMÁTICA LEVE)

Uma concussão é uma alteração breve do estado mental, com ou sem perda de consciência. Efeitos somáticos, cognitivos e emocionais podem ser vistos. Cefaleia, amnésia, náusea e vômitos são comuns. Ataxia não é incomum, mas não há achados focais ao exame neurológico detalhado. Uma TC será normal. O manejo baseia-se na evolução clínica e na disponibilidade de acompanhamento. O paciente pode ter alta depois de um período de observação, uma vez que se documente uma tendência clara para melhora dos sintomas. Os pais podem observar a criança em casa e retornar se ela exibir alteração do nível de consciência, vômitos persistentes, ou sintomas novos ou piorando.

LESÃO DIFUSA DE AXÔNIOS

A lesão difusa de axônios é uma forma potencialmente grave de lesão cerebral traumática, caracterizada por coma sem sinais focais ao exame neurológico. Podem não estar aparentes sinais externos de trauma. A TC inicial é normal, ou pode demonstrar apenas pequenas áreas esparsas de contusão cerebral e áreas de baixa densidade. Incapacidade prolongada pode ser subsequente à lesão difusa de axônios.

Complicações

Infecção do sistema nervoso central

Traumatismos cranianos abertos (fraturas com lacerações sobrejacentes) estão em risco de infecção por contaminação direta. As fraturas da base do crânio, que envolvem a placa cribiforme ou a cavidade da orelha média, podem servir de porta de entrada para *Streptococcus pneumoniae*.

Hipertensão intracraniana aguda

Uma observação de perto detectará sinais e sintomas iniciais de elevação da pressão intracraniana. O reconhecimento precoce é essencial para evitar desfechos desastrosos. Além das causas traumáticas, a elevação da pressão intracraniana, com ou sem síndromes de herniação, pode ser vista em hemorragia intracraniana espontânea, infecção do SNC, hidrocefalia, ruptura de malformação arteriovenosa, distúrbio metabólico (p. ex., cetoacidose diabética), obstrução de derivação ventriculoperitonial, ou tumor. Os sintomas incluem cefaleia, alterações visuais, vômitos, dificuldades da marcha e um nível de consciência progressivamente decrescente. O edema de papila é um sinal cardeal de pressão intracraniana aumentada. Outros sinais podem incluir rigidez de nuca, paralisias de nervos cranianos e hemiparesia progressiva. A tríade de Cushing (bradicardia, hipertensão e respirações irregulares) é um achado tardio e fatídico. Considerar a TC antes de punção lombar se houver preocupação com elevação da pressão intracraniana, em razão do risco de precipitar herniação. A punção lombar deve ser adiada se o paciente estiver instável.

Tratamento — A terapia para elevação da pressão intracraniana deve ser rápida e agressiva. Uma atenção estrita à oxigenação, à ventilação e à perfusão adequadas é o mais importante. A intubação em sequência rápida controlada com sedação apropriada, relaxamento muscular, agentes para reduzir a elevação de pressão intracraniana que acompanha a intubação e evitação da hipoperfusão e hipoxemia são todos aspectos importantes do tratamento. Períodos curtos de hiperventilação são reservados para herniação aguda. O manitol (0,5 g/kg IV), um diurético osmótico, reduzirá a água cerebral, como o fará a furosemida (0,1-0,2 mg/kg IV). Solução salina hipertônica (3%) também pode ser usada. Tais medidas podem baixar agudamente a pressão intracraniana. A infusão de líquidos e, em última instância, de vasopressores deve ser usada para manter normal a pressão sanguínea arterial e a perfusão periférica, se necessário. Medidas adjuvantes incluem elevação da cabeceira do leito a 30 graus, tratamento da hiperpirexia e da dor e manutenção da cabeça em uma posição de linha média. Obter uma avaliação neurocirúrgica imediata. Detalhes adicionais sobre o manejo da hipertensão intracraniana (edema cerebral) são apresentados no Capítulo 13.

Prognóstico

Os pacientes com lesão cerebral traumática leve podem ter alta com instruções escritas detalhadas. Se o exame permanecer normal depois de um período de observação, a supervisão parental e o acompanhamento são apropriados. As crianças não devem retornar a atividades atléticas, até que estejam livres de sintomas em repouso e com exercício. A maioria das crianças se recupera completamente. Sintomas persistentes devem motivar o encaminhamento para reabilitação e/ou avaliação neuropsicológica.

O prognóstico para crianças com lesões moderadas a graves depende de muitos fatores, inclusive gravidade do trauma inicial, presença de hipoxia ou isquemia, desenvolvimento e manejo subsequente de hipertensão intracraniana, e de lesões associadas.

Dias MS: Traumatic brain and spinal cord injury. Pediatr Clin North Am 2004;51:271 [PMID: 15062672].

McCrory P et al.: Consensus statement on concussion in sport: The 3rd international conference on concussion in sport. Neurosurgery 2009;44(4):434 [PMID: 19593427].

Mendelson KG: Pediatric injuries: Prevention to resolution. Surg Clin North Am 2007;87(1):207–228 [PMID: 17127129].

Pardes Berger R, Adelson PD: Evaluation and management of pediatric head trauma in the emergency department: Current concepts and state-of-the-art research. Clin Ped Emerg Med 2005;6:8.

QUEIMADURAS

QUEIMADURAS TÉRMICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A classificação da queimadura depende da localização e da extensão da lesão.
- Queimaduras das mãos, pés, face, olhos, orelhas e períneo são sempre consideradas como grandes queimaduras.

A queimadura térmica é uma causa importante de morte acidental e desfiguração em crianças. Dor, morbidade, a associação com maus tratos infantis e a natureza prevenível das queimaduras constituem uma área de grande preocupação em pediatria. Causas comuns incluem água ou alimentos quentes, aparelhos elétricos, chamas, grelhas, queimaduras relacionadas com veículos e frisadores de cabelos. As queimaduras ocorrem comumente em pré-escolares — mais frequentemente nos meninos que nas meninas.

Prevenção

A grande maioria das queimaduras é prevenível. Vasilhas com líquidos quentes devem ser colocadas o mais longe possível das beiras de bancadas. Os termostatos dos aquecedores de água devem ser regulados em menos de 49°C (120°F). Produtos químicos e fios de eletricidade devem ser mantidos fora de alcance. Protetor solar deve ser aplicado e chapéus usados em crianças com mais de 6 meses de idade, ao participar de atividades ao ar livre. Em geral, a exposição ao sol deve ser minimizada nesta população.

Achados clínicos

As queimaduras são classificadas clinicamente de acordo com a sua natureza, extensão e espessura. As queimaduras superficiais são dolorosas, secas, eritematosas e hipersensíveis. A queimadura solar é um exemplo comum. A cicatrização ocorre com dano mínimo da epiderme. As queimaduras de espessura parcial são subagrupadas como superficiais ou profundas, dependendo do aspecto e tempo de cicatrização. Queimaduras superficiais de espessura parcial são vermelhas e, frequentemente, formam bolhas. Queimaduras profundas de espessura parcial são esbranquiçadas e secas, clareiam com a pressão, e a pele envolvida tem diminuição da sensibilidade à dor. As queimaduras de espessura total afetam todos os elementos da epiderme e da derme, deixando a pele sem vascularização. A ferida é branca ou preta, seca, deprimida, de aspecto coriáceo, e insensível. A menos que se providencie enxertia de pele, a cicatriz será dura, irregular e fibrosa. As queimaduras de espessura total, ou subdérmicas, são as mais graves, estendendo-se através de todas as camadas da pele, assim como de fáscia, músculo e possivelmente osso, subjacentes. Chamuscamento de pelos nasais ou faciais, material carbonáceo no nariz e na boca e estridor podem estar presentes nas queimaduras por inalação, que podem prenunciar comprometimento crítico das vias respiratórias.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das queimaduras é limitado, quando uma história é fornecida. Na criança que não verbaliza, quando não há história disponível, a consideração alternativa primária é a celulite.

Complicações

As queimaduras superficiais e as superficiais de espessura parcial tipicamente cicatrizam bem. As queimaduras parciais profundas e as de espessura total têm o risco de formação de tecido cicatricial. A perda da função de barreira predispõe à infecção. O dano aos tecidos mais profundos em queimaduras de espessura total pode resultar em perda de função, contraturas, e, no caso de queimaduras circunferenciais, na síndrome de compartimento. Insuficiência renal, secundária à mioglobinúria ou hemólise microangiopática, e hiperpotassemia pela rabdomiólise representam uma preocupação.

Tratamento

O manejo depende da profundidade e da extensão da lesão. A extensão da queimadura pode ser classificada como grande ou pequena. As pequenas queimaduras têm menos de 10% da área de superfície corporal para as queimaduras superficiais e de espessura parcial, ou menos de 2% para queimaduras de espessura total. Queimaduras de espessura parcial ou total das mãos, pés, face, olhos, orelhas e períneo são consideradas grandes.

A. Queimaduras superficiais e de espessura parcial

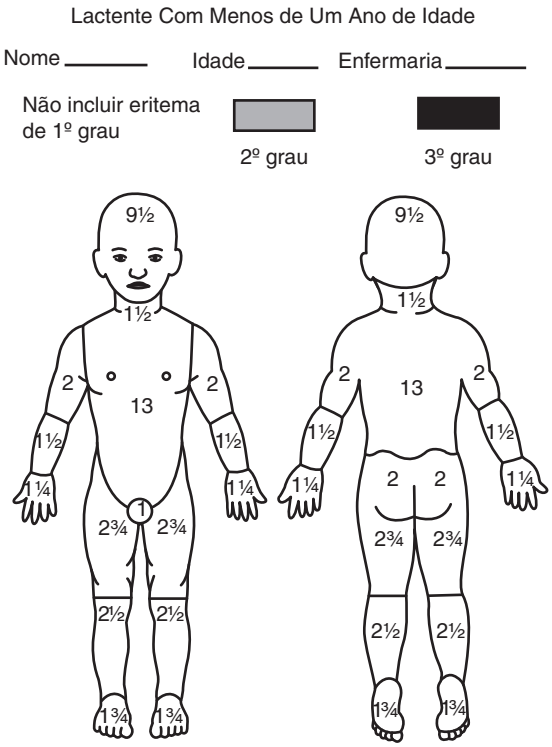
Estas lesões geralmente podem ser tratadas no cenário de ambulatório. Analgesia efetiva deve ser suprida e repetida como indicado para a criança. Codeína oral ou narcóticos parenterais estão indicados. As queimaduras superficiais são tratadas com compressas frias e analgesia. O tratamento de queimaduras de espessura parcial com bolhas consiste em limpeza antisséptica, cobertura antimicrobiana tópica e observação para infecção. As bolhas aparecem cedo nas queimaduras de espessura parcial mais profundas, e, se abertas, podem ser desbridadas. Alternativamente, a bolha pode ser usada como uma aba protetora depois da limpeza e curativo. Após o desbridamento, a ferida deve ser limpa com solução de iodopovidona diluída (1-5%), lavada rigorosamente com soro fisiológico e revestida com antibiótico tópico. A ferida deve ser protegida com um curativo volumoso e reexaminada dentro de 24 h, e seriadamente daí em diante. Feridas com um potencial para causar desfiguração ou deficit funcional — especialmente feridas da face, mãos, dedos, ou períneo — devem ser encaminhadas imediatamente a um cirurgião de queimados. Analgesia ambulatorial deve ser fornecida na alta.

B. Queimaduras de espessura total, de espessura parcial profunda ou extensa e subdérmicas

As grandes queimaduras requerem atenção particular ao ABC do manejo do trauma. O estabelecimento precoce de uma via respiratória artificial é fundamental nas queimaduras orais ou nasais, em razão de sua associação com lesões de inalação e estreitamento crítico da via respiratória.

O protocolo para a inspeção primária deve ser seguido (ver discussão anterior). Pode haver lesão de inalação por monóxido de carbono, cianeto ou outros produtos tóxicos. Uma sonda nasogástrica e um cateter vesical devem ser inseridos. A inspeção secundária deve verificar se qualquer outra lesão está presente, inclusive aquelas sugestivas de maus tratos.

A reanimação hídrica deve basear-se na avaliação clínica da volemia. Perdas grandes de líquidos são esperadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar e à pele sem revestimento. Uma vez que se consiga o volume intravascular adequado, são necessários líquidos apropriados que compensem as perdas aumentadas. As necessidades hídricas baseiam-se em achados de exame, porcentagem de área de superfície corporal queimada, profundidade e idade. É essencial manter a pressão intravascular normal e repor perdas de líquidos. A Figura 11-9 mostra porcentagens de área de superfície corporal por parte do corpo em lactentes e crianças maiores. A fórmula de Parkland para terapia hídrica é 4 mL/kg/% de área de superfície corporal queimada para as primeiras 24 h, com metade administrada nas primeiras 8 h, **em adição às taxas de manutenção**.



Variações da Distribuição de Adultos em Lactentes e Crianças (em Percentual)

	Recém-nascido	1 ano	5 anos	10 anos
Cabeça	19	17	13	11
Ambas as coxas	11	13	16	17
Ambas as pernas	10	10	11	12
Pescoço	2			
Tronco anterior	13			
Tronco posterior	13			
Ambos os braços	8			
Ambos os antebraços	6			
Ambas as mãos	5			
Ambas as nádegas	6			
Ambos os pés	7			
Genitália	1			
	100			

Estas porcentagens permanecem constantes em todas as idades

▲ **Figura 11-9** Modificação de Lund e Browder da escala de Berkow para estimativa da extensão de queimaduras. (A tabela sob a ilustração é de Berkow.)

As indicações para internação incluem grandes queimaduras, como definido anteriormente, incerteza de acompanhamento, suspeita de maus tratos, presença de lesão de vias respiratórias superiores, explosão, inalação, queimaduras elétricas ou químicas, queimaduras associadas a fraturas, ou necessidade de controle parenteral da dor. Crianças com doenças crônicas metabólicas ou do tecido conectivo e lactentes merecem hospitalização. As crianças com queimaduras subepidérmicas requerem hospitalização imediata em um centro de queimados sob os cuidados de um especialista em queimaduras, reanimação hídrica, desbridamento da ferida, e colocação de cobertura temporária da ferida.

Prognóstico

O desfecho depende de muitos fatores. Em geral, quanto maior for a área de superfície e profundidade da lesão de queimadura, maior o risco de morbidade no longo prazo e mortalidade.

QUEIMADURAS ELÉTRICAS

Mesmo um contato breve com uma fonte de alta voltagem resultará em uma queimadura de contato. Esta pode ser tratada de acordo com as diretrizes citadas. Quando um lactente ou pré-escolar morde um fio elétrico, ocorrem queimaduras da comissura labial que aparecem cinzentas e necróticas, com eritema circundante. Uma complicação tardia desta lesão é a hemorragia da artéria labial. Se for criado um arco com passagem de corrente através do corpo, o padrão da lesão térmica dependerá da via da corrente; portanto, pesquisar uma ferida de saída e lesões internas. Pode ocorrer dano extenso a tecidos profundos. A corrente atravessando o coração pode causar arritmias sem perfusão. Os efeitos neurológicos das queimaduras elétricas podem ser imediatos (p. ex., confusão, desorientação, lesão de nervo periférico), retardados (p. ex., lesão nervosa em membro com trombose após síndrome de compartimento), ou tardios (p. ex., dificuldade de concentração ou de memória).

Duffy BJ et al.: Assessment, triage, and early management of burns in children. Clin Ped Emerg Med 2006;7:82.

DISTÚRBIOS CAUSADOS POR ALTERAÇÃO DA TEMPERATURA AMBIENTAL

DOENÇAS RELACIONADAS COM O CALOR E CHOQUE TÉRMICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As crianças estão em risco aumentado devido a respostas peculiares ao estresse do calor.
- A doença causada pelo calor tem um espectro variando de cãibras do calor ao choque térmico ameaçador à vida.
- Um alto índice de suspeição é necessário para o diagnóstico, dada a falta de sintomas específicos e uma temperatura em geral normal ou só levemente elevada.

Prevenção

A exposição a extremos de temperatura por períodos prolongados deve ser evitada. Planejar atividades atléticas para o início da manhã, ou final da tarde e início da noite, a fim de evitar o horário com temperaturas mais altas durante o dia. É crucial providenciar hidratação adequada, sombra e períodos de repouso.

Achados clínicos

As **cãibras do calor** são caracterizadas por espasmos (não rigidez) breves, intensos, de músculos esqueléticos ou abdominais

após exercício. A temperatura central está normal ou levemente elevada. Pode haver hiponatremia, hipocloremia e, raramente, hipopotassemia associadas, mas a avaliação laboratorial não é rotineiramente necessária.

A **exaustão por calor** inclui sintomas constitucionais múltiplos e frequentemente vagos, manifestados após exposição ao calor. Os pacientes continuam a suar e têm proporções variáveis de depleção de sal e água. As temperaturas centrais devem ser monitoradas com frequência, e são, comumente, normais ou levemente aumentadas. Os sinais e sintomas de apresentação incluem fraqueza, fadiga, cefaleia, desorientação, palidez, sede, náusea e vômitos, e, ocasionalmente, cãibras musculares sem disfunção de SNC. O choque pode estar presente.

O **choque térmico** representa falha da termorregulação e é ameaçador à vida. O diagnóstico baseia-se em uma temperatura retal acima de 40,6°C com sinais neurológicos associados, em um paciente com história de exposição. Falta de sudorese **não** é um critério necessário. Os sintomas são semelhantes àqueles da exaustão pelo calor, mas a disfunção do SNC é mais proeminente. Os pacientes com choque térmico frequentemente estão incoerentes e combativos. Nos casos mais graves, vômitos, calafrios, coma, convulsões, rigidez de nuca e atitude de pose podem estar presentes. O débito cardíaco pode estar alto, baixo, ou normal. Hipoxia celular, disfunção enzimática e desintegração das membranas celulares levam a distúrbios globais de órgãos finais: rabdomiólise, necrose miocárdica, anormalidades eletrolíticas, necrose tubular aguda e insuficiência renal, degeneração hepática, síndrome da distrição respiratória aguda e coagulação intravascular disseminada.

Diagnóstico diferencial

Gastrenterite viral, sepse e outros processos infecciosos, síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna e envenenamento por anticolinérgico podem ter apresentações similares.

Tratamento

Retirar de um ambiente quente e remover as roupas é o primeiro passo no manejo de qualquer doença relacionada com o calor. As **cãibras de calor** respondem, tipicamente, ao repouso e à reidratação com soluções eletrolíticas. Cãibras mais intensas e **exaustão pelo calor** devem indicar dosagem de eletrólitos para guiar a reidratação com líquidos IV. Cãibras e exaustão pelo calor podem ser prevenidos por climatização e ingestão liberal de água e sal durante o exercício.

Manejo do choque térmico

1. Abordar o ABC (via respiratória, respiração, circulação), e administrar oxigênio a 100%.
2. Administrar líquidos IV: cristaloide para hipotensão, soro glicofisiológico para manutenção. Considerar a monitoração da pressão venosa central.
3. Uma vez que os esforços de reanimação tenham começado, resfriar o paciente pela remoção das vestes; vaporização com água fria; aplicação de gelo no pescoço, virilhas e axilas; abanar e utilizar outros equipamentos para resfriar. As medidas de resfriamento ativo devem ser interrompidas quando a temperatura central alcançar 39°C, para prevenir calafrios.
4. Colocar monitores, verificar temperaturas retais continuamente e colocar uma sonda de Foley e uma sonda nasogástrica.
5. Solicitar exames de laboratório: hemograma completo; eletrólitos; glicose; creatinina; tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial; creatinocinase; provas de função hepática; hemogasometria arterial; resumo de urina e cálcio, magnésio e fósforo séricos.
6. Internar em uma unidade de cuidados intensivos pediátrica.

Prognóstico

O prognóstico para cãibras de calor e exaustão pelo calor é excelente. Uma recuperação completa é a regra. Os pacientes com choque térmico estão em risco de lesão de órgãos vitais devido à depleção de volume, rabdomiólise, lesão renal direta, lesão hepatocelular e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

HIPOTERMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hipotermia é definida como uma temperatura central de < 35°C.
- As crianças estão em risco aumentado devido a uma razão maior de área de superfície corporal/peso.
- Em crianças, a hipotermia está associada mais comumente à submersão na água.

Prevenção

Dada a alta associação com lesões por submersão, as crianças devem ser monitoradas cuidadosamente quando na água. O uso apropriado de colete salva-vidas é crucial.

Achados clínicos

As manifestações clínicas da hipotermia variam com a gravidade da depressão da temperatura corporal. À medida que a temperatura central cai, uma variedade de mecanismos começa a conservar e a produzir calor. A vasoconstrição periférica permite a manutenção ótima da temperatura central. A produção de calor pode ser melhorada por um aumento de tônus muscular e metabolismo mediado pelo hipotálamo. Os calafrios aumentam a produção de calor a duas a quatro vezes os níveis basais. Os casos graves (< 28°C) imitam a morte: os pacientes estão pálidos ou cianóticos, as pupilas podem estar fixas e dilatadas, os músculos estão rígidos e pode não haver pulsos palpáveis. Frequências cardíacas tão baixas como 4-6 batimentos/minuto podem prover perfusão adequada, em razão das necessidades metabólicas reduzidas na hipotermia grave. Além da exposição ao frio, distúrbios que causam hipotermia incidental incluem sepse, distúrbios metabólicos, envenenamentos, distúrbios do SNC e endocrinopatias. Neonatos,

vítimas de trauma, pacientes intoxicados e os com incapacidades crônicas estão particularmente em risco. As taxas de mortalidade são altas e estão relacionadas com o distúrbio subjacente. Visto que os achados resultantes de hipotermia primária podem ser confundidos facilmente com aqueles de alterações *post mortem*, a morte não é declarada até que o paciente tenha sido reaquecido e permaneça não responsivo aos esforços de reanimação. Crianças com uma temperatura central tão baixa como 19°C têm sobrevivido neurologicamente intactas.

Tratamento

Crianças seriamente enfermas devem ter a temperatura central determinada rapidamente. Inversamente, hipotermia moderada terapêutica (32-34°C), após agressão hipóxico-isquêmica do SNC e lesão cerebral traumática isolada, é recomendada agora como potencialmente benéfica para recuperação do SNC.

A. Medidas gerais de suporte

O manejo da hipotermia é largamente de suporte. A temperatura corporal central deve ser documentada continuamente; monitorar com um termômetro retal de permanência de leitura baixa. Os pacientes devem ser manipulados suavemente, porque o miocárdio hipotérmico é estranhamente sensível e propenso a arritmias. Fibrilação ventricular pode ocorrer espontaneamente, ou em consequência de manipulação menor ou procedimentos invasivos. Se assistolia ou fibrilação ventricular estiver presente no monitor cardíaco, realizar compressões torácicas e usar técnicas padrão de suporte avançado à vida pediátrico, como indicado. Desfibrilação e terapia farmacológica devem ser iniciadas quando apropriado, mas podem não ter sucesso até que o reaquecimento central tenha ocorrido. Reversão espontânea ao ritmo sinusal aos 28-30°C pode ter lugar, quando o reaquecimento prosseguir.

B. Reaquecimento

Remover as roupas molhadas. As técnicas de reaquecimento são classificadas como externas passivas, externas ativas, ou reaquecimento interno ativo. O método escolhido baseia-se no grau de hipotermia. O reaquecimento passivo, tal como proteger com cobertores, só é apropriado para casos leves (> 33°C). Os métodos de reaquecimento externo ativo incluem lâmpadas de aquecimento, colchões térmicos ou cobertores elétricos, banhos de imersão em água morna, ou bolsas aquecidas de soluções IV. Deve-se estar ciente do potencial para baixa da temperatura central depois que o reaquecimento tenha começado, quando a vasodilatação permite que o sangue periférico mais frio se distribua na circulação central. Este fenômeno é chamado de *afterdrop* (queda de temperatura após reaquecimento).

As técnicas de reaquecimento interno ativo são usadas isoladamente, ou em combinação com aquecimento externo ativo, para hipotermia moderada à grave. As técnicas incluem a administração de oxigênio umidificado aquecido e o uso de líquidos aquecidos (até 40°C) para reposição IV, diálise peritoneal e lavagem do mediastino. A irrigação da bexiga e do intestino geralmente não é efetiva, em razão das baixas áreas de superfície para troca de temperatura. O reaquecimento sanguíneo extracorpóreo consegue o reaquecimento interno controlado, pode estabilizar distúrbios de volume e de eletrólitos e é maximamente efetivo (Quadro 11-6).

Quadro 11-6 Manejo da hipotermia

Medidas gerais
- Remover roupas molhadas.
- Administrar oxigênio a 100% aquecido e umidificado.
- Monitorar a temperatura central, as frequências cardíaca e respiratória e a pressão arterial, continuamente.
- Considerar a determinação da pressão venosa central para hipotermia grave.

Estudos laboratoriais
- Hemograma completo e plaquetas.
- Eletrólitos, glicose, creatinina e amilase no soro.
- Tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial.
- Hemogasometria arterial.
- Considerar triagem toxicológica.

Tratamento
- Corrigir hipoxemia, hipercapnia, pH < 7,2, anormalidades da coagulação e distúrbios da coagulação e dos eletrólitos.
- Iniciar técnicas de reaquecimento: passivo, ativo (interno e externo), dependendo do grau de hipotermia.
- Repor o volume intravascular com infusão de cristaloide intravenoso aquecido a 42ºC.
- Tratar assistolia e fibrilação ventricular por protocolos PALS. Continuar a massagem cardíaca pelo menos até que a temperatura central atinja 30ºC, quando a desfibrilação tem maior probabilidade de ser efetiva.

PALS, *pediatric advanced life support* (suporte avançado de vida em pediatria).

Prognóstico

Como em todo trauma, a recuperação da vítima de hipotermia é multifatorial. Se associada à lesão por submersão (ver a seguir), as lesões por anoxia do SNC e a lesão pulmonar desempenham um papel importante.

Grubenhoff JA et al.: Heat-related illnesses. Clin Ped Emerg Med 2007;8:59.

Ulrich AS, Rathlev NK: Hypothermia and localized cold injuries. Emerg Med Clin North Am 2004;22:281 [PMID: 15163568].

LESÕES POR SUBMERSÃO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- As lesões do SNC e as pulmonares são os responsáveis principais pela morbidade.
- A criança pode parecer bem na apresentação, mas alterações tardias do SNC e pulmonares podem ocorrer horas mais tarde.
- O período mínimo de observação é de 8-12 h.

Prevenção

Afogamento, definido como morte por submersão na água dentro de 24 h, é a segunda causa mais comum de óbito por lesão física não intencional entre crianças. Os perigos da água são

onipresentes, incluindo lagos e riachos, piscinas, banheiras e até mesmo vasos sanitários, baldes e máquinas de lavar. Os fatores de risco incluem epilepsia, álcool e falta de supervisão. O sexo masculino predomina nas mortes por submersão, assim como na maioria das outras mortes não intencionais. A prevenção é capital: grades em volta de piscinas públicas, uso de coletes salva-vidas, evitar nadar desacompanhado e supervisão adequada são importantes.

Patogênese

A maior parte da morbidade é gerada pela agressão ao SNC e pulmões. O laringospasmo ou o prender o fôlego podem levar à perda de consciência e colapso cardiovascular antes que possa ocorrer aspiração (afogamento seco). A anoxia por laringospasmo ou aspiração leva a dano irreversível do SNC depois de apenas 4-6 minutos. Uma criança precisa cair através do gelo, ou diretamente na água gelada, para que o metabolismo cerebral seja alentecido o suficiente pela hipotermia ao ponto de dar proteção contra o dano da anoxia.

Achados clínicos

Dependendo da duração da submersão e de algum efeito protetor da hipotermia, as crianças podem parecer clinicamente mortas, ou completamente normais. Tosse, batimentos de asas de nariz, gemidos, retrações, sibilos e/ou crépitos e cianose podem estar presentes. A observação durante algum tempo ajuda no prognóstico. A criança que tenha sido reaquecida até pelo menos 33°C, e que ainda está apneica e sem pulso, provavelmente não sobreviverá até a alta, ou sairá com deficits neurológicos graves. Contudo, até que possa ser feita uma determinação de morte cerebral, uma reanimação agressiva deve ser continuada em um paciente com retorno da circulação. Alterações cardiovasculares incluem depressão miocárdica e arritmias. As alterações eletrolíticas geralmente são leves. A menos que ocorra hemólise, as concentrações de hemoglobina também só mudam levemente. As radiografias de tórax podem ser normais, ou podem mostrar sinais de edema pulmonar. Com o tempo, as crianças podem desenvolver síndrome de distrição respiratória aguda (SDRA).

Tratamento

Considerar possíveis lesões associadas, inclusive traumatismo da cabeça ou pescoço. Para crianças que parecem bem inicialmente, a observação por 8-12 h detectará comprometimento pulmonar tardio, ou alterações no estado neurológico. Dificuldade respiratória, uma radiografia de tórax anormal, hemogasometria arterial anormal, ou hipoxemia por oximetria de pulso indicam a necessidade de tratamento com oxigênio suplementar, monitoramento cardiorrespiratório e reavaliação frequente. Avaliar seriadamente a dificuldade respiratória e o estado mental. Sinais de infecção pulmonar podem aparecer muitas horas depois do evento de submersão.

Os pacientes que estão em coma e que requerem ventilação mecânica têm um alto risco de encefalopatia anóxica. O valor da terapia com hiperventilação, corticosteroides, hipotermia intencional e barbitúricos permanece sem comprovação.

Prognóstico

A sobrevivência da vítima de quase-afogamento depende da duração da anoxia e do grau de lesão pulmonar. As crianças que experimentam submersão curta, com reanimação efetiva de alta qualidade, têm probabilidade de se recuperar sem sequelas.

Zuckerbraun NS, Saladino RA: Pediatric drowning: Current management strategies for immediate care. Clin Ped Emerg Med 2005;6:49.

MORDEDURAS DE ANIMAIS E HUMANAS

As mordeduras são responsáveis por um grande número de visitas aos serviços de emergência. A maioria dos casos fatais é causada por mordeduras de cães. Entretanto, as mordeduras de seres humanos e gatos causam a maioria das feridas por mordedura infectadas.

MORDEDURAS DE CÃES

Os meninos são mordidos mais frequentemente que as meninas, e na maioria dos casos a vítima conhece o cachorro. As crianças menores têm uma incidência mais alta de mordeduras na cabeça e no pescoço, ao passo que aquelas em idade escolar são mordidas mais frequentemente nas extremidades superiores.

As mordeduras de cães são tratadas de modo semelhante a outros ferimentos: irrigação com soro fisiológico em alta pressão e alto volume (> 1 L), desbridamento de qualquer tecido desvitalizado, remoção de substâncias estranhas e profilaxia do tétano. O risco de raiva por cães é baixo nos países desenvolvidos, mas a profilaxia da raiva deve ser considerada, quando apropriada. As feridas só devem ser suturadas, se necessário, por motivos estéticos, porque o fechamento da ferida aumenta o risco de infecção. Não usar adesivos de tecidos para o fechamento. Não há comprovação de que os antibióticos profiláticos diminuam as taxas de infecção em ferimentos de mordida de cão de baixo risco, não envolvendo as mãos ou os pés. Se uma mordedura atinge uma articulação, o periósteo, ou um feixe neurovascular, uma consulta cirúrgica ortopédica deve ser obtida com prontidão.

Os patógenos que infectam mordeduras de cães incluem *Pasteurella canis* e *Pasteurella multocida*, estreptococos, estafilococos e anaeróbios. As mordeduras de cães infectadas podem ser tratadas com penicilina para *P. multocida*, e cobertura de largo espectro pode ser feita com amoxicilina e ácido clavulânico, ou cefalexina (ver dose para mordeduras de gatos na próxima seção). Complicações de mordidas de cães incluem formação de cicatrizes, infecções do SNC, artrite séptica, osteomielite, endocardite e sepse.

MORDEDURAS DE GATOS

As feridas provocadas por gatos ocorrem mais frequentemente em meninas, e sua principal complicação é a infecção. O risco de infecção é mais alto em mordidas de gatos do que de cães, porque os primeiros produzem ferimentos por punção. O manejo é

semelhante ao das mordeduras de cães. Ferimentos por gatos *não* devem ser suturados, exceto quando absolutamente necessário por motivos estéticos. *P. multocida* é o patógeno mais comum. As mordeduras de gato criam um inóculo no ferimento de punção e são recomendados antibióticos profiláticos (penicilina mais cefalexina, ou amoxicilina e ácido clavulânico). A dose de triidrato de amoxicilina e ácido clavulânico deve ser no extremo mais alto da dosagem recomendada, a fim de garantir penetração tecidual adequada, tanto em mordeduras de cães como de gatos. A dose do componente amoxicilina deve ser 80 mg/kg/24 h, em três doses divididas. A dose máxima é de 2 g/24 h. Arranhões ou mordidas de gatos também podem resultar em febre da arranhadura de gato. Considerar fortemente internamento e antibióticos IV para feridas infectadas, especialmente das mãos e dos pés.

MORDEDURAS HUMANAS

A maioria das mordeduras humanas ocorre durante brigas. *P. multocida* não é um patógeno conhecido em mordeduras humanas; nas culturas, mais frequentemente, crescem estreptococos, estafilococos, anaeróbios e *Eikenella corrodens*. Feridas das mãos e feridas profundas devem ser tratadas com cobertura antibiótica contra *E. corrodens* e patógenos gram-positivos, por um antibiótico resistente à penicilinase. O manejo das feridas é o mesmo que para mordeduras de cães. Somente devem ser suturadas as lacerações graves envolvendo a face. Outras feridas podem ser manejadas com fechamento primário adiado, ou com cicatrização por intenção secundária. Uma complicação importante dos ferimentos por mordedura humana é a infecção das articulações metacarpofalangianas. Um cirurgião de mão deve avaliar lesões em punhos cerrados por mordeduras humanas. Em muitos casos, o desbridamento operatório é seguido por antibióticos IV.

Younggren BN: Emergency management of difficulty wounds: Part I. Emerg Med Clin North Am 2007;25:101 [PMID: 17400075].

SEDAÇÃO E ANALGESIA PARA PROCEDIMENTOS

O alívio da dor e ansiedade é um conceito capital na prestação de assistência pediátrica aguda, devendo ser considerado em todas as ocasiões. Muitos agentes também têm propriedades amnésicas. Agentes parenterais podem ser efetivos e seguros e produzem poucos efeitos colaterais, se usados criteriosamente.

Condições como redução de fratura, reparo de laceração, cuidados com queimadura, exames por agressão sexual, punção lombar, e procedimentos diagnósticos, como estudos de imagem de TC e ressonância magnética, todos podem ser realizados mais efetivamente e com compaixão se for usada sedação ou analgesia efetiva. O médico deve decidir se os procedimentos vão precisar de sedação, analgesia, ou ambas, e então escolher os agentes em conformidade.

A sedação segura e efetiva requer conhecimento minucioso do agente selecionado e de seus efeitos colaterais, assim como aparelhos de monitoração adequados, medicamentos, equipamentos e pessoal para reanimação. A decisão de realizar sedação e analgesia para procedimentos (SAP) deve ser orientada para o paciente e adaptada às necessidades específicas do procedimento, garantindo a segurança da criança durante todo o procedimento. A fim de completar esta tarefa com sucesso, uma avaliação minuciosa pré-procedimento deve ser completada, incluindo uma anamnese e exame físico direcionados. Os riscos, benefícios e limitações do procedimento devem ser discutidos com os pais ou guardiões, e deve ser obtido consentimento verbal, informado. A SAP então prossegue como a seguir:

1. Escolher o(s) medicamento(s) apropriado(s).
2. Garantir o estado de NPO (nada por via oral) adequado por 2-6 h, dependendo da idade e do tipo de ingestão. Para certos procedimentos de emergência, um estado de NPO subótimo pode ser permitido, com identificação dos riscos acompanhantes.
3. Estabelecer acesso vascular conforme o necessário.
4. Assegurar-se de que o equipamento e o pessoal de reanimação estejam prontamente disponíveis. Ligar os aparelhos de monitoração apropriados, como indicado.
5. Administrar o agente selecionado, com monitoração contínua para efeitos colaterais. Um observador dedicado, geralmente uma enfermeira, deve monitorar o paciente o tempo todo. Esforço respiratório, perfusão e estado mental devem ser avaliados e documentados seriadamente.
6. Dosar o medicamento para atingir o nível de sedação desejado. O nível ideal depende das metas de sedação e do tipo de procedimento. As metas da SAP no cenário de serviço de emergência geralmente envolvem sedação mínima ou moderada. Sedação mínima é um estado no qual o sensório do paciente está embotado, mas ele ainda responde a estímulos verbais. Sedação moderada é uma depressão da consciência em que a criança responde a estímulos táteis. Em ambos os casos, os reflexos das vias respiratórias estão preservados. É importante lembrar-se de que a sedação é um contínuo, e a criança pode passar para níveis de sedação mais profundos, não pretendidos.
7. Continuar monitorando o paciente depois que o procedimento tenha terminado e a criança tenha retornado ao estado mental da linha de base. Uma vez que o estímulo doloroso tenha sido corrigido, o estado mental e o esforço respiratório podem diminuir.
8. Os critérios para alta incluem a capacidade da criança de se sentar sem ajuda, tomar líquidos por via oral e responder a comandos verbais. Um material impresso de alta da SAP deve ser dado, com precauções para observação próxima e evitação de atividades potencialmente perigosas.

A seguir, alguns sedativos e analgésicos usados mais comumente:

1. Midazolam — Este agente tem utilidade particular em pediatria devido à sua segurança, ao início rápido e à meia-vida curta. A administração pode ser oral, retal, intranasal, intramuscular, ou IV. Quando dado lentamente por via intranasal, a cinética do fármaco é semelhante a quando aplicado por via intravenosa, embora muitos pacientes relatem uma sensação de queimor com a administração. A aplicação oral ou retal resulta em início relativamente retardado, e a dosagem é difícil. As injeções

intramusculares podem ser combinadas com analgésicos opiáceos, se analgesia sistêmica é desejada. A administração IV permite a capacidade ótima de titular a dose para o nível de sedação desejado. É melhor instalar um acesso IV em procedimentos complicados ou prolongados para facilitar a repetição da dose, o que também propicia a via IV se a reanimação se tornar necessária. Os efeitos colaterais potenciais do midazolam incluem depressão cardiorrespiratória.

2. Barbitúricos — Esta classe de agentes (p. ex., pentobarbital) tem o benefício de minimizar movimentos durante procedimentos, o que os torna vantajosos para estudos diagnósticos, como TC ou ressonância magnética. A administração retal de tiopental é segura e efetiva. O início de ação com administração IV é rápido. Efeitos colaterais potenciais, embora incomuns, incluem depressão cardiorrespiratória e laringospasmo.

3. Narcóticos — Agentes como fentanil e morfina têm poderosos efeitos analgésicos e sedativos, podendo ser combinados com ansiolíticos, como os benzodiazepínicos. Efeitos desejados e adversos, como depressão respiratória, são potenciados quando benzodiazepínicos e narcóticos ou barbitúricos são aplicados juntos. Portanto, as doses sedativas devem ser reduzidas quando sedativos e analgésicos são dados ao mesmo tempo.

4. Cetamina — Um fármaco comumente usado em serviços de emergência — a cetamina — propicia analgesia, efeito ansiolítico e amnésia, permitindo que a criança retenha reflexos protetores das vias respiratórias e estabilidade cardiorrespiratória. Além de fornecer "sedação dissociativa", esse fármaco simpatomimético também aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial. Os efeitos colaterais incluem salivação (portanto, ele é dado geralmente com o glicopirrolato como agente contra salivação), laringospasmo (raramente), nistagmo, reações emergentes e vômitos. Com o conhecimento abrangente deste medicamento, seu uso pode ser uma vantagem significativa para crianças.

5. Propofol — O propofol é um sedativo não opiáceo, não barbitúrico, que é altamente efetivo. Ele vem tendo uso crescente como um adjuvante da analgesia para procedimentos dolorosos nos serviços de emergência. O início de ação e a recuperação são rápidos. Os efeitos colaterais incluem hipotensão transitória e depressão respiratória dependente de dose, ou apneia. A monitoração cuidadosa é essencial.

American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry; Coté CJ et al.: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: An update. Pediatrics 2006;18:2587 [PMID: 17142550].

Doyle L, Colletti JE: Pediatric procedural sedation and analgesia. Pediatr Clin North Am 2006;53:279 [PMID: 16574526].

Godwin SA et al.: Clinical policy: Procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med 2005;45:177 [PMID: 15671976].

Krauss B, Green SM: Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006;367:766 [PMID: 16517277].

Meyer S et al.: Sedation and analgesia for brief diagnostic and therapeutic procedures in children. Eur J Pediatr 2007;166:291 [PMID: 17205245].

Roback MG et al.: Adverse events associated with procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: A comparison of common parenteral drugs. Acad Emerg Med 2005;12:508 [PMID: 15930401].

Shankar V, Deshpande JK: Procedural sedation in the pediatric patient. Anesthesiol Clin North Am 2005;23:635 [PMID: 16310656].

Envenenamento

12

Barry H. Rumack, MD
Richard C. Dart, MD, PhD

Exposições acidentais e intencionais a substâncias tóxicas ocorrem em crianças de todas as idades. As crianças mais jovens que a idade de 6 anos são envolvidas primariamente em exposições acidentais, com o pico de incidência nos 2 anos de idade. Das mais de 2,5 milhões de exposições relatadas pelo American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System, em 2008, 51% ocorreram em crianças com idade de 5 anos e menos, 6% naquelas com idade de 6-12 anos e 7% naquelas com idade de 13-19 anos. As crianças menores são expostas ocasionalmente à intoxicação intencional por meio das ações de pais ou cuidadores. A administração de agentes, como a difenidramina para induzir sono em um cenário de creche, a síndrome de Munchausen por procuração para obter ganho parental secundário, ou o dano deliberado, devem ser suspeitados quando a história não for consistente. O envolvimento de especialistas em maus tratos de crianças é muito útil nestes casos (ver Capítulo 7). Adolescentes são envolvidos em episódios intencionais ao tentar suicídio, ou experimentar várias drogas e agentes tóxicos. Em alguns locais, processos industriais ou de manufatura podem estar associados a lares e fazendas, e exposições a substâncias perigosas devem ser consideradas na história.

Bronstein AC et al.: 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Clin Toxicol (Phila) 2007;45:815 [PMID: 18163234].

PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS EM TOXICOLOGIA

Na avaliação do paciente intoxicado, é importante comparar os efeitos farmacológicos ou tóxicos previstos com a apresentação clínica do paciente. Se a história é de que o paciente ingeriu um tranquilizante há 30 minutos, mas o exame clínico revela pupilas dilatadas, taquicardia, boca seca, ruídos hidroaéreos intestinais ausentes e alucinações ativas — claramente toxicidade anticolinérgica —, o diagnóstico e a terapêutica devem prosseguir em conformidade com isso.

LD_{50}

Estimativas da LD_{50} (a quantidade por quilograma de peso de uma substância necessária para matar 50% de um grupo de animais de laboratório), ou dose letal mediana, são de pouco valor clínico em seres humanos. Geralmente é impossível determinar com precisão a quantidade ingerida ou absorvida, o estado metabólico do paciente, ou em que pacientes a resposta ao agente será atípica. Além disso, tais valores frequentemente não são válidos em seres humanos, mesmo que a história seja acurada.

Meia-vida ($t_{1/2}$)

A $t_{1/2}$ de um agente deve ser interpretada cuidadosamente. A maioria dos valores de $t_{1/2}$ publicados refere-se a doses terapêuticas. A $t_{1/2}$ pode crescer quando a quantidade de substância ingerida aumenta, para muitos produtos tóxicos comuns, como os salicilatos. Não se pode confiar na $t_{1/2}$ publicada para salicilato (2 h) para presumir eliminação rápida do fármaco. Em uma dose excessiva de salicilato (150 mg/kg), a $t_{1/2}$ aparente é prolongada para 24-30 h.

Volume de distribuição

O volume de distribuição (Vd) de uma substância é determinado dividindo-se a quantidade de fármaco absorvido pelo nível sanguíneo. Com a teofilina, por exemplo, o Vd é 0,46 L/kg de peso corporal, ou 32 L em um adulto médio. Ao contrário, a digoxina se distribui bem além da água corporal total. Como o cálculo produz um volume acima do peso corporal, esta cifra é designada como um "volume de distribuição aparente" (Quadro 12-1).

Carga corporal

O uso de princípios farmacocinéticos possibilita uma determinação prática da dose absorvida e permite uma compreensão do estado do paciente quanto à possível ocorrência de uma administração terapêutica ou de uma dose excessiva. Uma criança de 20 kg com um nível sanguíneo de acetaminofeno relatado como 200 mcg/mL (equivalente a 200 mg/L) teria uma carga corporal

Quadro 12-1 Alguns exemplos de pKa e Vd[a]

Fármaco	pK_a	Diurese	Diálise	Vd Aparente
Amobarbital	7,9	Não	Não	200-300% do peso corporal
Anfetamina	9,8	Não	Sim	60% do peso corporal
Ácido acetilsalicílico	3,5	Alcalina	Sim	15-40% do peso corporal
Clorpromazina	9,3	Não	Não	40-50 L/kg (2.800-3.500% do peso corporal)
Codeína	8,2	Não	Não	5-10 L/kg (350-700% do peso corporal)
Desipramina	10,2	Não	Não	30-40 L/kg (2.100-2.800% do peso corporal)
Etclorvinol	8,7	Não	Não	5-10 L/kg (350-700% do peso corporal)
Glutetimida	4,5	Não	Não	10-20 L/kg (700-1.400% do peso corporal)
Isoniazida	3,5	Alcalina	Sim	61% do peso corporal
Metadona	8,3	Não	Não	5-10 L/kg (350-700% do peso corporal)
Meticilina	2,8	Não	Sim	60% do peso corporal
Fenobarbital	7,4	Alcalina	Sim	75% do peso corporal
Fenitoína	8,3	Não	Não	60-80% do peso corporal
Tetraciclina	7,7	Não	Não	200-300% do peso corporal

[a]Listas abrangentes de dados farmacocinéticos para um grande número de fármacos estão incluídas logo antes do índice em cada edição de *Goodman & Gilman's The Pharmacological* Basis of *Therapeutics* (ver lista de referências).

de 4.000 mg de acetaminofeno. Isto é constatado tomando-se o volume de distribuição de 1 L vezes o peso da criança vezes o nível sanguíneo em miligramas por litro. Isto seria compatível com uma história de dose excessiva de haver consumido oito comprimidos de 500 mg, mas não seria compatível com uma história de administração terapêutica de 15 mg/kg por quatro doses. Tal administração terapêutica daria uma dose máxima administrada de 1.200 mg (20 kg vezes 15 mg/kg vezes quatro doses), o que está bem abaixo da carga corporal calculada. Dado o metabolismo do fármaco com uma meia-vida normal de 2 h, é aparente que grande parte das primeiras doses teria sido metabolizada, acrescentando mais a uma compreensão de que esta não deve ter sido uma dose terapêutica. Conquanto os pacientes que desenvolvem toxicidade hepática pelo acetaminofeno pudessem ter uma meia-vida prolongada mais tarde no curso, ela certamente não ocorreria com as doses terapêuticas iniciais.

Metabolismo e excreção

A via de excreção ou de destoxificação é importante para planejar o tratamento. O metanol, por exemplo, é metabolizado para o produto tóxico, ácido fórmico. Este passo metabólico pode ser bloqueado pelo antídoto fomepizol, ou pelo etanol.

Níveis sanguíneos

O tratamento do paciente envenenado nunca deve ser guiado somente por dosagens laboratoriais. Ele deve ser direcionado primeiramente pelos sinais e sintomas clínicos, seguido por terapia mais específica com base nas determinações de laboratório. Informações clínicas podem acelerar a identificação de um agente tóxico pelo laboratório.

PREVENÇÃO DOS ENVENENAMENTOS NA INFÂNCIA

A inclusão da prevenção de envenenamentos como parte da assistência rotineira de puericultura deve começar na consulta dos 6 meses. O folheto de prevenção de envenenamentos, incluído como Quadro 12-2, pode ser copiado e distribuído aos pais. Ele contém informações sobre prevenção de intoxicações, assim como ações de primeiros socorros que devem ser tomadas na ocorrência de uma exposição. Todos os centros de controle de envenenamento nos EUA podem ser alcançados discando-se 1-800-222-1222; a chamada será transferida automaticamente para o centro regional correto.*

TRATAMENTO GERAL DO ENVENENAMENTO

O telefone é, frequentemente, o primeiro contato no envenenamento pediátrico. Alguns pacientes podem ligar primeiro para o consultório de seu pediatra. A orientação adequada pelo telefone pode reduzir a morbidade e prevenir tratamento não indicado ou excessivo. A decisão quanto a encaminhar o paciente

* N. de T. No Brasil, esse tipo de serviço não tem uma coordenação centralizada. A rede de CCIE (Centros de Controle de Intoxicações e Envenenamentos) é descentralizada e municipalizada.

Quadro 12-2 Folheto de prevenção de envenenamentos e tratamento de emergência

Dicas de segurança para venenos

Se você ou sua criança entrou em contato com veneno, ligue para o **Poison Control Center**.* Enfermeiros e especialistas em venenos responderão à sua ligação. Na maioria dos casos, eles lhe ajudarão a resolver o problema sem sair de casa. Quando você precisar ir a um hospital, eles ligarão antes com informações detalhadas que ajudarão os médicos a tratar você ou sua criança de maneira rápida e correta.

Como as pessoas se envenenam

As pessoas podem respirar venenos, comê-los ou bebê-los, ou recebê-los na pele ou nos olhos. Você provavelmente sabe que anticongelantes, alvejantes e inseticidas são venenosos.
Mas você sabia que vitaminas, perfumes e maquiagem podem ser perigosos? Comer algumas plantas pode ser tóxico. Algumas picadas de aranha podem ser perigosas.
Tomar um remédio muito velho ou que não foi prescrito para você pode lhe fazer mal. Misturar tipos diferentes de remédios também pode ser perigoso.

"Fazer" e "não fazer" em segurança contra venenos

FAZER:	***NÃO FAZER:***
1. Pedir tampas de segurança para todos os medicamentos prescritos.	1. Não guarde juntos alimentos e produtos domésticos de limpeza.
2. Manter produtos de limpeza, inseticidas, medicamentos e outros produtos nocivos fora do alcance e da vista de crianças. Se possível, manter os produtos trancados.	2. Não tome remédios na frente de crianças; elas adoram imitar "papai" e "mamãe".
3. Guardar medicamentos nos recipientes originais.	3. Não chame remédio de doce.
4. Leia o rótulo antes de tomar um remédio; não tome medicamento que não tenha um rótulo.	4. Não tome medicamento que não seja para você. Nunca tome remédios no escuro.
5. Siga as instruções para todos os produtos.	5. Não coloque gasolina, inseticida, anticongelante ou produtos de limpeza em garrafas de refrigerante, xícaras, ou tigelas. Guarde-os sempre em seus recipientes originais.

As crianças podem pegar coisas em qualquer idade!	
Crianças com idade 0-6 meses	***Crianças com idade 1-3 anos***
Aprendem a rolar e alcançar coisas.	Têm a taxa mais alta de acidentes de todos os grupos.
Aprendem sobre seu ambiente colocando coisas em suas bocas.	Começam a imitar os pais e outros adultos.
Crianças com idade 7-12 meses	Põem coisas em suas bocas.
Começam a ficar curiosas e a explorar.	Começam a subir em coisas.
Aprendem a engatinhar, levantar-se e caminhar se segurando.	
Puxam coisas para baixo.	
Põem tudo em suas bocas.	

Perigos diferentes em épocas ou estações ou períodos diferentes do ano	
Perigos da primavera e do verão	***Perigos do outono e do inverno***
Pesticidas	Anticongelante
Fertilizantes	Monóxido de carbono
Plantas exteriores e cogumelos	Picadas de aranha viúva negra
Picadas de cobras, aranhas e outros insetos	Plantas e frutinhas do outono
Picadas de abelhas	Enfeites e decorações do Natal
Carrapatos	
Fluido de acendedor de carvão	

(continua)

Quadro 12-2 Folheto de prevenção de envenenamentos e tratamento de emergência (*continuação*)

Verifique esta lista para ter certeza de que seu lar é seguro
Cozinha
_ Remova produtos como detergentes, limpadores de ralos e soluções de lavar pratos de debaixo da pia.
_ Remova medicamentos de cima de bancadas, mesas, da geladeira, ou de peitoris de janelas.
_ Coloque trincos de segurança em todas as gavetas e armários que contenham produtos nocivos.
_ Armazene produtos nocivos longe dos alimentos.
Banheiro
_ Esvazie regularmente seu armário de remédios. Derrame os medicamentos velhos no vaso sanitário e dê descarga.
_ Mantenha todos os medicamentos em suas embalagens originais de tampa de segurança.
_ Mantenha medicamentos, *spray* de cabelos, pó de arroz, maquiagem, esmalte de unhas, produtos para o cabelo e antissépticos bucais fora de alcance.
Quarto de dormir
_ Não guarde remédios na cômoda ou mesinha de cabeceira.
_ Mantenha perfumes, maquiagem, loção de barba e outros produtos fora de alcance.
Área da lavanderia
_ Manter alvejantes, sabões, amaciadores de roupas, goma de amido e outros suprimentos fora de alcance.
_ Mantenha todos os produtos em seus recipientes originais.
Garagem/Porão
_ Manter inseticidas, herbicidas, gasolina, óleo, tinta e outros suprimentos em área trancada.
_ Manter todos os produtos em seus recipientes originais.
No domicílio em geral
_ Manter cerveja, vinho e outras bebidas alcoólicas fora de alcance.
_ Manter cinzeiros limpos e fora de alcance.
_ Manter plantas fora de alcance.
_ Manter a pintura em boas condições.
Ação de emergência caso sua criança...
Respire veneno
Leve a criança para o ar livre imediatamente. Abra portas e janelas.
Tenha contato com veneno na pele
Remova as roupas que contenham veneno. Lave a pele com água morna por 10 minutos. Lave suavemente com sabão e água e enxágue.
Tenha contato com veneno no olho
Derrame água morna suavemente sobre o olho, de um copo grande a 5 ou 8 cm do olho. Repetir por 15 minutos. Faça com que a criança pisque o mais que puder enquanto derrama água no olho. Não force a abertura do olho.
Engula veneno
Remédios: Não dê **nada** à criança até que você fale com o centro de envenenamentos ou seu médico.
Produtos químicos ou de limpeza: A menos que sua criança tenha desmaiado ou não possa engolir, dê leite ou água imediatamente. Ligue para o **Poison Control Center.***
Pediatra:_____ (Tel):_____

* N. de T. No Brasil, ligue para o Centro de Controle de Intoxicações e Envenenamentos (CCIE) de sua localidade ou região (o número do telefone geralmente consta na lista de telefones úteis nos catálogos telefônicos).
Informações adaptadas e utilizadas, por cortesia, do Rocky Mountain Poison Center, Denver, CO.

baseia-se na identidade e na dose do agente ingerido, idade da criança, hora do dia, confiabilidade dos pais e se há suspeita de negligência ou conduta perigosa para com a criança. Os centros de controle de envenenamento são a fonte de conselho telefônico especializado e têm programas de acompanhamento excelentes para manejar pacientes no lar, assim como fornecer informações adicionais de prevenção de envenenamentos.

CONTATO TELEFÔNICO INICIAL

As informações básicas obtidas no primeiro contato telefônico incluem nome do paciente, idade, peso, endereço e número do telefone; agente ingerido e sua quantidade; condição presente do paciente e tempo decorrido desde a ingestão ou outro tipo de exposição. Usar a história para avaliar a urgência da situação e decidir se está indicado o transporte de emergência imediato para uma unidade de saúde. Existe uma emergência se o produto ingerido é de alto risco (soluções cáusticas, fluoreto de hidrogênio, drogas de abuso, ou medicamentos, como bloqueador de canal de cálcio, opiáceo, agente hipoglicemiante, ou antidepressivo), ou se o autoenvenenamento foi intencional. Se não existe perigo imediato, obter mais detalhes sobre o agente tóxico suspeito. Se a criança precisa de transporte para uma unidade de saúde, instruir os pais que tudo que estiver na vizinhança da criança que possa ter sido uma causa de envenenamento deve ser levado para a unidade.

Pode ser difícil conseguir uma história acurada. Obter nomes de fármacos ou ingredientes, fabricantes, números de prescrições, nomes e números de telefone do médico que fez a prescrição e da farmácia, e qualquer outra informação pertinente. Descobrir se a substância foi compartilhada entre várias crianças, se ela foi adquirida recentemente, quem a tinha usado por último, o quanto o frasco estava cheio e quanto foi derramado. Determinar se o fato ocorreu em casa, na escola, ou em outro local. Se não houver certeza quanto à significância de uma exposição, consultar um centro de controle de envenenamento.

A cada ano, crianças são intoxicadas acidentalmente por medicamentos, polidores, inseticidas, desentupidores de canos, alvejantes, produtos químicos domésticos e materiais comumente guardados na garagem. É responsabilidade dos adultos assegurar-se de que as crianças não sejam expostas a substâncias potencialmente tóxicas.

Obtenção de informações sobre produtos tóxicos

Dados atuais sobre ingredientes de produtos comerciais e medicamentos podem ser obtidos de um centro de envenenamento regional certificado. É importante ter em mãos a embalagem real do produto ao telefonar. Cuidado: informações sobre antídotos nos rótulos de produtos comerciais ou no *Physicians' Desk Reference* podem estar incorretas ou inadequadas.

Acompanhamento

Em mais de 95% dos casos de ingestão de substâncias potencialmente tóxicas por crianças, uma ida ao hospital não é necessária. Nestes casos, é importante telefonar para o cuidador 1 a 4 h depois da ingestão. Se a criança ingeriu um agente desconhecido adicional e desenvolveu sintomas, pode ser necessária uma alteração no manejo, inclusive transporte para o hospital. Uma ligação adicional deve ser feita 24 h depois da ingestão, para começar o processo de prevenção de envenenamentos.

CONTATO INICIAL COM O SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

Assegurar-se de que o paciente está respirando

Em todas as emergências, os princípios de tratamento são atenção com via respiratória, respiração e circulação. Esses princípios algumas vezes são menosprezados sob as condições estressantes de um envenenamento pediátrico.

Tratar o choque

A terapia inicial do paciente hipotenso deve consistir em deitar o paciente na horizontal, ou com a cabeça mais baixa, e administrar soluções isotônicas intravenosas (IV). Os vasopressores devem ser reservados para pacientes intoxicados em choque que não respondam a estas medidas-padrão.

Tratar queimaduras e exposições de pele

Queimaduras podem ocorrer após a exposição a agentes fortemente ácidos ou alcalinos, ou a destilados de petróleo. As áreas queimadas devem ser descontaminadas por irrigação com solução salina estéril ou água. Uma unidade de queimados deve ser consultada se for sofrido um dano por queimadura mais que mínimo. A descontaminação da pele deve ser efetuada em um paciente com exposição cutânea. Os componentes do pessoal do serviço de emergência em contato com um paciente que tenha sido contaminado (com um inseticida organofosforado, por exemplo) devem ser eles próprios descontaminados, se sua pele ou vestuário se contaminar.

Colher uma história pertinente

A história deve ser colhida dos pais e de todos os indivíduos presentes na cena. Pode ser crucial determinar todos os tipos de produtos tóxicos no domicílio. Estes podem incluir fármacos usados por membros da família, produtos químicos associados às diversões ou suas ocupações, ou a pureza do suprimento de água. Hábitos dietéticos ou medicações incomuns, ou outras pistas quanto à possível causa do envenenamento, devem ser investigados.

TERAPIA DEFINITIVA DO ENVENENAMENTO

O tratamento do envenenamento, ou do envenenamento potencial, tem evoluído com o tempo, e medidas gerais, como prevenção da absorção e aumento da excreção, só são instituídas quando especificamente indicado. A terapia específica é direcionada para cada fármaco, produto químico, ou toxina, conforme descrito na seção seguinte sobre manejo.

Prevenção da absorção

A. Êmese e lavagem

Estas medidas raramente são usadas em pacientes pediátricos e só devem ser realizadas em consulta com um centro de envenenamentos.

B. Carvão

A dosagem de carvão é 1-2 g/kg (máximo, 100g) por dose. Repetir a dose de carvão ativado pode ser útil para aqueles agentes com passagem lenta pelo trato gastrintestinal (GI). Quando doses múltiplas de carvão ativado são administradas, doses repetidas de sorbitol ou de catárticos salinos não devem ser dadas. Doses múltiplas de purgativos podem causar desequilíbrios eletrolíticos e perda de líquidos. A dose de carvão é repetida a cada 2-6 h, até que o carvão tenha passado pelo reto.

C. Catarse

Apesar de seu uso disseminado, os catárticos não melhoram o resultado. Portanto, seu uso deve ser evitado.

D. Lavagem intestinal total

A lavagem intestinal total usa uma solução hipertônica não absorvível administrada oralmente, tal como CoLyte ou GoLYTELY. O uso deste procedimento em pacientes envenenados permanece controverso. As recomendações preliminares para o uso de irrigação intestinal completa incluem envenenamento por preparados de liberação prolongada, movimentação mecânica de itens através do intestino (p. ex., pacotes de cocaína, comprimidos de ferro) e envenenamento por substâncias que são mal absorvidas pelo carvão (p. ex., lítio, ferro). Doença intestinal subjacente e obstrução intestinal são contraindicações relativas ao seu uso. É recomendável uma consulta com um centro de envenenamentos regional.

American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists: Position paper: Ipecac syrup. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:133 [PMID: 15214617].

American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists: Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37:731 [PMID: 10584586].

Gielen AC et al.: Effects of improved access to safety counseling, products, and home visits on parents' safety practices: Results of a randomized trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:33 [PMID: 11772188].

Thummel KE, Shen DD: Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data. In Goodman LS et al. (editors): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGraw-Hill, 2001:1917.

Aumento da excreção

A excreção de certas substâncias pode ser acelerada por alcalinização urinária ou diálise e é reservada para circunstâncias muito especiais. É importante ter certeza de que o paciente não está com depleção de volume. Os pacientes hipovolêmicos devem receber um bolo de soro fisiológico de 10-20 mL/kg, seguido por administração de líquidos IV suficientes para manter o débito urinário em 2-3 mL/kg/h.

A. Alcalinização urinária

1. Diurese alcalina — A alcalinização urinária deve ser escolhida com base no pK_a da substância, de modo que a substância ionizada seja captada no lúmen tubular e não reabsorvida (ver Quadro 12-1). Assim, se o pK_a for menor que 7,5, a alcalinização urinária é apropriada; se ele está acima de 8,0, esta técnica geralmente não é benéfica. O pK_a é incluído, algumas vezes, juntamente com informações gerais dos fármacos. A alcalinização urinária é obtida com bicarbonato de sódio. É importante observar para hipopotassemia, causada pelo desvio intracelular do potássio. Acompanhar o K^+ sérico e observar evidências de hipopotassemia no eletrocardiograma (ECG). Se estiverem presentes complicações como insuficiência renal ou edema pulmonar, hemodiálise ou hemoperfusão podem ser necessárias.

B. Diálise

A hemodiálise (ou diálise peritoneal se a hemodiálise não estiver disponível) é útil no tratamento de alguns venenos e no tratamento geral de um paciente criticamente enfermo. A diálise deve ser considerada parte da assistência de suporte se o paciente satisfizer algum dos seguintes critérios:

1. Critérios clínicos

A. Toxicidade potencialmente fatal causada por uma substância dialisável e que não pode ser tratada por meios conservadores.

B. Hipotensão ameaçando a função renal ou hepática, que não pode ser corrigida pelo ajuste do volume circulante.

C. Hiperosmolaridade acentuada, ou distúrbios acidobásicos ou eletrolíticos graves, não respondendo à terapia.

D. Hipotermia ou hipertermia acentuada, não respondendo ao tratamento.

2. Diálise imediata — A diálise imediata deve ser considerada no envenenamento por etilenoglicol e metanol somente se a acidose for refratária, se o paciente não responder ao tratamento com fomepizol, ou se níveis sanguíneos de etanol de 100 mg/dL são mantidos consistentemente. A intoxicação refratária por salicilatos pode se beneficiar da diálise.

MANEJO DE ENVENENAMENTOS COMUNS ESPECÍFICOS

ACETAMINOFENO (PARACETAMOL)

A hiperdosagem de acetaminofeno é o envenenamento pediátrico mais comum e pode produzir hepatotoxicidade grave. A incidência de hepatotoxicidade em adultos e adolescentes tem sido relatada como 10 vezes mais alta que em crianças com idade abaixo de 5 anos. No último grupo, menos de 0,1% desenvolvem

hepatotoxicidade após uma dose excessiva de acetaminofeno. Em crianças, a toxicidade resulta mais comumente de hiperdosagem repetida por confusão sobre a dose apropriada para a idade, uso de produtos múltiplos que contenham acetaminofeno ou uso de supositórios de adulto.

O acetaminofeno é metabolizado normalmente no fígado. Uma pequena porcentagem do fármaco vai através de uma via que leva a um metabólito tóxico. Em geral, este reagente eletrofílico é removido inofensivamente por conjugação com a glutationa. Na hiperdosagem, o suprimento de glutationa fica exaurido, e o metabólito pode se ligar de forma covalente a componentes de células hepáticas para produzir necrose. Alguns autores têm proposto que doses terapêuticas de acetaminofeno podem ser tóxicas para crianças com estoques de glutationa esgotados. Entretanto, não há evidência de que a administração de doses terapêuticas possa causar toxicidade, e somente uns poucos relatos inadequados de casos têm sido feitos a este respeito.

Tratamento

O tratamento é administrar acetilcisteína. Ela pode ser administrada por via oral ou intravenosa. Em casos difíceis, pode ser obtida uma consulta com seu centro de controle de envenenamentos regional. Níveis sanguíneos devem ser obtidos 4 h depois da ingestão, ou tão cedo quanto possível daí em diante, e plotados na Figura 12-1. O nomograma só é usado para ingestão aguda, não para ingestões supraterapêuticas repetidas. Se o paciente ingeriu acetaminofeno em um preparado líquido, os níveis sanguíneos obtidos 2 h depois da ingestão refletirão acuradamente a toxicidade a ser esperada em relação ao nomograma-padrão (ver Figura 12-1). A acetilcisteína é administrada a pacientes cujos níveis de acetaminofeno caem na faixa tóxica do nomograma. A acetilcisteína é efetiva mesmo quando dada mais de 24 h depois da ingestão, embora seja mais efetiva quando administrada dentro de 8 h pós-ingestão.

A dose oral (VO) de acetilcisteína é 140 mg/kg, diluída em uma solução a 5% com suco de fruta adoçado, ou refrigerante. Os problemas primários associados à ingestão são náusea e vômitos. Depois desta dose de ataque, 70 mg/kg devem ser administrados oralmente a cada 4 h, por 72 h.

Para crianças pesando 40 kg ou mais, a acetilcisteína IV (Acetadote) deve ser administrada como uma dose de ataque de 150 mg/kg, aplicada durante 15-60 minutos; seguida por uma segunda infusão de 50 mg/kg durante 4 h, e então uma terceira infusão de 100 mg/kg durante 16 h (uma calculadora de dosagem está disponível em http://www.acetadote.com) (Quadro 12-3).

Para pacientes pesando menos de 40 kg, a acetilcisteína IV deve ter uma diluição menor, para evitar hiponatremia (Quadro 12-4).

A terapia sob medida para o paciente é crítica quando se utiliza o protocolo IV "20 h", e aqueles pacientes que ainda têm acetaminofeno mensurável e/ou níveis elevados de aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase (AST/ALT) podem necessitar de tratamento além das 20 h recomendadas na bula do produto.

AST — transaminase glutâmico oxalacética (AST-TGO), ALT — transaminase glutâmico pirúvica (ALT-TGP), bilirrubina sérica e tempo de protrombina plasmática devem ser acompanhados diariamente. Anormalidades significantes da função hepática podem não atingir um pico até 72-96 h depois da ingestão.

Hiperdosagens mal calculadas repetidas, dadas por pais para tratar febre, são a causa principal de toxicidade em crianças com menos de 10 anos, e os pais, frequentemente, não têm ciência da significância dos sintomas de toxicidade, retardando, assim, o seu pronto reconhecimento e terapia.

Bond GR: Reduced toxicity of acetaminophen in children: It's the liver. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:149 [PMID: 15214619].

Dart RC, Rumack BH: Patient-tailored acetylcysteine administration. Ann Emerg Med 2007;50:280–281 [PMID: 17418449].

Marzullo L: An update of *N*-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatr 2005;17:239 [PMID: 15800420].

Rumack BH: Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:3 [PMID: 11990202].

Yarema MC et al.: Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning.Ann Emerg Med 2009;54(4):606–614 [PMID: 19556028].

ÁLCOOL ETÍLICO (ETANOL)

Bebidas alcoólicas, tinturas, cosméticos, colutórios para higiene bucal e compressas com álcool são fontes comuns de envenenamento em crianças. A exposição concomitante a outros antidepressivos aumenta a gravidade da intoxicação. Na maioria dos Estados, níveis alcoólicos de 50-80 mg/dL são considerados compatíveis com faculdades prejudicadas, e níveis de 80-100 mg/dL são considerados como evidência de intoxicação. (Os níveis sanguíneos citados aqui são para adultos; números comparáveis para crianças não estão disponíveis.)

Informações errôneas recentes com relação a desinfetantes de mãos têm indicado que uma "lambida" após aplicação na mão poderia causar toxicidade em crianças. Na verdade, não é o caso; porém, como estes desinfetantes manuais contêm 62% de etanol, a toxicidade depois de ingestão é muito possível. A concentração sanguínea potencial de etanol após o consumo de uma solução a 62% em uma criança de 10 kg é calculada a seguir:

$$1 \text{ oz.} = 30 \text{ mL} \times 62\% = 18{,}6 \text{ mL de etanol puro}$$

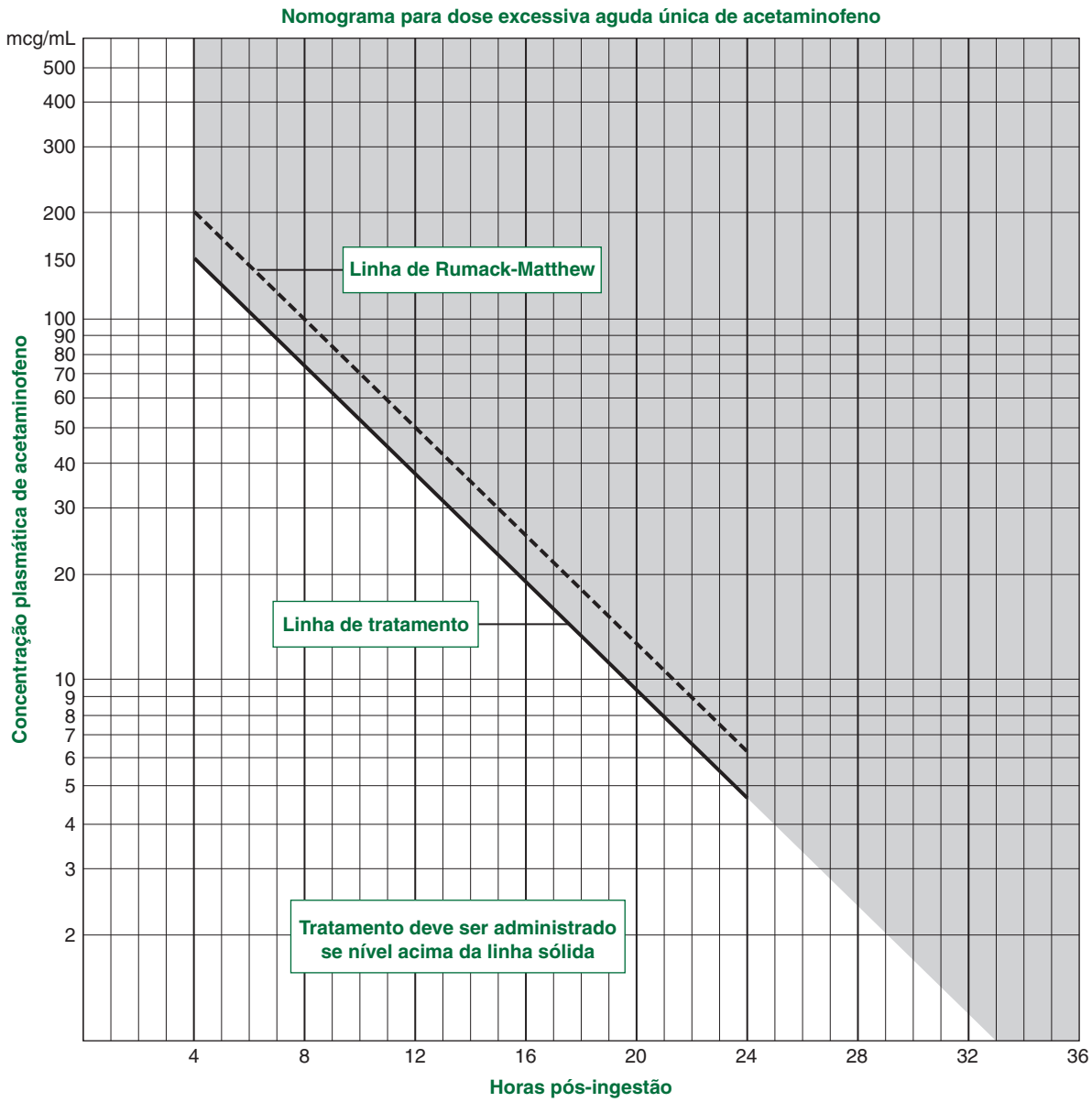
$$18{,}6 \text{ mL} \times 0{,}79 \text{ (a gravidade específica)} = 14{,}7 \text{ g de etanol, ou } 14.700 \text{ mg}$$

Em um paciente pesando 10 kg, a distribuição na água corporal total (Vd) será 6 L — esta é a quantidade da água corporal em que o etanol será distribuído.

$$14.700 \div 6 \text{ L} = 2.450 \text{ mg/L}$$

$$2.450 \text{ mg/L} \div 10 = 245 \text{ mg/dL}$$

Com base nestes cálculos, uma criança de 10 kg consumindo 15 mL teria uma concentração de 122,5 mg/dL; uma criança de



Nomograma: Concentração plasmática de acetaminofeno *versus* tempo depois da ingestão de acetaminofeno (adaptado, com permissão, de Rumack e Matthew. *Pediatrics*. 1975;55:871-876). O nomograma foi desenvolvido para estimar a probabilidade de uma concentração plasmática de acetaminofeno em relação ao intervalo pós-ingestão resultar em hepatotoxicidade e, portanto, se a terapia com acetilcisteína deveria ser administrada.

Cautelas para o uso deste gráfico:

1. As coordenadas de tempo se referem ao tempo pós-ingestão.
2. O gráfico relaciona-se apenas com concentrações plasmáticas subsequentes a uma ingestão de dose excessiva aguda, única.
3. A linha de tratamento é grafada 25% abaixo da linha de Rumack-Matthew para dar margem a erros potenciais das dosagens plasmáticas de acetaminofeno e da estimativa de tempo de ingestão de uma dose excessiva (Rumack et al. *Arch Intern Med*. 1981;141 (suppl): 380-385).

▲ **Figura 12-1** Gráfico semilogarítmico de níveis plasmáticos de acetaminofeno *versus* tempo. (Modificada e reproduzida, com permissão, de Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55:871.)

Quadro 12-3 Administração de acetilcisteína intravenosa para crianças pesando 40 kg ou mais

Peso Corporal		PRIMEIRO 150 mg/kg em 200 mL de Dextrose a 5% em 15 minutos	SEGUNDO 50 mg/kg em 500 mL de Dextrose a 5% em 4 h	TERCEIRO 100 mg/kg em 1.000 mL de Dextrose a 5% em 16 h
(kg)	(lb)	Acetadote (mL)	Acetadote (mL)	Acetadote
100	220	75	25	50
90	198	67,5	22,5	45
80	176	60	20	40
70	154	52,5	17,5	35
60	132	45	15	30
50	110	37,5	12,5	25
40	88	30	10	20

Quadro 12-4 Administração de acetilcisteína intravenosa para crianças pesando menos de 40 kg

Peso Corporal		Infusão de ataque (15 minutos) — 150 mg/kg		
(kg)	(lb)	NAC[1] 20% (mL)	Volume diluente $SG_{5\%}$ (mL)	Volume final (mL)
30	66	22,5	90	112,5
25	55	18,75	75	93,75
20	44	15	60	75
15	33	11,25	45	56,25
10	22	7,5	30	37,5
Peso corporal		**Segunda infusão (4 h) — 50 mg/kg**		
(kg)	(lb)	NAC[1] 20% (mL)	Volume diluente $SG_{5\%}$ (mL)	Volume final (mL)
30	66	7,5	30	37,5
25	55	6,25	25	31,25
20	44	5	20	25
15	33	3,75	15	18,75
10	22	2,5	10	12,5
Peso corporal		**Terceira infusão (16 h) — 100 mg/kg**		
(kg)	(lb)	NAC[1] 20% (mL)	Volume diluente $SG_{5\%}$ (mL)	Volume final (mL)
30	66	15	60	75
25	55	12,5	50	62,5
20	44	10	40	50
15	33	7,5	30	37,5
10	22	5	20	25

[1] NAC, N-acetilcisteína.

20 kg consumindo 30 mL teria uma concentração de 122,5 mg/dL; uma criança de 30 kg consumindo 30 mL teria uma concentração de 81,7 mg/dL; e um adulto de 70 kg consumindo 30 mL teria uma concentração de 35 mg/dL.

Uma "bombeada" de um frasco de desinfetante manual libera aproximadamente 2,5 mL do produto. Se ingerida, esta quantidade (contendo 62% de etanol) criaria uma concentração de etanol no sangue como a seguir:

1. em uma criança de 10 kg: 23,1 mg/dL;
2. em uma criança de 20 kg: 11,6 mg/dL;
3. em uma criança de 30 kg: 7,7 mg/dL.

As crianças mostram uma alteração do sensório com níveis sanguíneos tão baixos como 10-20 mg/dL, e qualquer criança exibindo tais alterações deve ser vista imediatamente. Embora seja improvável que uma "lambida" ou uma "gota" produza toxicidade, a acurácia da história deve ser considerada antes de se determinar se a criança deve ou não ser examinada.

A absorção completa do álcool requer 30 minutos a 6 h, dependendo do volume, da presença de alimento e do tempo gasto no consumo do álcool. A taxa de degradação metabólica é constante (cerca de 20 mg/h em um adulto). O etanol absoluto, 1 mL/kg, resulta em um nível sanguíneo com pico de cerca de 100 mg/dL em 1 h depois da ingestão. A intoxicação aguda e o alcoolismo crônico aumentam o risco de hemorragia subaracnoidea.

Tratamento

Geralmente, a única medida necessária é o manejo da hipoglicemia e da acidose. Instalar uma infusão IV de $SG_{5\%}$ ou $SG_{10\%}$ se a glicemia for menor que 60 mg/dL. Frutose e glucagon já foram sugeridos, mas não são mais usados. A morte geralmente é causada por insuficiência respiratória. Em casos graves, pode ocorrer edema cerebral, que deve ser tratado de forma apropriada.

ANFETAMINAS E FÁRMACOS CORRELATOS (METANFETAMINA)

Apresentação clínica

A. Envenenamento agudo

O envenenamento por anfetamina e metanfetamina é comum, em razão da disponibilidade disseminada de "comprimidos para emagrecer" e do uso de "rebite" e "bolinha" por adolescentes. (Deve-se ter cuidado com a interpretação de termos de gíria, porque eles têm múltiplos significados.) Uma nova causa de envenenamento por anfetamina inclui os fármacos para tratamento do transtorno do deficit de atenção/hiperatividade, como o metilfenidato. Os sintomas incluem estimulação do SNC, ansiedade, hiperatividade, hiperpirexia, hipertensão, cólicas abdominais, náusea e vômitos e incapacidade de eliminar urina. Os casos graves incluem rabdomiólise, frequentemente. Uma psicose tóxica indistinguível da esquizofrenia paranoide pode ocorrer.

B. Envenenamento crônico

Os usuários crônicos de anfetamina desenvolvem tolerância; mais de 1.500 mg de metanfetamina IV podem ser usados diariamente. Hiperatividade, desorganização e euforia são seguidas por exaustão, depressão e coma, durando 2-3 dias. Grandes usuários, tomando mais de 100 mg/dia, têm agitação, pensamento descoordenado, insônia, nervosismo, irritabilidade e alucinações visuais. Psicose pode ser precipitada pela administração crônica de doses altas. Depressão, fraqueza, tremores, queixas do trato GI e pensamentos suicidas ocorrem frequentemente.

Tratamento

O tratamento de escolha é o diazepam, titulado em pequenos incrementos até o efeito. Doses totais muito grandes podem ser necessárias. Em casos de agitação extrema ou alucinações, o droperidol (0,1 mg/kg por dose) ou haloperidol (até 0,1 mg/kg) por via parenteral tem sido usado. Os usuários crônicos podem ter uma retirada rápida das anfetaminas. Se tiverem sido usados comprimidos com uma combinação anfetamina-barbitúrico, os barbitúricos devem ser retirados gradualmente, para prevenir convulsões por abstinência. Deve ser providenciado tratamento psiquiátrico.

Schwartz RH, Miller NS: MDMA (ecstasy) and the rave: A review. Pediatrics 1997;100:705 [PMID: 9310529].

Smith LM et al.: The infant development, environment, and lifestyle study: Effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. Pediatrics 2006;118:1149–1156 [PMID: 16951010].

ANESTÉSICOS LOCAIS

A intoxicação por anestésicos locais pode se associar à estimulação do SNC, à acidose, ao delírio, à ataxia, ao choque, a convulsões e à morte. Metemoglobinúria tem sido relatada após analgesia dental local. A dose máxima recomendada para infiltração subcutânea (SC) é 4,5 mg/kg. A tentação de exceder essa dose em procedimentos durando um tempo longo é grande, podendo resultar em hiperdosagem inadvertida. A aplicação bucal de lidocaína viscosa pode produzir toxicidade. A hipercapnia pode abaixar o limiar de convulsões a anestésicos injetados localmente.

Os anestésicos locais usados em obstetrícia atravessam a barreira placentária e não são metabolizados eficientemente pelo fígado do feto. Mepivacaína, lidocaína e bupivacaína podem causar bradicardia fetal, depressão neonatal e morte. A prilocaína causa metemoglobinemia, que deve ser tratada se os níveis no sangue excederem 40%, ou se o paciente estiver sintomático.

A injeção acidental de mepivacaína na cabeça do feto durante anestesia paracervical tem causado asfixia neonatal, cianose, acidose, bradicardia, convulsões e morte.

Tratamento

Se o anestésico foi ingerido, as membranas mucosas devem ser limpas cuidadosamente, podendo-se administrar carvão ativado. A administração de oxigênio está indicada, com ventilação assistida, se necessário. A metemoglobinemia é tratada com azul de metileno a 1%, 0,2 mL/kg (1-2 mg/kg por dose, IV) durante 5-10 minutos; isto deve aliviar prontamente a cianose. A acidose pode ser tratada com bicarbonato de sódio; as convulsões, com diazepam, e a bradicardia, com atropina. Os níveis terapêuticos de mepivacaína, lidocaína e procaína são menores que 5 mg/mL.

Spiller HA et al.: Multi-center retrospective evaluation of oral benzocaine exposure in children. Vet Hum Toxicol 2000;42:228 [PMID: 10928690].

ANTI-HISTAMÍNICOS E PREPARADOS PARA TOSSE E RESFRIADO

O uso de preparados para tosse e resfriado em crianças pequenas tem sido questionado recentemente, devido à toxicidade potencial. Em 2007, os fabricantes removeram voluntariamente do mercado preparados destinados ao uso para crianças com idade abaixo de 4 anos. Uma controvérsia considerável permanece quanto à toxicidade destes medicamentos se usados de acordo com as instruções da bula, e uma avaliação dos casos arquivados no FDA declarou: "Nos casos considerados com intenção terapêutica ou intenção desconhecida, vários fatores pareceram contribuir para a administração de hiperdosagem: administração de dois remédios contendo os mesmos ingredientes, deixar de usar uma colher ou copo medida, uso de um produto para adultos, uso do produto errado em razão de má identificação, e dois ou mais cuidadores administrando o mesmo medicamento. Nos casos com intenção não terapêutica, as circunstâncias envolveram tentativas de sedação, e vários incluíram tentativas abertas de maus tratos da criança e estavam em investigação pelas autoridades policiais".

Os medicamentos incluídos nesta área são: anti-histamínicos (bronfeniramina, clorfeniramina, difenidramina, doxilamina), antitussígenos (dextrometorfano), expectorantes (guaifenesina) e descongestionantes (pseudoefedrina, fenilefrina). Embora, tipicamente, os anti-histamínicos causem depressão do SNC, as crianças frequentemente reagem de modo paradoxal, com excitação, alucinações, delírio, ataxia, tremores e convulsões, seguidos por depressão do SNC, insuficiência respiratória, ou colapso cardiovascular. Efeitos anticolinérgicos, como boca seca, pupilas dilatadas fixas, face corada, febre e alucinações, podem ser proeminentes.

Eles são absorvidos rapidamente e metabolizados pelo fígado, pulmões e rins. Uma dose potencialmente tóxica é 10-50 mg/kg dos anti-histamínicos usados mais comumente, mas reações tóxicas têm ocorrido com doses muito mais baixas.

Tratamento

O carvão ativado deve ser usado para reduzir a absorção do fármaco. Irrigação intestinal total pode ser útil para preparados de liberação prolongada. A fisostigmina (0,5-2,0 mg IV, administrada lentamente) reverte drasticamente os efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos dos anti-histamínicos, mas ela só deve ser usada para fins diagnósticos. O diazepam (0,1-0,2 mg/kg IV) pode ser usado para controlar convulsões. Disritmias cardíacas e hipotensão devem ser tratadas com soro fisiológico em uma dose de 10-20 mg/kg, e um vasopressor, se necessário. O bicarbonato de sódio pode ser útil se houver alargamento do QRS, em uma dose de 1-2 mEq/kg, assegurando-se de que o pH arterial não exceda 7,55. A diurese forçada não é útil. A exsanguineotransfusão foi relatada efetiva em um caso.

Dart RC et al.: Pediatric fatalities associated with over the counter nonprescription) cough and cold medications. Ann Emerg Med 2009;53:411–417 [PMID: 19101060].

Sharfstein JM, North M, Serwint JR: Over the counter but no longer under the radar—pediatric cough and cold medications. N Engl J Med 2007;357:2321–2324 [PMID: 18057333].

ARSÊNICO

O arsênico é usado em alguns inseticidas (*sprays* para árvores frutíferas ou fumo), rodenticidas, herbicidas e preservativos de madeira. Ele é bem absorvido primariamente através dos tratos GI e respiratório, mas pode ocorrer absorção cutânea. O arsênico pode ser encontrado na urina, no cabelo e nas unhas por testes de laboratório.

Derivados solúveis altamente tóxicos deste composto, como o arsenito de sódio, são encontrados frequentemente em preparados líquidos e podem causar a morte em cerca de 65% das vítimas. Os arseniatos orgânicos encontrados em herbicidas pré-emergentes são relativamente menos solúveis e menos tóxicos. Envenenamentos com um preparado arsenical líquido que não contenha compostos de alquilo-metanearsonato devem ser considerados potencialmente letais. Pacientes exibindo sinais clínicos além de gastrenterite devem receber tratamento até que os exames laboratoriais indiquem que ele não é mais necessário.

Achados clínicos

A. Envenenamento agudo

Dor abdominal, vômitos, diarreia aquosa e sanguinolenta, colapso cardiovascular, parestesias, dor no pescoço e odor de alho no hálito ocorrem como os primeiros sinais do envenenamento agudo. Convulsões, coma, anúria e dermatite esfoliativa são sinais mais tardios. A inalação pode causar edema pulmonar. A morte é o resultado de colapso cardiovascular.

B. Envenenamento crônico

Anorexia, fraqueza generalizada, vertigem, cólica, dor abdominal, polineurite, dermatite, alterações das unhas, alopecia e anemia desenvolvem-se frequentemente.

Tratamento

No envenenamento agudo, administrar carvão ativado. Então, dar imediatamente dimercaprol (conhecido comumente como BAL), 3-5 mg/kg por via intramuscular (IM), e seguir com 2 mg/kg IM a cada 4 h. O complexo dimercaprol-arsênico é dialisável. Uma segunda escolha é o succímero. A dose inicial é 10 mg/kg a cada 8 h por cinco dias. Uma terceira escolha é a penicilamina, 100 mg/kg VO, até uma dose máxima de 1 g/dia, em quatro doses divididas.

A intoxicação crônica por arsênico deve ser tratada com succímero ou penicilamina. Coletar um espécime de urina de 24 h na linha de base e, então, iniciar a quelação. Se o nível de arsênico na urina de 24 h for maior que 50 mg, continuar a quelação por cinco dias. Depois de 10 dias, repetir o ciclo de cinco dias uma ou duas vezes, dependendo de quão cedo o nível urinário de arsênico caia abaixo de 50 mg/24 h.

Abernathy CO et al.: Arsenic: Health effects, mechanisms of actions, and research issues. Environ Health Perspect 1999;107:593 [PMID: 10379007].

BARBITÚRICOS

Os efeitos tóxicos dos barbitúricos incluem confusão, má coordenação, coma, pupilas mióticas, ou dilatadas e fixas, e depressão respiratória. A acidose respiratória é associada ao aumento da atelectasia pulmonar, e hipotensão ocorre frequentemente em pacientes gravemente envenenados. A ingestão de mais de 6 mg/kg de um barbitúrico de ação prolongada, ou 3 mg/kg de um barbitúrico de ação curta, geralmente é tóxica.

Tratamento

Deve-se administrar carvão ativado. Manejo cuidadoso, conservador, com ênfase em manter uma via respiratória desobstruída, ventilação adequada e controle da hipotensão são críticos. A alcalinização urinária e o uso de doses múltiplas de carvão podem diminuir a meia-vida de eliminação do fenobarbital, mas não tem sido demonstrado que alterem a evolução clínica. A hemodiálise não é útil no tratamento de envenenamento com barbitúricos de ação rápida. Os analépticos são contraindicados.

Cote CJ et al.: Adverse sedation events in pediatrics: Analysis of medications used for sedation. Pediatrics 2000;4:633 [PMID: 11015502].

ALCALOIDES DA BELADONA (ATROPINA, MAMONINHA-BRAVA, FOLHAS DE BATATA, ESCOPOLAMINA, ESTRAMÔNIO)

Os efeitos dos compostos anticolinérgicos incluem boca seca; sede; sudorese diminuída, com pele quente, seca, vermelha; febre alta e taquicardia, que pode ser precedida por bradicardia. As pupilas estão dilatadas, e a visão é turva. A fala e a deglutição podem estar dificultadas. Alucinações, delírio e coma são comuns. Pode ocorrer leucocitose, confundindo o diagnóstico.

A intoxicação atropínica tem sido causada por doses normais de atropina ou de colírio de homatropina, especialmente em crianças com síndrome de Down. Muitas plantas comuns e medicamentos de balcão contêm alcaloides da beladona.

Tratamento

Se o paciente está acordado e não mostra sinais ou sintomas, administrar carvão ativado. O esvaziamento gástrico é tornado mais lento por anticolinérgicos, de modo que a descontaminação gástrica pode ser útil, mesmo que retardada. A fisostigmina (0,5-2,0 mg IV, administrada lentamente) reverte drasticamente os sinais centrais e periféricos da intoxicação atropínica, mas só deve ser usada como um agente diagnóstico. A febre alta deve ser controlada. Cateterismo vesical pode ser necessário, se o paciente não puder urinar.

Burns MJ et al.: A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. Ann Emerg Med 2000;35:374 [PMID: 10736125].

MONÓXIDO DE CARBONO

O grau de toxicidade correlaciona-se bem com o nível de carboxiemoglobina dosado logo depois da exposição aguda, mas não depois que oxigênio tenha sido administrado, ou quando já houve algum tempo desde a exposição. O início dos sintomas pode ser mais rápido e mais grave se o paciente morar em uma altitude elevada, tiver uma frequência respiratória alta (p. ex., lactente), for gestante, ou tiver insuficiência miocárdica ou doença pulmonar. O sangue normal pode conter até 5% de carboxiemoglobina (10% em fumantes).

O sintoma precoce mais proeminente é a cefaleia. Outros efeitos incluem confusão, instabilidade e coma. Proteinúria, glicosúria, níveis elevados de aminotransferases séricas, ou alterações do ECG, podem estar presentes na fase aguda. Ocasionalmente, ocorre lesão permanente cardíaca, hepática, renal, ou do SNC. O desfecho do envenenamento grave pode ser recuperação completa, estado vegetativo, ou qualquer grau de lesão mental entre estes extremos. Os deficits mentais primários são neuropsiquiátricos.

Tratamento

A meia-vida biológica do monóxido de carbono no ar ambiente é de aproximadamente 200-300 minutos; em oxigênio a 100%, é de 60-90 minutos. A terapia com oxigênio hiperbárico a 2,0 -2,5 atm. de oxigênio encurta a meia-vida para 30 minutos. Depois que o nível tenha sido reduzido a quase zero, a terapia é dirigida para as sequelas inespecíficas da anoxia. Dexametasona (0,1 mg/kg IV ou IM a cada 4-6 h) deve ser acrescentada, se haver desenvolvimento de edema cerebral.

Chou KJ: Characteristics and outcome of children with carbon monoxide poisoning with and without smoke exposure referred for hyperbaric oxygen therapy. Pediatr Emerg Care 2000;3:151 [PMID: 10888449].

CÁUSTICOS

1. Ácidos (ácidos clorídrico, fluorídrico, nítrico e sulfúrico; bissulfato de sódio)

Ácidos fortes são encontrados comumente em agentes de limpeza de metais e vasos sanitários, baterias e outros produtos. O ácido fluorídrico é o mais tóxico, e o clorídrico, o menos tóxico, dentre estas substâncias de uso domiciliar. Entretanto, mesmo poucas gotas podem ser fatais, se aspiradas para a traqueia.

Deglutição dolorosa, queimaduras de membranas mucosas, vômito sanguinolento, dor abdominal, dificuldade respiratória devido a edema da epiglote, sede, choque e insuficiência renal podem ocorrer. Coma e convulsões são vistos algumas vezes, terminalmente. Lesões residuais incluem estenoses esofágicas, gástricas e pilóricas, assim como lesões cicatriciais da córnea, da pele e da orofaringe.

O ácido fluorídrico é um veneno particularmente perigoso. A exposição dérmica cria uma queimadura penetrante, que pode progredir por horas ou dias. Exposição dérmica extensa,

ou ingestão pode produzir hipocalcemia potencialmente fatal de forma abrupta, assim como reações de queimadura.

Tratamento

Eméticos e lavagem são contraindicados. Usa-se água ou leite (<15 mL/kg) para diluir o ácido, porque uma reação química produtora de calor não ocorre. Tomar cuidado para não induzir o vômito por administração excessiva de líquidos. Álcalis não devem ser usados. Áreas queimadas da pele, membranas mucosas ou olhos devem ser lavados com quantidades copiosas de água morna. Opiáceos para dor podem ser necessários. Uma sonda endotraqueal pode ser necessária para aliviar o edema de laringe. Esofagoscopia deve ser realizada se o paciente tiver queimaduras significantes ou dificuldade de deglutir. Os ácidos têm probabilidade de produzir queimaduras gástricas ou esofágicas. As evidências não são conclusivas, mas não se comprovou a utilidade dos corticosteroides.

Queimaduras da pele por ácido fluorídrico são tratadas com gel de gliconato de cálcio a 10%, ou infusão de gliconato de cálcio. A exposição grave pode requerer doses altas de cálcio IV. A terapia deve ser guiada pelos níveis de cálcio, ECG e sinais clínicos.

2. Bases (hidróxido de sódio [soda cáustica], hidróxido de potássio, desentupidores — examinar o rótulo ou ligar para o centro de envenenamento para determinar o conteúdo)

Os álcalis produzem lesões mais graves que os ácidos. Algumas substâncias, como a soda cáustica, são bastante tóxicas, ao passo que os alvejantes clorados (soluções a 3-6% de hipoclorito de sódio) geralmente não são tóxicos. Quando o hipoclorito de sódio entra em contato com o ácido no estômago, forma-se o ácido hipocloroso, que é muito irritante para as membranas mucosas e a pele. A desativação rápida desta substância previne a toxicidade sistêmica. Os alvejantes clorados, quando misturados com um ácido forte (limpadores de vasos sanitários) ou amônia, podem produzir os gases irritantes cloro ou cloramina, que podem causar lesão pulmonar séria se inalados em um espaço fechado (p. ex., banheiro).

Os álcalis podem queimar a pele, as membranas mucosas e os olhos. A dificuldade respiratória pode ser causada por edema da epiglote, edema pulmonar resultante da inalação de vapores, ou pneumonia. Pode ocorrer mediastinite, outras infecções intercorrentes ou choque. A perfuração do esôfago ou estômago é rara.

Tratamento

A pele e as membranas mucosas devem ser lavadas com quantidades copiosas de água. Se necessário, um anestésico local pode ser instilado no olho para aliviar o blefarospasmo. O olho deve ser irrigado por pelo menos 20-30 minutos. Uma consulta oftalmológica deve ser obtida para todas as queimaduras alcalinas dos olhos.

As ingestões devem ser tratadas com água como um diluente. A esofagoscopia de rotina não é mais indicada para excluir queimaduras do esôfago por alvejantes clorados, a menos que uma quantidade incomumente grande tenha sido ingerida, ou se o paciente estiver sintomático. A ausência de lesões orais não afasta a possibilidade de queimaduras laringianas ou esofágicas subsequentes à ingestão de álcali em grânulos. O uso de corticosteroides é controverso, mas não tem sido demonstrado que melhore o desfecho no longo prazo, salvo, possivelmente, em queimaduras de espessura parcial do esôfago. Antibióticos podem ser necessários se a mediastinite for provável, mas não devem ser usados profilaticamente. (Ver seção sobre Queimaduras Cáusticas do Esôfago, no Capítulo 20.)

Hamza AF et al.: Caustic esophageal strictures in children: 30 years' experience. J Pediatr Surg 2003;338:828 [PMID: 12778375].

Lovejoy FH Jr: Corrosive injury of the esophagus in children: Failure of corticosteroid treatment reemphasizes prevention. N Engl J Med 1990;323:668 [PMID: 2385270].

Tiryaki T et al.: Early bougienage for relief of stricture formation following caustic esophageal burns. Pediatr Surg Intl 2005;21:78 [PMID: 15619090].

COCAÍNA

A cocaína é absorvida por via intranasal, inalação, ou ingestão. Os efeitos são notados quase imediatamente quando a droga é tomada por via intravenosa, ou fumada. O pico dos efeitos é retardado por cerca de uma hora quando a droga é tomada por via oral ou nasal. A cocaína impede a recaptação das catecolaminas endógenas, causando, assim, uma descarga simpática inicial, seguida por depleção de catecol depois do abuso crônico.

Achados clínicos

Um anestésico local e vasoconstritor, a cocaína também é um estimulante potente, tanto do SNC como do sistema cardiovascular. Taquicardia, hiperpneia, hipertensão e estimulação do SNC iniciais são seguidas, frequentemente, por coma, convulsões, hipotensão e depressão respiratória. Em casos graves de *overdose*, várias disritmias têm sido vistas, inclusive taquicardia sinusal, arritmias atriais, contrações ventriculares prematuras, bigeminismo e fibrilação ventricular. Se doses grandes são tomadas por via intravenosa, insuficiência cardíaca, disritmias, rabdomiólise, ou hipertermia, podem resultar em morte.

Além daqueles envenenados por meio do uso recreativo de cocaína, outros estão em risco de *overdose*. Um *body stuffer* (literalmente, estofador no corpo) é alguém que ingere a droga rapidamente, em geral mal embrulhada, para evitar a descoberta. Um *body packer* (literalmente, embalador no corpo) embala a droga cuidadosamente para transporte prolongado. Um *stuffer*, tipicamente, manifesta toxicidade dentro de horas após a ingestão; um *packer* é assintomático, a menos que o pacote se rompa, geralmente dias mais tarde. Os recém-nascidos de mães usuárias de cocaína podem continuar a ter convulsões por meses após o nascimento.

Tratamento

Exceto nos casos de *body stuffers* ou *body packers*, a descontaminação raramente é possível. O carvão ativado deve ser

administrado, e a irrigação intestinal total pode ser útil em casos selecionados. Testar para cocaína no sangue ou plasma geralmente não tem utilidade clínica, mas uma análise qualitativa da urina ajuda na confirmação do diagnóstico. Para os casos graves, está indicado um ECG. Em casos suspeitos de *body packing*, radiografias do trato GI podem mostrar múltiplos pacotes. As chapas radiográficas geralmente não são úteis para identificação de *stuffers*. As convulsões são tratadas com diazepam IV, titulado conforme a resposta. A hipotensão é tratada com agentes-padrão. Visto que o abuso de cocaína pode exaurir a norepinefrina, um agente indireto, tal como a dopamina, pode ser menos efetivo que um agente direto, como a norepinefrina. A agitação é tratada melhor com um benzodiazepínico.

Delaney-Black V: Prenatal cocaine exposure as a risk factor for later developmental outcomes. JAMA 2001;286:46 [PMID: 11434823].

Qureshi AI et al.: Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2001;103:502 [PMID: 11157713].

CONTRACEPTIVOS ORAIS

Os únicos efeitos tóxicos conhecidos após a ingestão aguda de agentes contraceptivos orais são náusea, vômitos e, nas meninas, sangramento vaginal.

COSMÉTICOS E PRODUTOS CORRELATOS

As toxicidades relativas de produtos comumente ingeridos neste grupo estão listadas no Quadro 12-5. Neutralizadores para ondulação permanente podem conter bromatos, peróxidos, ou perboratos. Os bromatos têm sido retirados da maioria dos produtos, porque eles podem causar náusea, vômitos, dor abdominal, choque, hemólise, insuficiência renal e convulsões.

Os perboratos podem causar envenenamento por ácido bórico. A ingestão de quatro gramas de sais de bromo é potencialmente letal.

O envenenamento é tratado por lavagem gástrica com tiossulfato de sódio a 1%. O bicarbonato de sódio a 2% no líquido de lavagem pode reduzir a formação de ácido bromídrico. Tiossulfato de sódio a 25%, 1,65 mL/kg, pode ser dado por via intravenosa, mas o azul de metileno não deve ser usado para tratar metemoglobinemia nesta situação, porque ele aumenta a toxicidade dos bromatos. A diálise está indicada na insuficiência renal, mas não aumenta a excreção de bromatos.

Os removedores de esmalte de unhas costumavam conter tolueno, mas agora, geralmente, têm uma base de acetona que não requer tratamento específico, além de monitoração do estado do SNC.

Cobalto, cobre, cádmio, ferro, chumbo, níquel, prata, bismuto e estanho são encontrados algumas vezes em tinturas metálicas para cabelos. Em grandes quantidades, eles podem causar sensibilização da pele, urticária, dermatite, lesão ocular, vertigem, hipertensão, asma, metemoglobinemia, tremores, convulsões e coma. O tratamento para ingestões é administrar demulcentes e, somente com quantidades grandes, o antídoto apropriado para o metal pesado envolvido.

Quadro 12-5 Toxicidade relativa de cosméticos e produtos similares

Toxicidade alta	**Toxicidade baixa**
Neutralizadores de ondulação permanente	Perfumes
Toxicidade moderada	Removedores de tinturas para cabelos
Esmaltes de unha	Desodorantes
Removedores de esmaltes de unha	Sais de banho
Tinturas de cabelo metálicas	**Sem toxicidade**
Loção domiciliar para ondulação permanente	Maquiagem líquida
Óleo para banho	Tintura de cabelos vegetal
Loção para barbear	Cremes de limpeza
Tônico capilar (alcoólico)	Fixadores de cabelos (não alcoólicos)
Água de colônia	Loção ou creme para mãos
	Batom

As loções domiciliares para ondulação permanente, os alisadores de cabelos e o removedores de tintura geralmente contêm sais de ácido tioglicólico, que causam irritação alcalina e, talvez, depressão do SNC.

Loções para barba, tônicos capilares, alisadores de cabelos e água de colônia contêm álcool desnaturado, que pode causar depressão do SNC e hipoglicemia.

Os desodorantes geralmente consistem em um agente antibacteriano em uma base de creme. Os antitranspirantes são sais de alumínio, que causam sensibilização da pele, frequentemente. O óxido de zircônio pode causar granulomas na axila com o uso crônico.

ANTIDEPRESSIVOS CÍCLICOS

Os antidepressivos cíclicos (p. ex., amitriptilina, imipramina) têm uma razão de dose tóxica para terapêutica muito baixa, e mesmo um excesso de dose moderado pode ter efeitos sérios.

A hiperdosagem de antidepressivos cíclicos causa disritmias, coma, convulsões, hipertensão seguida por hipotensão e alucinações. Estes efeitos podem ser ameaçadores para a vida e requerem intervenção rápida. Um agente, a amoxapina, difere em que ele causa menos complicações cardiovasculares, mas está associado a uma incidência mais alta de convulsões.

Tratamento

A descontaminação deve incluir a administração de carvão ativado, a menos que o paciente esteja sintomático.

Um ECG deve ser obtido em todos os pacientes. Um intervalo QRS maior que 100 ms identifica especificamente os pacientes em risco de desenvolver disritmias. Se forem demonstradas disritmias, o paciente deve ser internado e monitorado até que fique livre de irregularidade por 24 h. Outra indicação para monitoração é uma taquicardia persistente de mais de 110 batimentos/minuto. O início de disritmias é raro além de 24 h depois da ingestão.

A alcalinização com bicarbonato de sódio (0,5-1,0 mEq/kg IV) ou a hiperventilação podem reverter drasticamente as disritmias ventriculares e estreitar o intervalo QRS. A lidocaína pode ser acrescentada para o tratamento de arritmias. A administração em bolo de bicarbonato de sódio é recomendada para todos os pacientes com alargamento do QRS acima de 120 ms, e para aqueles com disritmias significativas, para se obter um pH de 7,5-7,6. A diurese forçada é contraindicada. Um benzodiazepínico deve ser aplicado para convulsões.

A hipotensão é um problema importante. Antidepressivos cíclicos bloqueiam a recaptação das catecolaminas, produzindo, assim, uma hipertensão inicial seguida por hipotensão. O tratamento com fisostigmina é contraindicado. Os vasopressores geralmente são efetivos. A dopamina é o agente de escolha, porque é prontamente disponível. Se a dopamina não for efetiva, deve ser acrescentada norepinefrina (0,1-1 mcg/kg/minuto, titulada até a resposta). Diurese e hemodiálise não são efetivas.

Kerr GW et al.: Tricyclic antidepressant *overdose*: A review. Emerg Med J 2001;18:236 [PMID: 11435353].

DIGITAL E OUTROS GLICOSÍDEOS CARDÍACOS

Tipicamente, a toxicidade é o resultado de dosagem incorreta ou insuficiência renal não reconhecida. Os aspectos clínicos incluem náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, delírio, confusão e, ocasionalmente, coma. As disritmias cardíacas, nos casos típicos, envolvem bradidisritmias, mas todos os tipos de disritmia têm sido relatados na intoxicação digitálica, inclusive fibrilação auricular, taquicardia auricular paroxística e *flutter* atrial. Geralmente, a morte é consequência de fibrilação ventricular. Intoxicação transplacentária por digitálicos tem sido relatada.

Tratamento

Administrar carvão ativado. O potássio é contraindicado na hiperdosagem aguda, a menos que haja evidência laboratorial de hipopotassemia. Na hiperdosagem aguda, a hiperpotassemia é mais comum. A hipopotassemia é comum na toxicidade crônica.

O paciente deve ser monitorado cuidadosamente para alterações do ECG. A correção de acidose demonstra melhor o grau de deficiência de potássio presente. As bradicardias têm sido tratadas com atropina. Fenitoína, lidocaína, sais de magnésio (não na insuficiência renal), amiodarona e bretílio têm sido usados para corrigir arritmias.

O tratamento definitivo é com digoxina imune Fab (ovina) (Digibind). As indicações para seu uso incluem hipotensão ou qualquer disritmia, tipicamente disritmias ventriculares e bradidisritmias progressivas que provocam preocupação clínica. Ondas T elevadas indicam potássio alto e podem ser uma indicação para o uso de digoxina imune Fab (Digibind, DigiFab). Técnicas de determinação da dosagem e indicações relacionadas com níveis, quando disponíveis, são descritas na literatura do produto.

Eyal D, Molczan KA, Carroll LS: Digoxin toxicity: Pediatric survival after asystolic arrest. Clin Toxicol (Phila) 2005;43:51–54 [PMID: 15732447].

Woolf AD et al.: The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. N Engl J Med 1992;326:1739 [PMID: 1997016].

DIFENOXILATO COM ATROPINA (LOMOTIL) E LOPERAMIDA (IMOSEC)

A loperamida (Imosec) tem substituído largamente o Lomotil e não produz toxicidade significativa. Ingestões de até 0,4 mg/kg podem ser manejadas com segurança no domicílio.

O Lomotil ainda está disponível largamente e contém cloridrato de difenoxilato, um narcótico sintético, e sulfato de atropina. Pequenas quantidades são potencialmente letais em crianças; ele é contraindicado em crianças com idade menor que 2 anos. Os sinais iniciais de intoxicação com este preparado resultam de seu efeito anticolinérgico, e consistem em febre, rubor facial, taquipneia e letargia. Contudo, predomina o efeito miótico do narcótico. Mais tarde, hipotermia, depressão crescente do SNC e perda do rubor facial ocorrem. As convulsões provavelmente são secundárias à hipoxia.

Tratamento

Monitoração prolongada (24 h) com oximetria de pulso e atenção cuidadosa à via respiratória é suficiente na maioria dos casos.

O cloridrato de naloxone (0,4-2,0 mg IV em crianças e adultos) deve ser dado. Doses repetidas podem ser necessárias porque a duração de ação do difenoxilato é consideravelmente mais longa que a do naloxone.

McCarron MM et al.: Diphenoxylate-atropine (Lomotil) *overdose* in children: An update. Pediatrics 1991;87:694 [PMID: 2020516].

DESINFETANTES E DESODORANTES

1. Naftalina

A naftalina é encontrada comumente em bolinhas para traças, desinfetantes e desodorizantes. Com frequência, a toxicidade da naftalina não é completamente apreciada. Ela é absorvida não somente quando ingerida, mas também através da pele e dos pulmões. É potencialmente perigoso guardar roupas de bebê com naftalina, porque o óleo para bebês é um solvente excelente, que pode aumentar a absorção dérmica. *Nota:* a maioria das bolas para traças contém *para*-diclorobenzeno, e não naftalina (ver a próxima seção). Produtos metabólicos da naftalina podem causar anemia hemolítica grave, semelhante àquela causada por toxicidade da primaquina, 2-7 dias depois da ingestão. Outros achados físicos incluem vômitos, diarreia, icterícia, oligúria, anúria, coma e convulsões. A urina pode conter hemoglobina, proteína e cilindros.

Tratamento

Administrar carvão ativado. A alcalinização da urina pode prevenir o bloqueio dos túbulos renais por cristais ácidos de hematina. A anúria pode persistir por 1-2 semanas e, ainda assim, ser completamente reversível.

Siegel E, Wason S: Mothball toxicity. Pediatr Clin North Am 1986;33:369 [PMID: 3515301].

2. *P*-Diclorobenzeno, ácidos fenólicos e outros

Os desinfetantes e desodorizantes contendo *p*-diclorobenzeno ou sulfato de sódio são muito menos tóxicos do que aqueles com naftalina. Os desinfetantes contendo ácidos fenólicos são altamente tóxicos, especialmente se têm o íon borato. O fenol precipita proteínas dos tecidos e causa alcalose respiratória, seguida por acidose metabólica. Alguns fenóis causam metemoglobinemia.

Gangrena local ocorre após contato prolongado com tecidos. O fenol é rapidamente absorvido no trato GI, causando dano capilar difuso e, em alguns casos, metemoglobinemia. O pentaclorofenol, que tem sido usado no enxágue terminal de fraldas, tem causado mortes em lactentes.

A toxicidade de álcalis, compostos de amônio quaternário, óleo de pinho e desinfetantes halogenados, varia com a concentração dos ingredientes ativos. Os desodorizantes em pavio são de toxicidade geralmente moderada. Os desodorizantes com iodofórmio são os mais seguros. Os desodorantes em *spray* geralmente não são tóxicos, porque é improvável que a criança engula uma dose muito grande.

Os sinais e sintomas da ingestão aguda de compostos de amônio quaternário incluem diaforese, irritação forte, sede, vômitos, diarreia, cianose, hiperatividade, coma, convulsões, hipotensão, dor abdominal e edema pulmonar. Insuficiência hepática ou renal aguda pode se desenvolver mais tarde.

Tratamento

O carvão ativado pode ser usado. O óleo de rícino dissolve o fenol e pode retardar sua absorção. Esta propriedade do óleo de rícino, entretanto, não tem sido comprovada clinicamente. Óleo mineral e álcool são contraindicados, porque eles aumentam a absorção gástrica de fenol. A acidose metabólica deve ser manejada cuidadosamente. Podem ser necessários anticonvulsivantes, ou medidas para tratar o choque.

Como os fenóis são absorvidos através da pele, as áreas expostas devem ser irrigadas copiosamente com água. O polietilenoglicol não diluído também pode ser um solvente útil.

Van Berkel M, de Wolff FA: Survival after acute benzalkonium chloride poisoning. Hum Toxicol 1988;7:191 [PMID: 3378808].

BATERIAS DISCOIDES

Baterias discoides pequenas, chatas, lisas, medem entre 10 e 25 mm de diâmetro. Cerca de 69% delas passam através do trato GI em 48 h, e 85%, em 72 h. Algumas podem ficar presas. Essas baterias contêm materiais cáusticos e metais pesados.

As baterias impactadas no esôfago podem causar sintomas de recusa alimentar, salivação aumentada, vômitos, com ou sem sangue, e dor ou desconforto. Aspiração para a traqueia também pode ocorrer. Mortes têm sido relatadas em associação à perfuração esofágica.

Quando se obtém uma história de ingestão de bateria discoide, radiografias de todo o trato respiratório e trato GI devem ser feitas, de modo que a bateria possa ser localizada, e a terapia apropriada determinada.

Tratamento

Se a bateria discoide estiver localizada no esôfago, ela deve ser removida imediatamente. Se ela permanecer no esôfago por mais de 24 h, o risco de queimadura cáustica é maior.

A localização da bateria discoide abaixo do esôfago tem sido associada à lesão tecidual, mas a evolução é benigna na maioria dos casos. Perfuração de divertículo de Meckel tem sido a complicação principal. Pode levar cerca de sete dias para a passagem espontânea ocorrer, e a falta de movimentação no trato GI pode não requerer remoção em um paciente assintomático.

Alguns pesquisadores têm sugerido radiografias repetidas, e intervenção cirúrgica se a passagem da bateria pausar, mas esta abordagem pode ser excessiva. Baterias que têm se aberto no trato GI têm sido associadas a alguma toxicidade devido ao mercúrio, mas os pacientes têm se recuperado.

A êmese não é efetiva. Os pacientes assintomáticos podem simplesmente ser observados, e as fezes examinadas para eliminação da bateria. Se a bateria não passar dentro de sete dias, ou se o paciente se tornar sintomático, radiografias devem ser repetidas. Se a bateria se desintegrou, ou parece não estar se movendo, um purgativo, um enema, ou uma solução de lavagem intestinal não absorvível, deve ser administrado. Se estes métodos não obtiverem sucesso, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. Níveis de metais pesados (principalmente mercúrio) devem ser mensurados nos pacientes nos quais a bateria se abriu, ou que tenham desenvolvido sintomas.

Dane S: A truly emergent problem: Button battery in the nose. Acad Emerg Med 2000;7:204 [PMID: 10691084].

Litovitz TL, Schmitz BF: Ingestion of cylindrical and button batteries: An analysis of 2382 cases. Pediatrics 1992;89:747 [PMID: 2304794].

ETILENOGLICOL E METANOL

O etilenoglicol e o metanol são os alcoóis tóxicos. A fonte primária de etilenoglicol é o anticongelante, ao passo que o metanol está presente em líquidos para limpeza de para-brisas e, também, como um desnaturante do etanol. O etilenoglicol causa acidose metabólica grave e insuficiência renal. O metanol causa acidose metabólica e cegueira. O início de sintomas com ambos os agentes ocorre várias horas depois da ingestão, em um período mais longo se o etanol for ingerido simultaneamente.

Tratamento

O tratamento primário é bloquear a enzima desidrogenase alcoólica, que converte ambos os agentes em seus metabólitos tóxicos. Consegue-se isto com fomepizol (dose de ataque de 15 mg/kg) ou etanol. O fomepizol é preferido para crianças, devido a seus efeitos colaterais reduzidos neste grupo etário.

Caravati EM et al.: Ethylene glycol exposure: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila) 2005;43:327–345 [PMID: 16235508].

γ-HIDROXIBUTIRATO, γ-BUTIROLACTONA E BUTANODIOL

γ-hidroxibutirato (GHB), γ-butirolactona (GBL) e butanodiol tornaram-se drogas de abuso populares entre adolescentes e adultos. O GHB é um depressor do SNC que é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor inibidor ácido γ-aminobutírico. GBL e butanodiol são convertidos no corpo em GHB. Estas drogas causam coma profundo, mas de curta duração; frequentemente, o coma dura apenas 1-4 horas. O tratamento consiste em assistência de suporte com atenção próxima à via respiratória, e intubação endotraqueal, se depressão respiratória, ou diminuição do reflexo de engasgo, complicando o envenenamento. A atropina tem sido usada com sucesso para bradicardia sintomática.

A abstinência de GHB, GBL, ou butanodiol pode causar vários dias de agitação extrema, alucinações, ou taquicardia. O tratamento com doses altas de benzodiazepínicos, ou com butirofenonas (p. ex., haloperidol ou droperidol), ou secobarbital, pode ser necessário por vários dias.

Dyer JE et al.: Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome.Ann Emerg Med 2001;37:147 [PMID: 11174231].

Sporer KA et al.: Gamma-hydroxybutyrate serum levels and clinical syndrome after severe *overdose*. Ann Emerg Med 2003;42:3 [PMID: 12827115].

HIDROCARBONETOS (BENZENO, FLUIDO ACENDEDOR DE CARVÃO, GASOLINA, QUEROSENE, DESTILADOS DO PETRÓLEO, TURPENTINA)

A ingestão de hidrocarbonetos pode causar irritação das membranas mucosas, vômitos, diarreia com raios de sangue, dificuldade respiratória, cianose, taquicardia e febre. Embora uma pequena quantidade (10 mL) de certos hidrocarbonetos seja potencialmente fatal, pacientes têm sobrevivido à ingestão de muitos mililitros de outros destilados do petróleo. Quanto mais aromático é um hidrocarboneto e mais baixa sua taxa de viscosidade, maior seu potencial tóxico. Benzeno, gasolina, querosene e óleo de polimento de mobílias de selo vermelho são os mais perigosos. Uma dose em excesso de 1 mL/kg tem probabilidade de causar depressão do SNC. Uma história de tosse ou sufocação, assim como vômito, sugere aspiração com pneumonia por hidrocarboneto resultante. Esta é uma doença necrosante hemorrágica aguda, que geralmente se desenvolve dentro de 24 h da ingestão e resolve sem sequelas em 3-5 dias. Contudo, várias semanas podem ser necessárias para a resolução completa da pneumonia por hidrocarboneto. A pneumonia pode ser causada pela aspiração de poucas gotas de destilado de petróleo para os pulmões, ou por absorção a partir do sistema circulatório. Edema e hemorragia pulmonar, dilatação cardíaca e disritmias, hepatosplenomegalia, proteinúria e hematúria podem ocorrer após doses excessivas. Hipoglicemia está presente ocasionalmente. Uma radiografia de tórax pode revelar pneumonia dentro de horas depois da ingestão. Um resumo de urina anormal em uma criança com um trato urinário previamente normal sugere uma grande dose.

Tratamento

Tanto os eméticos como a lavagem devem ser evitados. Óleo mineral não deve ser dado, porque ele pode causar uma pneumonia lipoídica de baixo grau.

Adrenalina não deve ser usada com hidrocarbonetos halogenados, pois pode afetar um miocárdio já sensibilizado. A utilidade dos corticosteroides é discutida, e os antibióticos devem ser reservados para pacientes com infecções. Oxigênio e vapor são úteis. A oxigenação por membrana extracorpórea foi bem-sucedida em pelo menos dois casos de falha da terapia-padrão.

Lifshitz M et al.: Hydrocarbon poisoning in children: A 5-year retrospective study.

Wilderness Environ Med 2003;14:78 [PMID: 12825880].

Lorenc JD: Inhalant abuse in the pediatric populations: A persistent challenge. Curr Opin Pediatr 2003;15:204 [PMID: 12640280].

IBUPROFENO

A maioria das exposições em crianças não produz sintomas. Em um estudo, por exemplo, crianças ingerindo até 2,4 g permaneceram assintomáticas. Quando sintomas ocorrem, os mais comuns são dor abdominal, vômitos, tontura e letargia. Em casos raros, apneia (especialmente em crianças menores), convulsões, acidose metabólica e depressão do SNC levando a coma têm ocorrido.

Tratamento

Se uma criança ingeriu menos de 100 mg/kg, diluição com água ou leite pode ser tudo que é necessário para minimizar o distúrbio GI. Em crianças, o volume de líquido usado para diluição deve ser menor que 120 mL. Quando a quantidade ingerida for maior que 400 mg/kg, podem ocorrer convulsões ou depressão do SNC; portanto, a lavagem gástrica pode ser preferível à êmese. O carvão ativado também pode ter valor. Não há antídoto específico. Nem alcalinização da urina, nem hemodiálise são úteis.

Cuzzolin L et al.: NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. Drug Safety 2001;242:9 [PMID: 11219488].

Marciniak KE et al.: Massive ibuprofen *overdose* requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular support. Pediatr Crit Care Med 2007;8:180–182 [PMID: 17273120].

Oker EE et al.: Serious toxicity in a young child due to ibuprofen. Acad Emerg Med 2000;7:821 [PMID: 10917334].

PICADAS DE INSETOS (ABELHAS, MARIMBONDOS E VESPAS)

As picadas de insetos são dolorosas, mas geralmente não são perigosas; entretanto, morte por anafilaxia pode ocorrer.

O veneno das abelhas tem atividades hemolíticas, neurotóxicas e semelhantes à histamina, que podem, em raras ocasiões, causar hemoglobinúria e reações anafilactoides graves. O envenenamento maciço por numerosas ferroadas pode causar hemólise, rabdomiólise e choque, levando à falência de múltiplos órgãos.

Tratamento

O médico deve remover o ferrão, tomando cuidado para não espremer o saco de veneno preso. Para reações alérgicas, solução de adrenalina a 1:1.000, 0,01 mL/kg, deve ser administrada IV ou SC acima do sítio da picada. Três ou quatro jatos de um inalador de isoproterenol em aerossol podem ser dados a intervalos de 3-4 minutos, quando necessário. Corticosteroides (hidrocortisona, 100 mg IV) e difenidramina (1,5 mg/kg IV) são fármacos auxiliares úteis, mas não têm efeito imediato. Efedrina ou antihistamínicos podem ser usados por dois ou três dias, para prevenir a recorrência dos sintomas.

Um paciente que tenha sofrido uma picada de inseto potencialmente ameaçadora à vida deve ser dessensibilizado contra o grupo Himenóptera, porque abelhas, marimbondos e vespas têm antígenos comuns em seus venenos. Para a maioria das picadas comuns, compressas frias, ácido acetilsalicílico e difenidramina (1 mg/kg VO) são suficientes.

Ross RN et al.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: A metaanalysis. Clin Ther 2000;22:351 [PMID: 10963289].

Vetter RS et al.: Mass envenomations by honey bees and wasps. West J Med 1999;170:223 [PMID: 10344177].

INSETICIDAS

Os destilados de petróleo ou outros agentes orgânicos usados nestes produtos são, frequentemente, tão tóxicos como o próprio inseticida. A descontaminação pode ser realizada por aspiração do estômago com uma sonda nasogástrica.

1. Hidrocarbonetos clorados (p. ex., Aldrin, Carbinol, Clordano, DDT, Dieldrin, Endrin, Heptacloro, Lindano, Toxafeno)

Os sinais de intoxicação incluem salivação, irritabilidade do trato GI, dor abdominal, vômitos, depressão do SNC e convulsões. A exposição por inalação causa irritação dos olhos, nariz e garganta; visão turva; tosse e edema pulmonar.

Os hidrocarbonetos clorados são absorvidos através da pele, trato respiratório e trato GI. Descontaminação da pele com sabão e evacuação do conteúdo gástrico são críticas. Todas as roupas contaminadas devem ser removidas. Óleo de rícino, leite e outras substâncias contendo gorduras ou óleos não devem ser deixados no estômago, porque aumentam a absorção dos hidrocarbonetos clorados. Convulsões devem ser tratadas com diazepam (0,1-0,3 mg/kg IV). A adrenalina não deve ser usada, porque ela pode causar arritmias cardíacas.

2. Inseticidas organofosforados (inibidores da colinesterase) (p. ex., Clortion, DFP, Diazinon, Malation, Paraoxon, Paration, Fosdrin, TEPP, Thio-TEPP)

Tontura, cefaleia, visão turva, miose, lacrimejamento, salivação, náusea, vômitos, diarreia, hiperglicemia, cianose, sensação de constrição do tórax, dispneia, sudorese, fraqueza, fasciculações musculares, convulsões, perda de reflexos e de controle dos esfíncteres e coma podem ocorrer.

Os achados clínicos são o resultado de inibição da colinesterase, que causa um acúmulo de acetilcolina. O início dos sintomas acontece dentro de 12 h da exposição. Os níveis de colinesterase dos eritrócitos devem ser mensurados o mais cedo possível. (Alguns indivíduos normais têm um nível sérico de colinesterase baixo.) Os valores normais variam em diferentes laboratórios. Em geral, uma diminuição da colinesterase dos eritrócitos para abaixo de 25% do normal indica exposição significante.

A exposição repetida de baixo grau pode resultar em reações tóxicas agudas, súbitas. Esta síndrome geralmente ocorre depois da aplicação domiciliar repetida de *sprays*, em vez de exposição agrícola.

Embora todos os organofosforados atuem por inibição da atividade da colinesterase, eles variam grandemente em sua toxicidade. O paration, por exemplo, é 100 vezes mais tóxico que o malation. A toxicidade é influenciada pelo composto específico, tipo de formulação (líquida ou sólida), veículo e via de absorção (pulmões, pele, ou trato GI).

Tratamento

Descontaminação da pele, unhas, cabelo e roupas com água e sabão é extremamente importante. A atropina mais um reativador da colinesterase, a pralidoxima, é um antídoto para o envenenamento por inseticida organofosforado. Depois da avaliação e do manejo dos ABC, atropina deve ser dada e repetida a cada poucos minutos, até que diminuam as secreções das vias respiratórias. Uma dose inicial apropriada de atropina é 2-4 mg IV em um adulto, e 0,05 mg/kg em uma criança. O paciente deve receber atropina o bastante para interromper as secreções (midríase não é um ponto de parada apropriado). O envenenamento grave pode requerer quantidades em gramas de atropina administrada ao longo de 24 h.

Visto que a atropina antagoniza os efeitos parassimpáticos muscarínicos dos organofosforados, mas não afeta o receptor nicotínico, ela não melhora a fraqueza muscular. A pralidoxima também deve ser dada imediatamente em casos mais graves, e repetida a cada 6-12 h conforme necessário (25-50 mg/kg diluídos a 5% e infundidos durante 5-30 minutos em uma velocidade não maior que 500 mg/minuto). A pralidoxima deve ser usada em adição à — e não em lugar da — atropina, se a colinesterase dos eritrócitos estiver abaixo de 25% do normal. A pralidoxima é mais útil dentro de 48 h depois da exposição, mas tem mostrado alguns efeitos 2-6 dias mais tarde. Morfina, teofilina, aminofilina, succinilcolina e tranquilizantes do tipo reserpina e fenotiazina são contraindicados. A hiperglicemia é comum nos envenenamentos graves.

Eisenstein EM, Amitai Y: Index of suspicion: Case 1. Organophosphate intoxication. Pediatr Rev 2000;21:205 [PMID: 10854316].

3. Carbamatos (p. ex, Carbaryl, Sevin, Zectran)

Os inseticidas carbamatos são inibidores reversíveis da colinesterase. Os sinais e sintomas de intoxicação são similares àqueles associados ao envenenamento por organofosforados, mas são, geralmente, menos graves. A atropina titulada até o efeito é tratamento suficiente. A pralidoxima não deve ser usada no envenenamento por Carbaryl, mas tem valor com outros carbamatos. Em exposições combinadas a organofosforados, dar atropina, mas reservar a pralidoxima para os casos em que a colinesterase dos eritrócitos esteja diminuída abaixo de 25% do normal, ou em que estejam presentes efeitos acentuados de estimulação do receptor nicotínico.

4. Inseticidas botânicos (Raid, Casa e Jardim e outros)

Reações alérgicas, sintomas semelhantes à asma, coma e convulsões têm sido relatados. As piretrinas, a aletrina e a rotenona não causam, comumente, sinais de toxicidade. Os anti-histamínicos, barbitúricos de ação curta e atropina são úteis como tratamento sintomático.

FERRO

Cinco estágios de intoxicação podem ocorrer no envenenamento por ferro: (1) Gastrenterite hemorrágica, que ocorre 30-60 minutos após a ingestão e pode estar associada a choque, acidose, defeitos de coagulação e coma. Esta fase geralmente dura 4-6 h. (2) Fase de melhora, durando 2-12 h, durante a qual o paciente parece estar melhor. (3) Choque retardado, que pode ocorrer 12-48 h após a ingestão. Acidose metabólica, febre, leucocitose e coma também podem estar presentes. (4) Lesão do fígado com insuficiência hepática. (5) Estenose pilórica residual, que pode se desenvolver cerca de quatro semanas depois da ingestão.

Uma vez que o ferro seja absorvido do trato GI, ele não é eliminado normalmente nas fezes, mas pode ser excretado parcialmente na urina, dando a ela uma cor vermelha antes da quelação. Uma coloração avermelhada da urina sugere um nível de ferro maior que 350 mg/dL.

▶ Tratamento

A descontaminação GI baseia-se na avaliação clínica. O paciente deve ser encaminhado a uma unidade assistencial se estiver sintomático, ou se a história indicar uma quantidade tóxica. Lavagem gástrica e irrigação intestinal total devem ser consideradas nestes pacientes.

O choque é tratado da maneira habitual. Bicarbonato de sódio e fosfato de sódio deixados no estômago para formar o fosfato ou carbonato insolúvel não têm mostrado benefício clínico e têm causado hipernatremia ou hiperfosfatemia letal. A desferroxamina, um agente quelante específico para ferro, é um adjuvante útil no tratamento do envenenamento grave por ferro. Ele forma um complexo solúvel que é excretado na urina. Está contraindicado em pacientes com insuficiência renal, a menos que diálise possa ser usada. A terapia de quelação com desferroxamina IV deve ser instituída se o paciente estiver sintomático e uma determinação de ferro sérico não puder ser obtida prontamente, ou se o pico sérico de ferro exceder 400 mcg/dL (62,6 µmol/L) às 4-5 h depois da ingestão.

Em casos graves de envenenamento, a desferroxamina não deve ser adiada até que estejam disponíveis níveis séricos de ferro. Administração IV está indicada se o paciente estiver em choque, caso em que ela deve ser dada em uma dose de 15 mg/kg/h. Taxas de infusão de até 35 mg/kg/h têm sido usadas em envenenamentos potencialmente fatais. A administração IV rápida pode causar hipotensão, rubor facial, urticária, taquicardia e choque. Desferroxamina, 90 mg/kg IM a cada 8 h (máximo, 1 g) pode ser aplicada se acesso IV não pôde ser estabelecido, mas o procedimento é doloroso. As indicações para interrupção da desferroxamina não têm sido delineadas claramente. Em geral, ela pode ser suspensa depois de 12-24 h, se a acidose houver sido resolvida e o paciente estiver melhorando.

Hemodiálise, diálise peritoneal, ou exsanguineotransfusão podem ser usadas para aumentar a excreção do complexo dialisável. O débito urinário deve ser monitorado, e o sedimento da urina examinado para evidências de lesão tubular renal. Os estudos laboratoriais iniciais devem incluir tipagem sanguínea e prova cruzada; proteína total; ferro sérico, sódio, potássio e cloro; PCO_2; pH; e provas de função hepática. Os níveis de ferro sérico caem rapidamente, mesmo se a desferroxamina não for aplicada.

Depois do episódio agudo, provas de função hepática e um estudo radiológico do trato GI superior estão indicados, para afastar lesão residual.

Black J et al.: Child abuse by intentional iron poisoning presenting as shock and persistent acidosis. Pediatrics 2003;111:197 [PMID: 12509576].

Juurlink DN et al.: Iron poisoning in young children: Association with the birth of a sibling. CMAJ 2003;165:1539 [PMID: 12796332].

CHUMBO

O envenenamento pelo chumbo (saturnismo) causa sintomas vagos, inclusive fraqueza, irritabilidade, perda de peso, vômitos, alterações de personalidade, ataxia, obstipação, cefaleia e dor abdominal em cólica. As manifestações cardíacas consistem em retardo do desenvolvimento, convulsões e coma, associados à pressão intracraniana aumentada, o que constitui uma emergência médica.

O saturnismo geralmente ocorre de forma insidiosa em crianças com idade inferior a 5 anos. As fontes mais prováveis de chumbo incluem farelos de tinta contendo chumbo, tintas de artistas, *sprays* para árvores frutíferas, solda, ligas de latão, cerâmica vitrificada em casa e vapores de baterias queimando. Somente tintas contendo menos de 1% de chumbo são seguras para uso interior (p. ex., mobília, brinquedos). Ingestões repetitivas de pequenas quantidades de chumbo são muito mais sérias

que uma exposição massiva isolada. Efeitos tóxicos são prováveis de ocorrer se mais de 0,5 mg de chumbo por dia for absorvido.

Níveis de chumbo no sangue são usados para avaliar a gravidade da exposição. Devem ser obtidos um hemograma completo e a concentração de ferritina sérica; a deficiência de ferro aumenta a absorção de chumbo. Glicosúria, proteinúria, hematúria e aminoacidúria ocorrem frequentemente. Os níveis sanguíneos de chumbo geralmente excedem de 80 mcg/dL em pacientes sintomáticos. Níveis de chumbo anormais no sangue devem ser repetidos nos pacientes assintomáticos, para afastar erro de laboratório. Os espécimes devem ser obtidos meticulosamente em recipientes lavados com ácido. Uma anemia normocítica, levemente hipocrômica, com pontilhado basofílico das hemácias e reticulocitose pode estar presente no saturnismo. O pontilhado das hemácias está ausente em casos envolvendo apenas ingestão recente.

A proteína do líquido cerebrospinal (LCS) está elevada, e a contagem de leucócitos geralmente é menor que 10 células/mL. A pressão do LCS pode estar elevada em pacientes com encefalopatia; punções lombares devem ser feitas com cuidado, para prevenir herniação.

Tratamento

O succímero é um quelante administrado oralmente aprovado para crianças e relatado como tão eficaz quanto o edetato de cálcio. O tratamento para níveis de chumbo sanguíneo de 20-45 mcg/dL em crianças ainda não foi determinado. O succímero deve ser iniciado com níveis de chumbo no sangue acima de 45 mcg/dL. A dose inicial é de 10 mg/kg (350 mg/m^2) a cada 8 h por cinco dias. A mesma dose é dada, então, a cada 12 h por 14 dias. Pelo menos duas semanas devem decorrer entre as séries. Os níveis sanguíneos de chumbo aumentam um tanto (i.e., ressaltam) após a suspensão da terapia. Séries de dimercaprol (4 mg/kg por dose) e edetato de cálcio ainda podem ser usadas, mas não são mais o método preferido, exceto em casos de encefalopatia pelo chumbo.

Anticonvulsivantes podem ser necessários. Manitol, ou corticosteroides, e restrição de volume estão indicados em pacientes com encefalopatia. Uma dieta rica em cálcio e fósforo e grandes doses de vitamina D podem remover o chumbo, depositando-o nos ossos. Uma equipe de saúde pública deve avaliar a fonte do chumbo. Correções necessárias devem ser implementadas, antes que a criança retorne para casa.

Markowitz M: Lead poisoning. Pediatr Rev 2000;21:327 [PMID: 11010979].

Rogan WJ et al.: Treatment of Lead-Exposed Children Trial Group: The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. N Engl J Med 2001;344:1421 [PMID: 11346806].

MAGNETOS

Embora não estritamente tóxicos, magnetos pequenos têm sido verificados como causa de obstruções intestinais em crianças. Casos recentes têm resultado em avisos e em um *recall* pela Consumer Product Safety Comission (Comissão de Segurança de Produtos do Consumidor), depois de uma perfuração intestinal e morte em uma criança de 20 meses de idade. Obstrução pode ocorrer subsequente a ingestões mínimas, como dois magnetos.

Alzahem AM et al.: Ingested magnets and gastrointestinal complications. J Paediatr Child Health 2007:43:497 [PMID:17535185].

Consumer Product Safety Commission: http://www.cpsc.gov/CPSCPUB/PREREL/prhtml07/07163.html 2007

COGUMELOS

Cogumelos tóxicos frequentemente são difíceis de distinguir das variedades comestíveis. Deve-se entrar em contato com um centro de controle de envenenamentos para obter assistência na identificação. Os sintomas variam com a espécie ingerida, época do ano, estágio de madureza, quantidade comida, método de preparo e intervalo desde a ingestão. Um cogumelo que é tóxico para um indivíduo pode não ser tóxico para outro. Beber álcool e comer certos cogumelos pode causar uma reação semelhante àquela vista com dissulfiram e álcool. A cocção destrói algumas toxinas, mas não a mortífera produzida pelo *Amanita phalloides*, que é responsável por 90% dos óbitos causados pelos envenenamentos por cogumelos. As toxinas dos cogumelos são absorvidas de forma relativamente lenta. O início de sintomas dentro de 2 h da ingestão é sugestivo de toxina muscarínica, ao passo que um atraso dos sintomas por 6-48 h depois da ingestão sugere fortemente envenenamento por *Amanita* (amanitina). Pacientes que tenham ingerido *A. phalloides* podem recair e morrer de insuficiência hepática ou renal, depois de melhora inicial.

O envenenamento por cogumelo pode produzir sintomas muscarínicos (salivação, vômitos, diarreia, dor abdominal em cólica, tenesmo, miose e dispneia), coma, convulsões, alucinações, hemólise e insuficiência hepática e renal tardia.

Tratamento

Administrar carvão ativado. Se o paciente tem sinais muscarínicos, dar atropina, 0,05 mg/kg IM (0,02 mg/kg em pré-escolares), e repetir quando necessário (geralmente a cada 30 minutos) para manter o paciente atropinizado. A atropina, entretanto, só é usada quando estão presentes efeitos colinérgicos, e não para todos os cogumelos. Hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes com início tardio dos sintomas. Tentar identificar o cogumelo se o paciente estiver sintomático. Uma consulta a um centro de envenenamentos é recomendada. Jardins botânicos locais, departamentos de botânica de universidades e sociedades de micologistas podem ser capazes de ajudar. Geralmente, os cuidados de suporte representam tudo que é necessário; contudo, no caso de *A. phalloides*, penicilina, silibinina, ou hemodiálise, podem estar indicadas.

Lampe KF, McCann MA: Differential diagnosis of poisoning by North American mushrooms, with particular emphasis on *Amanita phalloides*-like intoxication. Ann Emerg Med 1987;16:956 [PMID: 3631682].

Pawlowska J et al.: Liver transplantation in three family members after *Amanita phalloides* mushroom poisoning. Transplant Proc 2002;34:3313 [PMID: 12493457].

NITRITOS, NITRATOS, ANILINA, PENTACLOROFENOL E DINITROFENOL

Náusea, vertigem, vômitos, cianose (metemoglobinemia), cólicas, dor abdominal, taquicardia, colapso cardiovascular, taquipneia, coma, choque, convulsões e morte são manifestações possíveis de envenenamento por nitrito ou nitrato.

Os compostos de nitrito e nitrato encontrados no lar incluem nitrito de amilo, butil nitratos, isobutilnitratos, nitroglicerina, tetranitrato de pentaeritritol, nitrito de sódio, nitrobenzeno e fenazopiridina. O pentaclorofenol e o dinitrofenol, que são encontrados em preservativos de madeira, produzem metemoglobinemia e febre alta, em razão do desacoplamento de fosforização oxidativa. Cefaleia, tontura e bradicardia têm sido relatadas. Altas concentrações de nitritos em água de cisterna ou espinafre têm sido as causas mais comuns de metemoglobinemia induzida por nitritos. Os sintomas geralmente não ocorrem até que 15-50% da hemoglobina tenha sido convertida à metemoglobina. Um teste rápido é comparar uma gota de sangue normal com o sangue do paciente, em um papel de filtro seco. A coloração castanha do sangue do paciente indica um nível de metemoglobina de mais de 15%.

Tratamento

Administrar carvão ativado. Descontaminar a pele afetada com sabão e água. Oxigênio e respiração artificial podem ser necessários. Se o nível sanguíneo de metemoglobina exceder 30%, ou se níveis não podem ser obtidos e o paciente estiver sintomático, dar uma solução de azul de metileno a 1% (0,2 mL/kg IV) durante 5-10 minutos. Evitar infiltração perivascular, porque causa necrose da pele e tecidos subcutâneos. Uma alteração drástica do grau de cianose deve ocorrer. Ocasionalmente, a transfusão é necessária. Adrenalina e outros vasoconstritores são contraindicados. Se ocorrer bradicardia reflexa, a atropina deve ser usada.

Kennedy N et al.: Faulty sausage production causing methaemoglobinaemia. Arch Dis Child 1997;76:367 [PMID: 9166036].

OPIÁCEOS (CODEÍNA, HEROÍNA, METADONA, MORFINA, PROPOXIFENO)

Os problemas médicos relacionados com opiáceos podem incluir adicção a drogas, abstinência em um lactente recém-nascido e doses excessivas acidentais. Ao contrário de outros narcóticos, a metadona é absorvida de imediato no trato GI. A maioria dos opiáceos, inclusive heroína, metadona, meperidina, morfina e codeína, são excretados na urina dentro de 24 h, podendo ser detectada prontamente.

Adolescentes adictos a narcóticos frequentemente têm outros problemas médicos, inclusive celulite, abscessos, tromboflebite, tétano, endocardite infecciosa, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tuberculose, hepatite, malária, êmbolos de corpos estranhos, trombose de arteríolas pulmonares, diabetes melito, complicações obstétricas, nefropatia e úlcera péptica.

Tratamento

A. *Overdose*

Os opiáceos podem causar depressão respiratória, estridor, coma, aumento das secreções orofaringeanas, bradicardia sinusal e retenção urinária. O edema pulmonar raramente acontece em crianças; as mortes em geral resultam da aspiração de conteúdo gástrico, parada respiratória e edema cerebral. Convulsões podem ocorrer na hiperdosagem de propoxifeno.

Embora as doses sugeridas para o cloridrato de naloxone variem de 0,01-0,1 mg/kg, geralmente é desnecessário calcular a dosagem nesta base. Este antídoto extremamente seguro deve ser dado em quantidade suficiente para reverter os sítios de ligação do opiáceo. Para crianças com menos de 1 ano de idade, uma ampola (0,4 mg) deve ser aplicada inicialmente; se não houver resposta, mais cinco ampolas (2 mg) devem ser dadas rapidamente. Crianças maiores devem receber 0,4-0,8 mg, seguidos por 2-4 mg se não houver resposta. Uma melhora no estado respiratório pode ser seguida por depressão respiratória, porque a duração da ação do antagonista é de menos de 1 h. Os neonatos intoxicados no útero podem requerer 10-30 mg/kg para reverter o efeito.

B. Abstinência no adicto

O diazepam (10 mg a cada 6 h VO) tem sido recomendado para o tratamento de abstinência branda de narcótico, em adolescentes de ambulatório. O manejo da abstinência no adicto confirmado pode ser obtido com a administração de clonidina, pela substituição com metadona, ou com a reintrodução do agente original da adicção, se disponível por meio de um programa supervisionado de abstinência de drogas. Um curso de redução gradual conseguirá este objetivo. A morte, se é que ocorre, é rara. A interrupção abrupta de narcóticos (método do peru frio) não é recomendável e pode causar sinais físicos graves de abstinência.

C. Abstinência no recém-nascido

Um lactente recém-nascido em abstinência de opiáceo geralmente é pequeno para a idade gestacional e demonstra bocejos, espirros, reflexo de Moro diminuído, fome com sucção descoordenada, agitação, tremores, movimentos constantes, um choro estridente protraído, reflexos tendinosos aumentados, convulsões, vômitos, febre, diarreia aquosa, cianose, desidratação, instabilidade vasomotora e colapso.

O início dos sintomas começa comumente nas primeiras 48 h, mas pode demorar cerca de oito dias, dependendo do tempo da última dose da mãe e de sua medicação pré-parto. O diagnóstico pode ser confirmado facilmente pela identificação do narcótico na urina da mãe e do neonato.

Vários métodos de tratamento têm sido sugeridos para a abstinência de narcótico no recém-nascido. O fenobarbital (8 mg/kg/dia IM ou VO em quatro doses por quatro dias, e então reduzido em um terço a cada dois dias quando os sinais diminuem) pode ser mantido por um tempo longo como três semanas. A metadona pode ser necessária naqueles lactentes com adicção congênita à metadona, que não são controlados em sua abstinência por doses grandes de fenobarbital. A dosagem pode ser 0,5 mg/kg/dia em duas doses divididas, mas pode ser aumentada gradualmente

quando necessário. Depois que se consegue o controle dos sintomas, a dose pode ser reduzida gradualmente ao longo de quatro semanas.

Não está claro se o tratamento profilático com estes fármacos diminui a taxa de complicações. A taxa de mortalidade na abstinência de narcóticos no recém-nascido não tratada pode ser tão alta como 45%.

Bailey JE, Campagna E, Dart RC: The underrecognized toll of prescription opioid abuse on young children. Ann Emerg Med 2009;53:419–424 [PMID: 18774623].

FENOTIAZINAS (CLORPROMAZINA, PROCLORPERAZINA, TRIFLUOPERAZINA)

Achados clínicos

A. Crise extrapiramidal

Episódios caracterizados por torcicolo, enrijecimento do corpo, espasticidade, má qualidade da fala, catatonia e incapacidade de se comunicar, embora consciente, são manifestações típicas. Estes episódios em geral duram poucos segundos a poucos minutos, mas, raramente, têm causado morte. As crises extrapiramidais podem representar reações idiossincrásicas e são agravadas por desidratação. Os sinais e sintomas ocorrem com mais frequência em crianças que receberam proclorperazina. Eles são confundidos, comumente, com episódios psicóticos.

B. Dosagem excessiva

Letargia e coma prolongado profundo ocorrem comumente. Promazina, clorpromazina e proclorperazina são os fármacos mais prováveis de causar depressão respiratória e quedas abruptas da pressão sanguínea. Ocasionalmente, hiperatividade paradoxal e sinais extrapiramidais, assim como hiperglicemia e cetose estão presentes. Convulsões são incomuns.

C. Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna é uma complicação idiossincrásica rara do uso de fenotiazina, que pode ser fatal. Trata-se de uma síndrome envolvendo alteração do estado mental (confusão, coma), anormalidades motoras (rigidez em cano de chumbo, clônus) e disfunção autonômica (taquicardia, hiperpirexia).

Tratamento

Os sinais extrapiramidais são aliviados dentro de minutos pela administração IV lenta de difenidramina, 1-2 mg/kg (máximo, 50 mg), ou mesilato de benztropina, 1-2 mg IV (1 mg/minuto). Geralmente, nenhum outro tratamento é indicado.

Os pacientes com doses excessivas devem receber assistência de suporte conservadora. O carvão ativado deve ser administrado. A hipotensão pode ser tratada com agentes padrão, começando com a administração de solução salina isotônica. A agitação é melhor tratada com diazepam. A síndrome neuroléptica maligna é tratada pela suspensão do fármaco, prestação de assistência de suporte agressiva e administração de dantrolene ou bromocriptina.

O'Malley GF et al.: Olanzapine *overdose* mimicking opioid intoxication. Ann Emerg Med 1999;34:279 [PMID: 10424936].

PLANTAS

Muitas plantas comuns ornamentais, de jardim e selvagens são potencialmente tóxicas. Somente em poucos casos quantidades pequenas de uma planta causarão enfermidade grave ou morte. O Quadro 12-6 lista as plantas mais tóxicas, sinais e sintomas do envenenamento e o tratamento. Entre em contato com seu centro de controle de envenenamentos regional para ajuda com a identificação.

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

Os medicamentos psicotrópicos compreendem quatro classes gerais: estimulantes (anfetaminas, cocaína), depressivos (p. ex., narcóticos, barbitúricos), antidepressivos e tranquilizantes e alucinógenos (p. ex., dietilamida do ácido lisérgico [LSD], fenciclidina [PCP]).

Achados clínicos

Os seguintes achados clínicos são vistos comumente em pacientes abusando de drogas. Ver também outros registros discutidos em ordem alfabética neste capítulo.

A. Estimulantes

Agitação, euforia, sensações grandiosas, taquicardia, febre, cólicas abdominais, alucinações visuais e auditivas, midríase, coma, convulsões e depressão respiratória.

B. Depressivos

Labilidade emocional, ataxia, diplopia, nistagmo, vertigem, má acomodação, depressão respiratória, coma, apneia e convulsões. A dilatação de vasos sanguíneos da conjuntiva sugere consumo de maconha. Os narcóticos causam pupilas mióticas e, ocasionalmente, edema pulmonar.

C. Antidepressivos e tranquilizantes

Hipotensão, letargia, depressão respiratória, coma e reações extrapiramidais.

D. Alucinógenos e drogas psicoativas

Os alcaloides da beladona causam midríase, boca seca, náusea, vômitos, retenção urinária, confusão, desorientação, ilusões paranoides, alucinações, febre, hipotensão, comportamento agressivo, convulsões e coma. Drogas psicoativas, como LSD, causam midríase, comportamento bizarro inexplicável, alucinações e comportamento psicótico indiferenciado generalizado.

Quadro 12-6 Envenenamento devido a plantas[a]

	Sinais e Sintomas	Tratamento
Família Arum: *Caladium, Dieffenbachia* (ácido oxálico)	Queimor das membranas mucosas e obstrução das vias respiratórias secundária a edema causado por cristais de oxalato de cálcio.	As áreas accessíveis devem ser lavadas rigorosamente. Os corticosteroides aliviam a obstrução de vias respiratórias. Aplicar compressas frias às membranas mucosas afetadas.
Mamona (rícino — uma toxalbumina) Jequiriti (abrina — uma toxalbumina)	Irritação de membranas mucosas, náusea, vômitos, diarreia sanguinolenta, visão turva, colapso circulatório, anemia hemolítica aguda, convulsões, uremia.	Monitoração de líquidos e eletrólitos. Catártico salino. A diurese alcalina forçada prevenirá complicações devido à hemaglutinação e hemólise.
Dedaleira, lírio do brejo e oleandro (espirradeira)[b]	Náusea, diarreia, perturbações visuais e irregularidades cardíacas (p. ex., bloqueio cardíaco).	Ver tratamento para digitálicos, no texto.
Estramônio: ver seção sobre Alcaloides da Beladona, no texto	Midríase, boca seca, taquicardia e alucinações.	Carvão ativado.
Delfínio (paparrás, *Delphinium*, delfinina)	Náusea e vômitos, irritabilidade, paralisia muscular e depressão do SNC.	Sintomático. Atropina pode ser útil.
Acônito	Dormência das membranas mucosas, perturbações visuais, formigamento, tontura, zumbido, hipotensão, bradicardia e convulsões.	Carvão ativado, oxigênio. A atropina provavelmente é útil.
Cicuta (coniina)	Midríase, tremores, tontura, bradicardia. Depressão do SNC, paralisia muscular e convulsões. A morte é causada por paralisia respiratória.	Sintomático. Oxigênio e equipamentos de monitoração cardíaca são desejáveis. A respiração assistida frequentemente é necessária. Dar anticonvulsivantes, se for preciso.
Rododendro (graianotoxina)	Cólicas abdominais, vômitos, diarreia grave, paralisia muscular. Depressão do SNC e circulatória. Hipertensão com doses muito grandes.	A atropina pode prevenir a bradicardia. Adrenalina é contraindicada. Anti-hipertensivos podem ser necessários.
Jasmim amarelo (ingrediente ativo, gelsemina, correlato à estricnina)	Inquietude, convulsões, paralisia muscular e depressão respiratória.	Sintomático. Em razão da relação com a estricnina, vale a pena tentar o carvão ativado e diazepam para convulsões.

[a] Muitas outras plantas causam irritação pouco importante, mas não têm probabilidade de causar problemas sérios, a menos que uma grande quantidade seja ingerida.* Ver Lampe KF, McCann MA: *AMA Handbook of Poisonous and Injurious Plants*. American Medical Association, 1985.
[b] Done AK: Ornamental and deadly. Emerg Med 1973;5:255.
* N. de T. As plantas venenosas constantes deste Quadro não são as mais comuns no Brasil. Segundo o Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul, as plantas que causam envenenamentos com mais frequência são, pela ordem: comigo-ninguém-pode, coroa-de-Cristo, costela-de-Adão, avelós e mamona. Entretanto, segundo outra fonte, as mais perigosas são a espirradeira (oleandro) e a mandioca-brava.

Tratamento

Somente uma porcentagem pequena das pessoas usuárias de drogas chega à atenção de médicos; aquelas que chegam geralmente estão experimentando reações adversas, como estados de pânico, psicoses por drogas, pensamentos homicidas ou suicidas, ou depressão respiratória.

Mesmo com pacientes cooperativos, é difícil obter-se uma história acurada. Uma história sobre drogas é mais fácil de se conseguir em um lugar quieto, por um examinador gentil, não ameaçador, honesto e sem a presença de pais. O usuário com frequência não sabe realmente que droga tem tomado, ou quanto. As drogas de rua quase sempre são adulteradas com um ou mais componentes. Frequentemente, muitas drogas são tomadas juntas. Amigos podem ser uma fonte útil de informações.

O aspecto geral do paciente, pele, linfáticos, estado cardiorrespiratório, trato GI e SNC devem ser enfocados durante o exame físico, porque frequentemente fornecem pistas sugestivas de abuso de drogas.

Os alucinógenos não são ameaçadores à vida, a menos que o paciente esteja com tendências francamente homicidas ou suicidas. Um diagnóstico específico geralmente não é necessário para o manejo; em vez disso, os sinais e sintomas de apresentação são tratados. O paciente parece intoxicado? Em abstinência? Tendo *flashbacks*? Alguma enfermidade ou lesão (p. ex., traumatismo craniano) está sendo mascarada por um efeito de droga? (Lembrar que um usuário de droga conhecido pode ainda ter alucinações por meningoencefalite.)

Os sinais e sintomas em um dado paciente são uma consequência não somente da droga e de sua dose, mas também do nível de tolerância adquirida, do "cenário", da condição física do paciente e de seus traços de personalidade, dos efeitos potencializadores de outras drogas e de muitos outros fatores.

Um problema comum com as drogas é a "viagem ruim", que geralmente é uma reação de pânico. Isto é controlado melhor com uma conversa para acalmar o paciente, e minimizando os estímulos auditivos e visuais. Permitir que o paciente se sente com um amigo enquanto o efeito da droga se dissipa pode ser

o melhor tratamento. Isto pode levar várias horas. A tarefa do médico não é terminar o efeito da droga, e sim ajudar o paciente a atravessar a má experiência.

A terapia medicamentosa frequentemente é desnecessária e pode complicar o curso clínico de uma reação de pânico relacionada com a droga.

Embora as fenotiazinas tenham sido usadas comumente para tratar viagens ruins, elas devem ser evitadas se a droga específica for desconhecida, porque elas podem aumentar a toxicidade ou produzir efeitos colaterais indesejados. O diazepam é o fármaco de escolha, se for necessário um efeito sedativo. Contenções físicas raramente são indicadas, e, em geral, aumentam a reação de pânico do paciente.

Para o tratamento de abuso de droga potencialmente fatal, consultar a seção sobre a droga específica em outra parte deste capítulo, e a seção sobre tratamento geral no início do capítulo.

Depois do episódio agudo, o médico deve decidir se está indicado o encaminhamento psiquiátrico; em geral, os pacientes que tenham feito gestos ou tentativas de suicídio e os adolescentes que não estejam se comunicando com suas famílias devem ser encaminhados.

Weir E: Raves: A review of the culture, the drugs and the prevention of harm. CMAJ 2000;162:1843 [PMID: 10906922].

SALICILATOS

O uso de frascos com tampa de segurança e a publicidade concernente ao envenenamento acidental têm reduzido a incidência de envenenamento agudo por salicilatos. Não obstante, intoxicações sérias ainda ocorrem e devem ser consideradas como uma emergência. Em anos recentes, a frequência do envenenamento tem subido novamente.

Os salicilatos desacoplam a fosforização oxidativa, levando a um aumento da produção de calor, à sudorese excessiva e à desidratação. Eles também interferem no metabolismo da glicose e podem causar hipo ou hiperglicemia. Estimulação do centro respiratório ocorre cedo.

Os pacientes geralmente têm sinais de hiperventilação, sudorese, desidratação e febre. Vômitos e diarreia ocorrem algumas vezes. Em casos graves, desorientação, convulsões e coma podem se desenvolver.

A gravidade da intoxicação aguda pode, até certo ponto, ser julgada pelos níveis séricos de salicilato. Níveis altos, independentemente de sinais clínicos, são sempre perigosos, e níveis baixos podem causar confusão nos casos crônicos. Outros valores laboratoriais geralmente indicam acidose metabólica, apesar da hiperventilação, valores baixos de K^+ sérico e, frequentemente, níveis de glicemia anormais.

No envenenamento leve e moderado, a estimulação do centro respiratório produz alcalose respiratória. Na intoxicação grave (ocorrendo na ingestão aguda grave, com níveis altos de salicilato, e na toxicidade crônica, com níveis mais baixos), a resposta respiratória é incapaz de superar a acidose metabólica pela dose excessiva.

Uma vez que a urina se torna ácida, quantidades progressivamente menores de salicilato são excretadas. Até que este processo seja revertido, a meia-vida permanecerá prolongada, porque o metabolismo contribui pouco para a remoção do salicilato.

O envenenamento grave crônico pode ocorrer tão cedo quanto três dias depois de um regime de salicilato ser iniciado. Os achados geralmente incluem vômitos, diarreia e desidratação.

Tratamento

O carvão prende bem os salicilatos e deve ser dado para ingestões agudas. O envenenamento leve pode requerer apenas a administração de líquidos orais e a confirmação de que o nível de salicilato está caindo. O envenenamento moderado envolve desidratação moderada e depleção de potássio. Líquidos devem ser administrados em uma velocidade de 2-3 mL/kg/h para corrigir a desidratação e produzir urina com um pH maior que 7,0. As soluções IV iniciais devem ser isotônicas, com o bicarbonato de sódio constituindo a metade do conteúdo de eletrólitos. Uma vez que o paciente esteja reidratado, a solução pode conter mais água livre e aproximadamente 40 mEq/L de K^+.

A toxicidade grave é marcada por desidratação importante. Os sintomas podem ser confundidos com aqueles da síndrome de Reye, encefalopatia e acidose metabólica. Os níveis de salicilato podem até estar na faixa terapêutica. A correção hídrica importante da desidratação é necessária. Uma vez que isto tenha sido realizado, a hipopotassemia deve ser corrigida e o bicarbonato de sódio administrado. As necessidades usuais são de bicarbonato de sódio, 1-2 mEq/kg/h durante as primeiras 6-8 h, e K^+, 20-40 mEq/L. Um fluxo urinário de 2-3 mL/kg/h deve ser estabelecido. Apesar deste tratamento, alguns pacientes desenvolverão a acidúria paradoxal do salicismo. Isto é devido à hipopotassemia e à poupança de K^+ e excreção de H^+ no túbulo renal. A correção do K^+ permitirá que a urina se torne alcalina e ionize o salicilato, resultando em excreção, em vez de reabsorção do salicilato não ionizado na urina ácida.

Insuficiência renal, ou edema pulmonar, é uma indicação para diálise. A hemodiálise é mais efetiva, e a diálise peritoneal é relativamente ineficaz. A hemodiálise deve ser usada em todo o paciente com estado mental alterado, ou quadro clínico deteriorante. Acetazolamida não deve ser usada.

Yip L et al.: Concepts and controversies in salicylate toxicity. Emerg Med Clin North Am 1994;12:351 [PMID: 8187688].

PICADAS DE ESCORPIÃO

As picadas de escorpião são comuns em áreas áridas do sudoeste dos EUA. O veneno do escorpião é mais tóxico que a maioria dos venenos de cobra, mas somente quantidades diminutas são inoculadas. Embora manifestações neurológicas possam durar uma semana, a maioria dos sinais clínicos regride dentro de 24-48 h.

Os escorpiões mais comuns nos EUA são espécies de *Vejovis, Hadrurus, Androctonus* e *Centruroides*.* As picadas pelos três primeiros produzem edema e dor. Picadas pelo *Centruroides* (o escorpião da casca) podem causar parestesias com formigamento ou queimor, que começam no sítio da picada; outros achados incluem sialorreia, inquietude, fasciculação muscular, cólicas abdominais, opistótono, convulsões, incontinência urinária e insuficiência respiratória.

* N. de T. No Brasil, as espécies de escorpião mais comuns pertencem ao gênero *Tityus*.

Tratamento

A sedação é a terapia primária. O antiveneno é reservado para envenenamentos graves. Nos casos graves, a via respiratória pode tornar-se comprometida por secreções e fraqueza de músculos respiratórios. Intubação endotraqueal pode ser necessária. Os pacientes podem precisar de tratamento para convulsões, hipertensão ou taquicardia.

O prognóstico é bom, contanto que a via respiratória do paciente seja manejada apropriadamente.

Boyer LV et al.: Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. N Engl J Med 2009;360:2090–2098 [PMID: 19439743].

LoVecchio F et al.: Incidence of immediate and delayed hypersensitivity to *Centruroides* antivenom. Ann Emerg Med 1999;34:615 [PMID: 10533009].

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), sertralina (Zoloft) e muitos outros agentes compreendem esta classe de fármacos. Efeitos adversos na dosagem terapêutica incluem pensamentos suicidas, comportamento agressivo, efeitos extrapiramidais e disritmias cardíacas, e em dose excessiva podem incluir vômitos, letargia, convulsões, hipertensão, taquicardia, hipertermia e dor abdominal. Os achados na dose excessiva estão incluídos na síndrome serotonínica por ação destes fármacos, que resulta em um aumento da serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]). Apesar do grau de toxicidade, estes agentes em geral não são ameaçadores à vida, e, habitualmente, uma intervenção não é necessária.

Esvaziar o estômago não é útil, mas o carvão ativado pode ser. As dosagens laboratoriais dos fármacos não têm outro benefício que não estabelecer sua presença.

O tratamento com benzodiazepínicos é muito benéfico. A hipotensão pode ser tratada com líquidos ou norepinefrina. A cipro-heptadina é um antagonista da serotonina, mas seu uso tem sido limitado. Uma dose de 0,25 mg/kg/dia, dividida a cada 6 h até um máximo de 12 mg/dia, pode ser útil no tratamento da síndrome serotonínica. Adultos e adolescentes mais velhos têm sido tratados com 12 mg inicialmente, seguidos por 2 mg a cada 2 h até um máximo de 32 mg/dia.

Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112 [PMID: 15784664].

PICADA DE COBRA

Apesar do potencial letal das serpentes venenosas, as taxas humanas de morbidade e mortalidade são surpreendentemente baixas. O desfecho depende do tamanho da criança, sítio da picada, grau da inoculação, tipo de cobra e efetividade do tratamento.

Quase todas as picadas de cobras peçonhentas nos EUA são causadas por víboras com fosseta loreal (cascavéis, mocassins aquáticas e cabeças-de-cobre). Poucas são causadas por elapídeos (cobras coral), e picadas ocasionais por najas e outras serpentes exóticas não indígenas, mantidas como animais de estimação. O veneno da cobra é uma mistura complexa de enzimas, peptídeos e proteínas, que podem ter efeitos predominantemente citotóxicos, neurotóxicos, hemotóxicos ou cardiotóxicos, mas outros efeitos também. Até 25% das picadas por víboras com fosseta loreal não resultam em inoculação de veneno. O veneno das víboras com fosseta causa predominantemente lesão local com dor, descoloração, edema e hemorragia.

Inchação e dor ocorrem logo depois da picada de cascavel e constituem uma indicação certa de que ocorreu inoculação de veneno. Durante as primeiras poucas horas, inchação e equimose se estendem no sentido proximal à mordida. A picada frequentemente é óbvia como uma marca de punctura dupla, rodeada por equimose. Hematêmese, melena, hemoptise e outras manifestações de coagulopatia se desenvolvem nos casos graves. Dificuldade respiratória e choque são as causas terminais de óbito.* Mesmo nas picadas de cascavel fatais, um período de 6-8 h decorre entre a mordida e a morte; consequentemente, em geral, há bastante tempo para iniciar o tratamento efetivo.

O envenenamento por cobra coral causa pouca dor, inchação, ou necrose local, e as reações sistêmicas frequentemente são tardias. Os sinais de envenenamento por cobra coral incluem paralisia bulbar, disfagia e disforia; esses sinais podem aparecer em 5-10 h e podem ser seguidos por paralisia periférica total e morte em 24 h.

Tratamento

Crianças em áreas infestadas por cobras devem usar botas e calças compridas, não devem andar descalças e devem ser alertadas para não explorar embaixo de saliências ou em buracos.

A. Tratamento de emergência (primeiros socorros)

A medida de primeiros socorros mais importante é o transporte para uma unidade médica. Imobilizar com tala a extremidade afetada e minimizar a movimentação do paciente. Torniquetes e bolsas de gelo são contraindicados. Incisão e sucção não são úteis, nem para picadas de serpentes crotálicas nem elapídicas.

B. Tratamento médico definitivo

Deve-se coletar para hematócrito, tempo de coagulação e função das plaquetas, bem como determinações de eletrólitos séricos. Estabelecer dois acessos IV seguros para a administração de antiveneno e outras medicações.

O antiveneno específico está indicado quando sinais de intoxicação progressiva estão presentes. Dois antivenenos estão disponíveis para tratamento do envenenamento por víboras de fosseta: o antiveneno para víbora de fosseta polivalente é o Crotalidae Fab (CroFab). Ambos são efetivos, mas suas indicações diferem. Para mordidas de cobra coral, um antiveneno para a

* N. de T. O quadro clínico descrito para os acidentes causados pelas cascavéis americanas é idêntico ao do acidente botrópico, que é o acidente ofídico mais comum no Brasil. As picadas das cascavéis brasileiras (acidentes crotálicos) provocam poucas manifestações locais e hemorrágicas; seu veneno caracteriza-se por efeitos neurológicos e hemolíticos, e a insuficiência renal é uma complicação frequente.

cobra coral do leste (Wyeth Laboratories) está disponível. Pacientes com picadas de víbora de fosseta devem receber antiveneno se lesão local progressiva, coagulopatia, ou sinais sistêmicos (p. ex., hipotensão, confusão) estiverem presentes. (Antiveneno não deve ser aplicado IM ou SC.) Ver a bula da embalagem, ou ligar para o centro de envenenamentos para detalhes do uso. Hemorragia, dor e choque diminuem rapidamente com quantidades adequadas de antiveneno. Para mordidas de cobra coral, aplicar três a cinco ampolas de antiveneno em 250-500 mL de solução salina isotônica. Três a cinco ampolas adicionais poderão ser necessárias. Embora geralmente se considere que o melhor é a administração dentro das primeiras 6 h, evidências recentes demonstram que o uso retardado pode ser terapêutico.*

Para controlar a dor, administrar um analgésico narcótico, tal como a meperidina (0,6-1,5 mg/kg por dose, VO ou IM). A crioterapia é contraindicada, porque causa lesão tecidual adicional, comumente. A fisioterapia precoce minimiza contraturas. Em casos raros, é necessária a fasciotomia para aliviar a pressão dentro de compartimentos musculares. A avaliação da função e dos pulsos predirá melhor a necessidade de fasciotomia. Antihistamínicos e corticosteroides (hidrocortisona, 1 mg/kg, dada VO por uma semana) são úteis no tratamento de doença do soro ou choque anafilático. Antibióticos não são necessários, a menos que ocorram sinais clínicos de infecção. O estado em relação ao tétano deve ser avaliado, e o paciente imunizado, se necessário.

Bebarta V, Dart RC: Effectiveness of delayed use of crotalidae polyvalent immune FAB (ovine) antivenoms. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:321–324 [PMID: 15362603].

Dart RC, McNally J: Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. Ann Emerg Med 2001;37:181 [PMID: 11174237].

Offerman SR et al.: Crotaline Fab antivenom for the treatment of children with rattle snake envenomation. Pediatrics 2002;110:968 [PMID: 12415038].

SABÕES E DETERGENTES

1. Sabões

O sabão é feito de sais de ácidos graxos. Alguns sabonetes contêm tanto sabão quanto detergente. A ingestão de sabonete pode causar vômitos e diarreia, mas sua toxicidade é baixa. Induzir a êmese é desnecessário.

2. Detergentes

Os detergentes são produtos sintéticos não saponáceos usados para propósitos de limpeza devido a suas propriedades surfactantes. Os produtos comerciais incluem grânulos, pós e líquidos. Os detergentes para máquinas de lavar pratos são muito alcalinos e podem causar queimaduras cáusticas. Baixas concentrações de agentes alvejantes e antibacterianos, assim como enzimas, são encontradas em muitos preparados. Os compostos puros são moderadamente tóxicos, mas a concentração usada é pequena demais para alterar a toxicidade do produto significativamente, embora fenômenos irritativos ocasionais, primários ou alérgicos, tenham sido observados em pessoas que usam tais produtos com frequência, bem como em empregados que trabalham na sua manufatura.

A. Detergentes catiônicos (Ceepryn, Diaparene Creme, Femerol, Zephiran)

Os detergentes catiônicos em soluções diluídas (0,5%) causam irritação de mucosas, mas as concentrações mais altas (10-15%) podem causar queimaduras cáusticas da mucosa. Os efeitos clínicos incluem náusea, vômitos, colapso, coma e convulsões. Cerca de 2,25 g de alguns agentes catiônicos têm causado a morte em um adulto. Em quatro casos, 100-400 mg/kg de cloreto de benzalcônio causaram o óbito. Os detergentes catiônicos são rapidamente desativados por tecidos e sabão comum.

Em razão do potencial cáustico e do rápido início de convulsões, a êmese não é recomendada. Carvão ativado deve ser administrado. Anticonvulsivantes podem ser necessários.

B. Detergentes aniônicos

Os detergentes domésticos mais comuns são aniônicos. Compostos de lavanderia têm um amolecedor de água (fosfato de sódio) adicionado, que é um irritante forte e pode reduzir o cálcio ionizado. Os detergentes aniônicos irritam a pele ao remover óleos naturais. Embora a ingestão cause diarreia, distensão intestinal e vômitos, nenhum caso fatal foi relatado.

O único tratamento necessário é interromper o uso, se ocorrer irritação de pele, e repor líquidos e eletrólitos. O vômito induzido não é indicado após a ingestão de detergente para lavadoras de pratos automáticas, devido a sua alcalinidade. Diluir com água ou leite.

C. Detergentes não iônicos (Produtos Brij; Triton X-45, X-100, X-102 e X-144)

Estes compostos contêm alcoóis laurílico, estearílico e oleílico, e octil fenol. Eles têm um efeito irritante mínimo sobre a pele e são quase sempre atóxicos quando deglutidos.

Klasaer AE et al.: Marked hypocalcemia and ventricular fibrillation in two pediatric patients exposed to a fluoride-containing wheel cleaner. Ann Emerg Med 1996;28:713 [PMID: 8953969].

Vincent JC, Sheikh A: Phosphate poisoning by ingestion of clothes washing liquid and fabric conditioner. Anesthesiology 1998;53:1004 [PMID: 9893545].

PICADAS DE ARANHA

As picadas mais importantes do ponto de vista médico, nos EUA, são causadas pela aranha viúva-negra (*Latrodectus mactans*) e pela aranha reclusa marrom norte-americana (aranha-violino)

*N. de T. No Brasil, dispomos de seis tipos de soros antiofídicos: antibotrópico (para serpentes do gênero *Bothrops*, como a jararaca), anticrotálico (para a cascavel), antilaquético (para a cobra surucucu), antielapídico (para a cobra coral), antibotrópico/crotálico (antigo antiofídico polivalente) e antibotrópico/laquético.

(*Loxosceles reclusa*). A identificação positiva da aranha é útil, porque muitas picadas de aranha podem simular aquelas da aranha reclusa marrom.

1. Aranha viúva-negra

A aranha viúva-negra é endêmica em quase todas as áreas dos EUA. A picada inicial causa dor aguda, fugaz. Cãibras musculares locais e sistêmicas, dor abdominal, náusea, vômitos e choque podem ocorrer. Convulsões acontecem mais comumente em crianças pequenas do que nas mais velhas. Os sinais sistêmicos da picada da aranha viúva-negra podem ser confundidos com outras causas de abdome agudo. Embora parestesias, nervosismo e espasmos musculares transitórios possam persistir por semanas nos sobreviventes, a recuperação da fase aguda geralmente é completa dentro de três dias. Em contraste com a opinião popular, a morte é extremamente rara.

A maioria dos autores recomenda o gliconato de cálcio como terapia inicial (50 mg/kg por dose, até 250 mg/kg/24 h), embora, frequentemente, não seja efetivo e os efeitos sejam de curta duração. O metocarbamol (15 mg/kg VO), ou o diazepam, titulado até o efeito, é útil. Morfina ou barbitúricos ocasionalmente podem ser necessários para controle da dor ou inquietude, mas eles aumentam a possibilidade de depressão respiratória. O antiveneno está disponível, mas deve ser reservado para os casos graves, nos quais as terapias previamente mencionadas tenham falhado. O tratamento local da picada não ajuda.

2. Aranha reclusa marrom (aranha-violino)

A aranha reclusa marrom norte-americana é vista mais comumente nas áreas centrais e do centro-oeste dos EUA. Sua picada produz, caracteristicamente, uma reação localizada com dor progressivamente intensa, dentro de 24 h. A bolha inicial sobre uma base isquêmica eritematosa é substituída por uma escara preta dentro de uma semana. Esta escara se destaca em 2-5 semanas, deixando uma úlcera que cicatriza lentamente. Os sinais sistêmicos incluem cianose, exantema morbiliforme, febre, calafrios, mal-estar geral, fraqueza, náusea e vômitos, dores articulares, reações hemolíticas com hemoglobinúria, icterícia e delírio. As mortes são raras. A C/VD fatal tem sido relatada.*

Embora de eficácia não comprovada, as seguintes terapias têm sido usadas: dexametasona, 4 mg IV quatro vezes por dia, durante a fase aguda; inibidores de leucócitos polimorfonucleares, como dapsona ou colchicina, e oxigênio aplicado ao sítio da picada; e excisão total da lesão até o nível da fáscia.

Clark RF et al.: Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: A review of 163 cases. Ann Emerg Med 1992;21:782 [PMID: 1351707].

Sams HH et al.: Nineteen documented cases of *Loxosceles reclusa* envenomation. J Am Acad Dermatol 2001;44:603 [PMID: 11260528].

* N. de T. A maioria dos acidentes por aranhas marrons no Brasil ocorre no Paraná e nos outros Estados da Região Sul, sendo as espécies mais frequentes a *Loxosceles laeta e a L. intermedia.* O quadro clínico e complicações são idênticos aos da aranha marrom americana, *L. reclusa*.

TIREOIDE, PREPARADOS DE (TIREOIDE DESSECADA, LEVOTIROXINA SÓDICA)

A ingestão do equivalente a 50-150 g de tireoide dessecada pode causar sinais de hipertireoidismo, inclusive irritabilidade, midríase, hiperpirexia, taquicardia e diarreia. O efeito clínico máximo ocorre cerca de nove dias depois da ingestão — vários dias depois que o nível de iodo ligado à proteína tenha caído drasticamente.

Administrar carvão ativado. Se o paciente desenvolver sinais clínicos de toxicidade, o propranolol, 0,01-0,1 mg/kg (máximo, 1 mg) é útil em razão de sua atividade antiadrenérgica.

Brown RS et al.: Successful treatment of massive acute thyroid hormone poisoning with iopanoic acid. J Pediatr 1998;132:903 [PMID: 9602214].

VITAMINAS

A ingestão acidental de quantidades excessivas de vitaminas raramente causa problemas significantes. Entretanto, casos esporádicos de hipervitaminose A e D realmente ocorrem, particularmente em pacientes com função hepática ou renal deficiente. O fluoreto contido em muitos preparados polivitamínicos não é um perigo real, porque uma criança de 2 ou 3 anos de idade poderia ingerir 100 comprimidos, contendo 1 mg de fluoreto de sódio por comprimido, sem experimentar sintomas graves. Envenenamento pelo ferro tem sido relatado com comprimidos polivitamínicos contendo ferro. O abuso de piridoxina tem causado neuropatias; o ácido nicotínico tem resultado em miopatia.

Dean BS, Krenzelok EP:Multiple vitamins and vitamins with iron: Accidental poisoning in children. Vet Hum Toxicol 1988; 30:23 [PMID: 3354178].

Fraser DR: Vitamin D. Lancet 1995;345:104 [PMID: 7815853].

VARFARINA (CUMADINA)

A varfarina é usada como um raticida. Ela causa hipoprotrombinemia e lesão capilar. É prontamente absorvida no trato GI, mas é mal absorvida através da pele. Uma dose de 0,5 mg/kg de varfarina pode ser tóxica em uma criança. Um tempo de protrombina é útil para estabelecer a gravidade do envenenamento.

Se ocorrer sangramento, ou se o tempo de protrombina estiver prolongado, administrar 1-5 mg de vitamina K_1 (fitonadiona), IM ou SC. Para ingestões grandes com toxicidade estabelecida, 0,6 mg/kg pode ser aplicado.

Outro grupo de rodenticidas anticoagulantes de longa duração (brodifacum, difenacum, bromadiolona, difacinona, pineno, valona e cumatetralil) tem sido um problema toxicológico mais sério que a varfarina. Eles também causam hipoprotrombinemia e uma diátese hemorrágica que responde à fitonadiona, embora a atividade anticoagulante possa persistir por períodos que variam de seis semanas a vários meses. O tratamento com vitamina K_1 pode ser necessário por semanas.

Isbister GK, Whyte IM: Management of anticoagulant poisoning. Vet Hum Toxicol 2001;43:117 [PMID: 11308119].

13 Cuidados intensivos

Joseph A. Albietz, MD
Angela S. Czaja, MD, MSc
Emily L. Dobyns, MD
Eva N. Grayck, MD
Peter M. Mourani, MD

INTRODUÇÃO

O cuidado de pacientes com risco de morte requer um conhecimento detalhado da fisiologia humana e da fisiopatologia das principais doenças, bem como uma compreensão e experiência com as tecnologias atuais disponíveis nas unidades de terapia intensiva (UTIs) modernas. A ciência dos cuidados de pacientes gravemente enfermos evoluiu rapidamente na última década à medida que os mediadores moleculares das doenças se tornaram mais definidos e novas terapias foram criadas com base em tais avanços. Como resultado, os cuidados intensivos são um campo multidisciplinar que requer uma abordagem por equipe, incluindo médicos e enfermeiras intensivistas, farmacêuticos, especialistas para encaminhamento e consultoria e assistentes sociais.

Durbin CG Jr: Team model: Advocating for the optimal method of care delivery in the intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34(Suppl):S12 [PMID: 16477198].

CHOQUE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O choque é definido como o fornecimento inadequado de oxigênio e de nutrientes aos tecidos para atender as necessidades metabólicas.
- O choque pode resultar de uma diminuição do fornecimento de oxigênio (insuficiência cardíaca, hipovolemia, capacidade anormal da hemoglobina), ou por sua utilização inadequada (choque distributivo).
- O choque pode ser classificado como compensado, descompensado e irreversível.
- O reconhecimento e a intervenção precoces do choque são a chave para melhorar o desfecho do paciente.

Patogênese

O choque é uma síndrome que descreve a resposta fisiológica ao fornecimento inadequado de oxigênio e implica múltiplos processos patológicos diferentes. Essa falha leva a um metabolismo anaeróbio nas células e, finalmente, a um dano celular irreversível. A síndrome pode ser mais bem compreendida por meio do exame dos fatores responsáveis pelo fornecimento de oxigênio aos tecidos e dos fatores que influenciam a utilização de oxigênio pelos tecidos (consumo de oxigênio).

A. Fornecimento de oxigênio

O fornecimento de oxigênio (DO_2, em inglês: *oxygen delivery*) é determinado pela capacidade do coração de bombear o sangue para os órgãos, ou seja, *o DC* (DC) e o *conteúdo de oxigênio do sangue arterial* (CaO_2) fornecido pelo coração. Ver Quadro 13-1 para as definições relevantes de choque. O **DC** é determinado pelo volume de ejeção vezes a frequência cardíaca. O DC é influenciado pela pré-carga, pós-carga, contratilidade e ritmo cardíaco, e inúmeras condições diferentes podem alterar um ou mais desses fatores (Quadro 13-2). A *pré-carga* é reduzida por hipovolemia devido à hemorragia ou desidratação, vasodilatação com anafilaxia, medicações ou choque séptico. A *contratilidade* comprometida leva a choque em condições como miocardiopatia, isquemia/reperfusão miocárdica depois de parada cardíaca, pós-operatório cardíaco e choque séptico nos estágios finais. Diferenças dependentes da idade na fisiologia miocárdica contribuem para o desempenho sistólico e contratilidade reduzidos no coração imaturo. O sarcolema, o retículo sarcoplásmico e os túbulos-T são menos desenvolvidos no coração neonatal, resultando em maior dependência no fluxo de Ca^{2+} trans-sarcolema (i.e., Ca^{2+} sérico extracelular) para contração. A insuficiência cardíaca ativa os sistemas renina-angiotensina e adrenérgico simpático e reduz a estimulação parassimpática, levando à retenção de sódio e água, aumento da pós-carga, aumento do gasto energético, morte de miócitos e disfunção ventricular progressiva. A ativação persistente dos nervos simpáticos resulta em regulação para baixo dos receptores adrenérgicos, que é complicada ainda mais no

Quadro 13-1 Categorias de choque

Tipos de choque	Exemplos
Hipovolêmico	Desidratação devido a vômitos/diarreia Trauma com hemorragia grave Vasodilatação secundária à anafilaxia
Cardiogênico	Miocardite viral Paciente cardíaco em pós-operatório com má função cardíaca
Distributivo	Choque séptico
Dissociativo	Intoxicação por monóxido de carbono

coração de recém-nascidos pela diminuição da expressão basal dos receptores β-adrenérgicos, e limita a resposta aos agentes inotrópicos. Tanto a elevação da *pós-carga*, vista no choque séptico tardio e na disfunção cardíaca, quanto a diminuição da pós-carga, como o choque séptico "quente", podem contribuir para o comprometimento do fornecimento de oxigênio. As arritmias cardíacas contribuem para o fornecimento inadequado de oxigênio. Um exemplo comum é a taquicardia supraventricular, que deve ser considerada quando o pulso é maior do que 220 bpm.

O segundo fator determinante do fornecimento de oxigênio é o **conteúdo de oxigênio do sangue arterial**, que compreende o oxigênio **ligado** à hemoglobina e o oxigênio **dissolvido** no sangue. O oxigênio ligado é determinado pela concentração de hemoglobina e pela porcentagem de hemoglobina saturada pelo oxigênio. O oxigênio dissolvido é calculado a partir da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (Pao_2). Na maioria das condições, o principal determinante do conteúdo arterial de oxigênio é o oxigênio ligado. A anemia grave pode comprometer o fornecimento de oxigênio. As hemoglobinas anormais, como a carboxiemoglobina formada na intoxicação por monóxido de carbono, ou a formação de metemoglobina, têm diferentes capacidades de transporte de oxigênio que comprometem o fornecimento de oxigênio e resultam em choque dissociativo.

Um conceito básico no choque é que as necessidades metabólicas teciduais não são atendidas. Os tecidos podem ter uma necessidade aumentada, o fornecimento e/ou utilização de oxigênio podem estar comprometidos ou ser insuficientes. A etiologia do comprometimento da utilização de oxigênio provavelmente é multifatorial e inclui má distribuição da microcirculação e disfunção mitocondrial. O comprometimento da utilização de oxigênio leva a metabolismo anaeróbio, hipoxia e acidose láctica.

Prevenção

O resultado final do choque, a despeito da sua etiologia, é a disfunção orgânica, que, se não for tratada, pode levar à falência irreversível de múltiplos órgãos (FMO). Portanto, o reconhecimento precoce do choque descompensado, juntamente com a intervenção imediata, são necessários para minimizar as consequências do choque não compensado.

Quadro 13-2 Características clínicas do choque

Gerais
- Fadiga
- Alteração do estado mental

Cardíacas
- Taquicardia
- ± Hipotensão
- Pulsos fracos ou colapsantes (choque séptico "quente")
- Retardo no enchimento capilar
- Precórdio ativo
- Ritmo de galope

Pele e extremidades
- Turgor diminuído
- Hiper ou hipotermia
- Cor (palidez, cianose)
- Erupção (p. ex., púrpura com meningococemia)

Respiratórias
- Taquipneia
- Sinais de doença pulmonar: p. ex., diminuição das bulhas cardíacas, estertores, crepitações)
- Esforço respiratório

GI/GU
- Diminuição do débito urinário
- Diarreia/vômitos (etiologia da desidratação)
- Hepatomegalia (p. ex., insuficiência cardíaca)
- Esplenomegalia
- Distensão abdominal

Musculoesqueléticas
- Hipotonia
- Flacidez

Neurológicas
- Confusão
- Coma
- Fraqueza

GI/GU, gastrintestinal, geniturinário

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas (Quadro 13-2)

1. Sinais vitais e aspecto geral — A rápida avaliação de uma criança em choque é essencial para determinar a necessidade de reanimação. Alterações nos pulsos, na frequência cardíaca, na frequência respiratória, na temperatura e no estado mental são importantes para avaliar a gravidade da doença.

2. Pele e extremidades — Deve-se observar a cor da pele, a temperatura, o enchimento capilar e a qualidade dos pulsos. A pele será fria e pálida, com retardo no enchimento capilar (> 3 s) e pulso filiforme, em um paciente com comprometimento do DC e vasoconstrição periférica. Além disso, a pele pode parecer acinzentada ou pálida, particularmente em recém-nascidos, mosqueada, ou cianótica em pacientes com certas lesões cardíacas congênitas. Em contraste, pacientes com choque séptico "quente" ou inicial podem apresentar pele quente, com reenchimento capilar rápido e pulsos colapsantes. A detecção de edema periférico é um sinal preocupante; em um paciente com choque, isto pode refletir um baixo DC com retenção de líquidos e de sódio. O exame da pele pode fornecer uma percepção do diagnóstico; a presença

de erupção, como púrpura fulminante, pode indicar uma etiologia infecciosa ou revelar o local e a extensão de lesão traumática. Lábios ressecados e rachados e membranas mucosas secas podem indicar uma depleção grave de volume.

3. Sistema cardiovascular — A taquicardia — um sinal importante de comprometimento do DC — geralmente é evidente antes de uma alteração na pressão arterial. Nem todos os pacientes podem desenvolver uma elevação adequada na frequência cardíaca, de modo que a presença de bradicardia em um paciente em choque é particularmente grave. Hipotensão ocorre tardiamente no choque pediátrico (a pressão arterial sistólica média em uma criança com mais de 2 anos de idade pode ser estimada somando-se 70 ao dobro da idade em anos). A palpação simultânea dos pulsos distal e proximal é importante. Um aumento na diferença de amplitude dos pulsos entre artérias proximais (carótida, braquial e femoral) e distais (radial, tibial posterior e pedial dorsal) pode ser palpado no início do choque e reflete um aumento na resistência vascular sistêmica. Uma discrepância nos pulsos pode indicar uma coarctação da aorta, levando ao choque, particularmente em um bebê com fechamento do canal arterial. Um ritmo de galope pode indicar insuficiência cardíaca, e um sopro patológico sugere a possibilidade de miocardiopatia congênita ou disfunção valvar. Um atrito ou bulhas cardíacas abafadas podem indicar um derrame pericárdico.

4. Respiratório — O exame respiratório inclui a observação da frequência respiratória e do esforço respiratório e a qualidade dos ruidos respiratórios. Um paciente com acidose metabólica grave devido ao choque terá uma taquipneia compensatória e alcalose respiratória. Estertores, hipoxia e aumento do esforço respiratório podem ser vistos em pacientes com choque por insuficiência cardíaca ou lesão pulmonar aguda; assim, devem ser buscados sinais adicionais no exame físico para diferenciar a etiologia.

5. Gastrintestinal/geniturinário — O débito urinário é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo renal e à taxa de filtração glomerular e, portanto, é um bom reflexo do DC. (O débito urinário normal é >1 mL/kg/h; o débito < 0,5 mL/kg/h é considerado significativamente reduzido.) O cateterismo vesical é necessário para fornecer informações acuradas e contínuas. A hepatomegalia pode sugerir insuficiência cardíaca ou sobrecarga de líquidos, e a esplenomegalia pode sugerir um processo oncológico; uma distensão abdominal pode sugerir obstrução ou perfuração visceral como etiologia do choque.

6. Sistema musculoesquelético — A redução do fornecimento de oxigênio para o sistema musculoesquelético produz hipotonia, resultando em diminuição da atividade motora espontânea, flacidez e prostração.

7. Sistema nervoso central — O nível de consciência reflete a adequação da perfusão cortical. Quando a perfusão cortical é gravemente comprometida, o bebê ou criança não responde aos estímulos verbais, depois não responde ao toque e, finalmente, à dor. A ausência de resposta motora e inexistência de choro em resposta à punção venosa ou lombar é um sinal grave.

No choque não compensado que apresenta hipotensão, a perfusão do tronco cerebral pode estar reduzida. A má perfusão talâmica pode resultar em perda do tônus simpático. Por fim, um fluxo medular reduzido produz respirações irregulares, seguidas de respiração arfante, apneia e parada respiratória.

Quadro 13-3 Exames laboratoriais no choque

Avaliação de etiologia infecciosa
As fontes incluem sangue, urina, secreções traqueais, LCS, ferimentos, líquido pleural ou fezes
Culturas para bactérias, fungos e vírus
Exames adicionais: coloração de Gram, RCP, anticorpos imunofluorescentes
Avaliação da função dos órgãos
Pulmonar: gases sanguíneos (avaliar estado acidobásico, fornecimento/consumo de oxigênio)
Cardíaca: gases sanguíneos, saturação venosa mista, lactato
Hepática: TFHs, estudo de coagulação
Renal (e estado de hidratação): ureia, creatinina, bicarbonato, sódio sérico
Suprarrenal (resposta ao estresse): cortisol, teste de estimulação do ACTH
Hematológica: hemograma completo, hemoglobina, hematócrito, plaquetas,
investigação de CIVD: TP, TTP, fibrinogênio, dímero D
Extensão do estado inflamatório: PCR, leucograma
Exames adicionais
Eletrólitos
Cálcio ionizado
Magnésio
Fosfato

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; PCR, proteína C reativa; LCS, líquido cerebrospinal; CIVD, coagulação intravascular disseminada; TFH, testes de função hepática; RCP, reação em cadeia da polimerase; TP, tempo de protrombina; TTP, tempo de tromboplastina parcial.

B. Achados respiratórios (Quadro 13-3)

Os exames laboratoriais (Quadro 13-3) são necessários para avaliar a etiologia do choque, a extensão do comprometimento do fornecimento de oxigênio e a função de órgãos-alvo. A oximetria de pulso é adequada a pacientes com baixa necessidade de oxigênio. A análise dos gases arteriais (AGA) fornece medidas mais acuradas do oxigênio, que são importantes para pacientes com hipoxemia significativa para otimizar o MV. A gasometria venosa central ou, se possível, venosa mista pode ser usada para determinar a saturação venosa central e, por extensão, medir o DC. Uma vez que há mais tempo para extração de oxigênio em pacientes com baixo DC a saturação venosa mista será menor do que o normal (< 70% em um paciente sem doença cardíaca cianótica), ao passo que pacientes com choque séptico podem ter uma saturação venosa mista elevada por comprometimento da utilização do oxigênio (> 80%).

As medições bioquímicas sanguíneas também são essenciais em pacientes com choque. A hipo ou hipernatremia é comum, assim como anormalidades potencialmente fatais nos níveis de potássio, em particular hipercaliemia. Pacientes em choque podem ter diminuição do cálcio ionizado, que afetará adversamente a função cardíaca, em geral em pacientes jovens, que têm

uma dependência elevada do cálcio extracelular. A homeostasia do cálcio também requer níveis normais de magnésio, e a insuficiência renal pode alterar os níveis de fósforo. A análise do painel de coagulação é necessária para detectar a presença de CIVD, particularmente em pacientes com púrpura fulminante, petéquias ou aqueles em risco de trombose. Uma consulta hematológica pode sugerir uma avaliação mais extensa dos fatores de coagulação ou dos fatores de risco de trombose, detectando síndrome de anticorpo antifosfolipídeos em certos pacientes de alto risco que estão com choque.

C. Exames por imagem

A seleção de exames por imagem, de modo semelhante aos exames laboratoriais, deve ser orientada pela etiologia do choque. Em pacientes com choque secundário a trauma, são indicados os protocolos padrão de choque para avaliar a lesão aos órgãos e locais potenciais de hemorragia. As radiografias de tórax são realizadas de rotina em pacientes gravemente enfermos, para verificar a colocação de cateteres endotraqueais ou linhas centrais, para avaliar a extensão da doença dos espaços aéreos, a presença de derrames pleurais ou pneumotórax e para avaliar a presença de edema pulmonar e cardiomegalia. A TC de tórax é indicada para melhor avaliar a doença pulmonar quando o paciente está em choque cardiogênico; e a ecocardiografia pode fornecer informações úteis sobre a anatomia e a função cardíaca.

D. Exames especiais: monitoração invasiva

Pacientes em choque necessitam de monitoração invasiva por motivos diagnósticos e terapêuticos. Os *cateteres arteriais* fornecem leituras constantes da pressão arterial e, para um intérprete experiente, o formato de onda é útil para avaliar o DC. A monitoração da *pressão venosa central* (PVC) fornece informações úteis sobre alterações relativas no volume à medida que a terapia é administrada. A monitoração da PVC não fornece informações sobre o estado absoluto de volume, uma vez que a complacência reduzida do ventrículo direito irá produzir uma PVC mais elevada para o mesmo volume como um ventrículo normalmente complacente. O volume intravascular pode ser avaliado mais acuradamente pela monitoração da pressão capilar pulmonar ou pressão atrial esquerda usando um *cateter de artéria pulmonar.* O cateter de artéria pulmonar também fornece informações valiosas sobre o estado cardíaco e a resistência vascular, permitindo o cálculo do fornecimento e consumo de oxigênio (Quadro 13-4), mas está associado a um maior índice de complicações do que as linhas de PVC. A maioria dos pacientes pode ser monitorada usando estratégias alternativas aos cateteres de artéria pulmonar.

Diferenciação dos estágios do choque

O choque foi classificado em uma série de estágios reconhecíveis: compensado, descompensado e irreversível. Pacientes em choque *compensado* têm DC relativamente normal e pressão arterial normal, mas têm alterações na microcirculação, que aumentam o fluxo para alguns órgãos e reduzem o fluxo para outros. Em bebês, o aumento compensatório no DC é obtido primariamente por taquicardia, em vez de por um aumento no volume sistólico. Em pacientes mais velhos, a contratilidade cardíaca (volume sistólico) e a frequência cardíaca aumentam para melhorar o DC. A pressão arterial permanece normal inicialmente devido à vasoconstrição periférica e ao aumento da resistência vascular sistêmica. Assim, a hipotensão ocorre tardiamente e é mais característica do estágio *descompensado* do choque. No estágio descompensado, o suprimento de oxigênio e de nutrientes para as células as deteriora ainda mais, com subsequente ruptura celular e liberação de substâncias tóxicas, causando redistribuição de fluxo. Neste ponto, o paciente está hipotenso, com DC baixo. Pacientes em choque descompensado correm o risco de

Quadro 13-4 Parâmetros hemodinâmicos

Fornecimento de oxigênio DO_2 (mL/min/m²)	$Cao_2 \times CI \times 10$
Conteúdo de oxigênio do sangue arterial Cao_2 (mL/dL)	$(1{,}34 \times \text{hemoglobina} \times Sao_2) + (0{,}003 \times Pao_2)$
Pressão parcial de oxigênio (Pio_2)	(Pressão barométrica – 47) × % concentração de oxigênio inspirado
Diferença alveolar-arterial de oxigênio (A-aDO_2)	$Pio_2 - (Paco_2/R) - Pao_2$ [normal = (5 – 15) mmHg]
DC (L/min)	DC = FC × VS
Índice cardíaco (L/min/m²)	IC = DC/ASC
Consumo de oxigênio (Cvo_2) (mL/min/m²)	$(CaO_2 - Cvo_2) \times CI \times 10$
Fração de *shunt* intrapulmonar $\frac{Qs}{Qt}$	$\frac{Cco_2 - Cao_2}{Cco_2 - Cvo_2}$ (normal <5%)
Cco_2	Conteúdo de oxigênio do sangue capilar pulmonar
Cvo_2	Conteúdo de oxigênio sangue venoso misto (mL/dL)
$Paco_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg)
Pao_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (mmHg)
$Pcco_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue capilar
Pio_2	Pressão parcial de oxigênio no ar inspirado (mmHg)
R	Quociente respiratório (geralmente 0,8)
Resistência vascular sistêmica (dina/cm^{-5}/m²)	$VS = 79{,}9\ \frac{(PMVA - PVC)}{IC}$
Resistência vascular pulmonar (dina/cm^{-5}/m²)	$RVP = 79{,}9\ \frac{(PAPM - PCP)}{IC}$
VO_2	Consumo de oxigênio por minuto

desenvolver FMO, que tem um maior risco de mortalidade. Este estado se refere ao paciente com choque irreversível

Tratamento

A. Ressuscitação inicial e acesso vascular

A reversão inicial do choque e a administração precoce de antibióticos no choque séptico são essenciais para limitar a lesão aos órgãos-alvo e melhorar a sobrevida. *Vias respiratórias, respiração e circulação* devem ser avaliadas rapidamente de acordo com as diretrizes estabelecidas no Pediatric Advanced Life Support (PALS) [Suporte avançado à vida em pediatria] pela American Heart Association. Isto inclui avaliação e estabilização das vias respiratórias, suporte respiratório e avaliação e estabilização da circulação. As indicações de *intubação* e VM incluem alteração do estado mental, instabilidade hemodinâmica significativa, incapacidade de proteger as vias respiratórias, esforço respiratório fraco, trabalho respiratório aumentado e comprometimento das trocas gasosas. Além disso, pacientes em choque que irão necessitar de cirurgia ou outra intervenção com anestesia geral podem necessitar de VM. Uma linha interóssea temporária deve ser colocada se não for obtido um acesso rapidamente para reposição de líquidos e administração de medicamentos. Uma linha venosa central deve ser considerada em pacientes com instabilidade hemodinâmica, particularmente se eles necessitarem de ressuscitação continuada e infusão de substâncias vasoativas. Embora as linhas venosas femorais tenham um acesso mais simples e mais seguro, elas não permitem uma medida acurada da PVC e têm maior risco de infecção. As linhas subclávia e jugular interna são preferidas para monitoração da PVC, mas elas têm o risco adicional de pneumotórax. A velocidade e a acurácia na colocação de linhas venosas centrais podem ser melhoradas com o uso de ultrassom para orientação.

B. Reposição de líquidos

A *reposição de líquidos* deve começar com bolos de 20 mL/kg titulados para as medidas clínicas de DC (frequência cardíaca, débito urinário, enchimento capilar e nível de consciência). Pacientes em choque devem ser monitorados cuidadosamente. No mínimo, eles devem ter a oximetria de pulso, a frequência cardíaca e a pressão arterial medidas continuamente. Pacientes que não respondem rapidamente a 40-60 mL/kg de líquido em bolo devem ser monitorados em uma unidade de cuidados intensivos e serem considerados para *monitoração hemodinâmica invasiva* (colocação de um monitor de PVC, linha arterial e raramente cateter de artéria pulmonar). Inicialmente, a maioria dos pacientes tolera cristaloides (solução salina), que estão prontamente disponíveis e não são caros. Contudo, 4 h após a infusão de cristaloides, apenas 20% da solução permanece no espaço intravascular. Pacientes com vazamento capilar grave e perdas continuadas de plasma (p. ex., queimaduras) devem receber cristaloides inicialmente, porque, nesses casos, o coloide (proteína e solução salina) vaza para o interstício. A proteína extrai líquido intravascular para o interstício, aumentando, assim, as perdas. Pacientes com hipoalbuminemia ou aqueles com capilares intactos, que necessitam reter volume no espaço intravascular (p. ex., pacientes em risco de edema cerebral), provavelmente se beneficiam de infusões de coloide. A experiência com dextran (um composto de carboidratos dissolvidos em solução salina) é limitada. Pacientes com função cardíaca normal toleram o aumento de volume melhor do que aqueles com má função. Além disso, grandes volumes de líquido para estabilização aguda em crianças em choque não aumentam a incidência de síndrome da distrição respiratória aguda (SDRA) ou edema cerebral. O aumento da necessidade de líquidos pode persistir por vários dias.

C. Antibióticos

Antibióticos empíricos são escolhidos de acordo com a causa mais provável da infecção. A administração precoce de antibióticos é um fator determinante na melhora do desfecho. É altamente desejável realizar culturas antes do início dos antibióticos para orientar a duração e a escolha da cobertura antibiótica. Contudo, a aquisição de culturas nunca deve retardar o início da terapia antibiótica.

D. Agentes vasoativos

O suporte entrópico deve ser considerado em pacientes que continuam a ter evidência clínica de redução do DC após receber reposição de líquidos de 60 mL/kg (Quadro 13-5). A dopamina permanece o vasopressor de primeira linha, embora a norepinefrina ou a vasopressina possam ser consideradas precocemente em pacientes com baixa resistência vascular sistêmica (RVS) e hipotensão. A dopamina causa vasoconstrição por estimular a liberação de norepinefrina pelos nervos simpáticos. A dopamina é um agonista α e β, que, em doses moderadas (3-10 mcg/kg/min), melhora a contratilidade. Em baixas doses (< 3 mcg/kg/min), pode aumentar o fluxo sanguíneo para os leitos vasculares renal, coronariano e esplâncnico por meio de receptores D_1. Em doses maiores (> 10 mcg/kg/min), os efeitos sobre os receptores α predominam, com vasconstricção aumentando a RVS e a resistência vascular pulmonar (RVP). Novos agentes (p. ex., fenoldopam), que são seletivos para os receptores dopaminérgicos, são usados para melhorar seletivamente o fluxo sanguíneo renal e o débito urinário em pacientes com insuficiência cardíaca. Os bebês com menos de 6 meses de idade podem não ter vesículas simpáticas completamente desenvolvidas e, portanto, ser resistentes à dopamina e mais responsivos à norepinefrina. A dobutamina é, predominantemente, um agonista β que pode ser adicionado à dopamina; contudo, crianças com menos de 12 meses de idade podem ser menos responsivas e desenvolver hipotensão e taquicardia significativa após a dobutamina. Em pacientes sépticos com hipotensão e estados de baixo DC, a epinefrina é outro agente de primeira linha que pode ser usado isoladamente ou em conjunto com a dopamina. A epinefrina é um agonista α e β que causa maior aumento no consumo de O_2 miocárdico entre todos os inotrópicos. Em baixa dose (< 0,05 mcg/kg/min), ela aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade e diminui a RVS (β-receptor). Em doses maiores, o efeito sobre o receptor α predomina, aumentando a RVS. A despeito dessas desvantagens, a epinefrina pode ser útil como um agente de segunda linha nos casos não responsivos à dopamina em baixas doses. Em pacientes com insuficiência cardíaca,

Quadro 13-5 Suporte farmacológico do paciente em choque

Fármaco	Dose	Efeito α-adrenérgico	Efeito β-adrenérgico	Efeito vasodilatador	Ações e vantagens	Desvantagens
Dopamina	1-20 mcg/kg/min	+ a +++ (relacionado à dose)	+ a +++ (relacionado com a dose)		Inotrópico moderado, faixa de dose ampla e segura, meia-vida curta.	Pode piorar a vasoconstrição pulmonar
Dobutamina	1-10 mcg/kg/min	0	+++	Vasodilatação β_2	Inotrópico moderado, menos cronotropia, menos arritmias do que com o isoproterenol ou epinefrina	Acentuada variação entre pacientes, taquicardia
Epinefrina	0,05-1 mcg/kg/min	++ a +++ (relacionado à dose)	+++		Aumento significativo da inotropia, cronotropia e RVS	Taquicardia, arritmias, isquemia renal, aumento da RVS e RVP
Isoproterenol	0,05-1 mcg/kg/min	0	+++	Vasodilatação periférica	Aumento significativo na inotropia e cronotropia; a RVS pode cair, e a RVP não deve aumentar e pode diminuir	Aumento significativo no consumo de oxigênio miocárdico, taquicardia, arritmias
Norepinefrina	0,05-1 mcg/kg/min	+++	+++		Potente vasoconstrictor (sistêmico e pulmonar); raramente usado exceto, talvez, em pacientes com RVS muito baixa ou em conjunto com vasodilatadores	DC reduzido e se a pós-carga for muito alta, isquemia renal
Nitroprusseto	0,05-8 mcg/kg/min	0	0	Dilatação arterial e venosa (relaxamento dos músculos lisos)	Diminui a RVS e RVP, duração de ação muito curta, pressão arterial retorna aos níveis prévios dentro de 1-10 min após a suspensão da infusão	Toxicidade (tiocianato e cianeto), aumento da pressão intracraniana e incompatibilidade ventilação/perfusão, metemoglobinemia
Milrinona	0,25-0,75 mcg/kg/min	0	0		Inibição da fosfodiesterase III. Diminui RVS e RVP, aumenta a contratilidade miocárdica com um aumento leve no consumo de oxigênio do miocárdio. Geralmente usado com dopamina ou dobutamina em baixa dose	

[a] 0, sem efeito; +, pequeno efeito; ++, efeito moderado; +++, efeito potente; RVP, resistência vascular pulmonar; RVS, resistência vascular sistêmica

um vasodilatador frequentemente é administrado em combinação com a epinefrina para contrabalançar os efeitos do fármaco sobre os α-receptores. A milrinona (0,25-0,75 mcg/kg/min) é um inibidor da fosfodiesterase bastante útil, que previne a degradação do monofosfato cíclico de guanosina e do monofosfato cíclico de adenosina. Seu efeito benéfico inclui aumento limitado no consumo de O_2 miocárdico, redução da RVS e RVP, aumento da contratilidade e melhora da lusitropia. Frequentemente, ela é usada como medicação de primeira linha, em geral em combinação com dopamina em baixa dose ou epinefrina. O cálcio e os diuréticos também podem ser úteis no tratamento do choque cardiogênico. A hipocalcemia é, frequentemente, um coadjuvante à disfunção cardíaca no choque. A reposição de cálcio deve ser feita para normalizar os níveis de cálcio ionizado. A falência cardiogênica está associada a aumento das pressões de enchimento ventricular (> 20 mmHg). Assim, embora o aumento da pré-carga possa resultar em aumento do DC (até um grau), a reposição de volume deve ser feita cuidadosamente — a

curva de Frank-Starling pode permanecer achatada com pouca possibilidade de melhora, ocorrendo às custas de elevação da pressão venosa pulmonar com resultante edema pulmonar. Os diuréticos podem ser administrados para reduzir o edema pulmonar e melhorar a complacência pulmonar, o trabalho respiratório e a oxigenação.

E. Terapias adjuntas

Os *corticosteroides,* em virtude da sua ação supressiva sobre muitos mediadores que parecem ter um papel no choque, e com base em resultados positivos em modelos animais de choque séptico, têm sido advogados para o tratamento do choque em humanos. Crianças com meningite bacteriana, particularmente doença meningocócica, têm um melhor desfecho, e pacientes com Aids que têm pneumonia por *Pneumocystis carinii* têm melhor oxigenação e uma tendência a melhorar a sobrevida quando tratados com corticosteroides. O uso de hidrocortisona em adultos com insuficiência suprarrenal relativa e choque séptico melhorou o desfecho no curto prazo. É importante saber que um estado de aldosterona baixa pode ser mais comum em crianças com choque séptico do que se achava anteriormente. A hidrocortisona (50 mg/kg) deve ser considerada em crianças com risco de insuficiência suprarrenal — aqueles com púrpura fulminante ou anormalidades hipofisárias ou das suprarrenais, aqueles em uso de esteroides por doença crônica e aqueles com choque séptico e falência múltipla de órgãos que não respondem à terapia inotrópica tradicional. Os estudos não suportam, atualmente, uma necessidade definitiva de um teste de estimulação suprarrenal antes do início da terapia com corticosteroides devido à dificuldade de interpretar os resultados.

F. Produtos sanguíneos

As *hemácias* são administradas a pacientes com hematócrito baixo para melhorar a capacidade de transporte de oxigênio. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a hemoglobina é mantida entre 7 e 9 gr/dL, e os critérios de transfusão são aumentados para 10 g/dL em pacientes instáveis. A CIVD é comum no choque, particularmente no choque séptico, devido ao dano endotelial, à formação de êmbolos microvasculares e à coagulopatia consumptiva. Assim, um processo que começa com uma coagulação aumentada leva a uma diátese hemorrágica. As *plaquetas* são transfundidas, em geral, quando a contagem de plaquetas está abaixo de 20.000/μL, ou menos de 40.000-60.000/μL em um paciente com sangramento ou que necessita de intervenção cirúrgica. A presença de anticorpos antiplaquetas pode modificar os critérios de transfusão. O tratamento-padrão é o *plasma fresco congelado* ou, para reposição de fibrinogênio, *crioprecipitado* com monitoração cuidadosa do tempo de protrombina (TP), coeficiente internacional normalizado (INR) e tempo de tromboplastina parcial TTP. O *fator VII ativado* está disponível para o sangramento grave com insuficiência hepática ou grande trauma, mas deve ser usado com cautela e depois de uma avaliação adequada por um hematologista pediátrico. A proteína C é um regulador primário da coagulação, da fibrinólise e da inflamação induzida pela coagulação. Deficits na ativação da proteína C se correlacionam com a morbidade e a mortalidade no choque séptico. Foram encontradas deficiências de proteína C em crianças e adultos com sepse. A *proteína C ativada recombinante* reduziu as taxas de mortalidade em modelos animais de sepse. Um grande estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de proteína C ativada recombinante em adultos com sepse grave mostrou uma redução significativa nas taxas de mortalidade em pacientes tratados. Contudo, um estudo clínico delineado de forma similar com a proteína C ativada em pacientes pediátricos com sepse grave foi suspenso devido a preocupações a respeito de complicações hemorrágicas sem que houvesse um benefício claro observado. A oxigenação extracorpórea por membrana (OECM) é usada como uma medida salvadora no tratamento do choque em pacientes com função cardíaca e pulmonar recuperável, que falharam no manejo convencional.

Annane D et al.: Corticosteroids in the treatment of severe sepse and septic shock in adults: A systematic review. JAMA 2009;301 (22):2362–2375 [PMID: 19509383].

de Oliveira CF et al.: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. Intensive Care Med 2008;34(6):1065–1075 [PMID: 18369591].

Trzeciak S et al.: Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepse. Intensive Care Med 2008;34(12):2210–2217 [PMID: 18594793].

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Incapacidade de fornecer oxigênio ou de remover o dióxido de carbono.
- Pao_2 é baixa enquanto a $Paco_2$ é normal na insuficiência respiratória tipo I (incompatibilidade V/Q [coeficiente ventilação/perfusão], defeitos de difusão e *shunt* intrapulmonar).
- Pao_2 é baixa e a $Paco_2$ é alta na insuficiência respiratória tipo II (hipoventilação alveolar vista na disfunção do SNC, hipersedação, distúrbios neuromusculares).

Patogênese

A insuficiência respiratória aguda, definida como a incapacidade do sistema respiratório em fornecer oxigênio e remover dióxido de carbono adequadamente, contribui significativamente para a morbidade e a mortalidade de crianças gravemente enfermas. Esta condição é responsável por aproximadamente 50% das mortes em crianças com menos de 1 ano de idade. As diferenças anatômicas e do desenvolvimento colocam os bebês em um risco maior do que os adultos de insuficiência respiratória. A caixa torácica de um bebê é mais complacente do que a de um adulto ou criança maior. Os músculos intercostais são pouco desenvolvidos e incapazes de realizar o movimento em "alça de balde" característico da respiração de um adulto. Além disso, o diafragma é mais curto e relativamente achatado, com menos fibras musculares do tipo I e, portanto, é menos eficiente e cansa mais facilmente. As vias

Quadro 13-6 Tipos de insuficiência respiratória

Achados	Causas	Exemplos
Tipo I Hipoxia Pao_2 diminuída $Paco_2$ normal	Defeito de ventilação/perfusão	Posicional (supino no leito), síndrome da distrição respiratória aguda (SDRA), atelectasia, pneumonia, embolia pulmonar, displasia broncopulmonar
	Comprometimento da difusão	Edema pulmonar, SDRA, pneumonia intersticial
	Shunt	Malformação arteriovenosa pulmonar, malformação adenomatoide congênita
Tipo II Hipoxia Hipercapnia Pao_2 diminuída $Paco_2$ aumentada	Hipoventilação	Doença neuromuscular (pólio, síndrome de Guillain-Barré), trauma craniano, sedação, disfunção da parede torácica (queimaduras), cifose, doença reativa grave das vias respiratórias

Quadro 13-7 Características clínicas da insuficiência respiratória

Respiratórias
- Sibilos
- Roncos expiratórios
- Sons respiratórios diminuídos ou ausentes
- Batimento das asas do nariz
- Retrações da parede torácica
- Taquipneia, bradipneia ou apneia
- Cianose

Neurológicas
- Inquietação
- Irritabilidade
- Cefaleia
- Confusão
- Convulsões
- Coma

Cardíacas
- Bradicardia ou taquicardia excessiva
- Hipotensão ou hipertensão

Gerais
- Fadiga
- Sudorese

respiratórias dos bebês têm um calibre menor do que as crianças maiores e os adultos, resultando em maior resistência ao fluxo inspiratório e expiratório e maior suscetibilidade à oclusão por tampões mucosos e edema da mucosa. Em comparação com adultos, os alvéolos de crianças são menores e têm menos ventilação colateral, resultando em maior tendência a colapsar e desenvolver atelectasia. Por fim, os bebês menores têm um leito vascular pulmonar especialmente reativo, comprometimento do sistema imune ou efeitos residuais de prematuridade, condições que aumentam o risco de insuficiência respiratória.

A insuficiência respiratória pode ser classificada em dois tipos que, em geral, coexistem em proporções variáveis. A Pao_2 é baixa em ambos, e a $Paco_2$ é alta apenas em pacientes com insuficiência respiratória tipo II (Quadro 13-6). A insuficiência respiratória tipo I é uma falha da oxigenação e ocorre em três situações: (1) **Incompatibilidade V/Q**, que ocorre quando o sangue flui para partes dos pulmões que são ventiladas de forma inadequada, ou quando áreas ventiladas dos pulmões são perfundidas de forma inapropriada; (2) **defeitos de difusão**, causados por espessamento das membranas alveolares ou excesso de líquido intersticial na junção alvéolo-capilar; e (3) ***shunt* intrapulmonar**, que ocorre quando anomalias estruturais no pulmão permitem que o sangue flua pelo pulmão sem participar das trocas gasosas. A insuficiência respiratória tipo II resulta, em geral, de hipoventilação alveolar e comumente é secundária a situações como disfunção do SNC, hipersedação ou distúrbios neuromusculares (ver Quadro 13-7).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os achados clínicos na insuficiência respiratória são causados por Pao_2 baixa, $Paco_2$ alta e alterações no pH que afetam os pulmões, os rins e o cérebro. As características clínicas de insuficiência respiratória progressiva são resumidas no Quadro 13-7. A hipercapnia deprime o SNC e também resulta em acidemia que deprime a função miocárdica. Contudo as características da insuficiência respiratória nem sempre são clinicamente evidentes, e alguns sinais e sintomas podem ter causas não respiratórias. Além disso, uma avaliação estritamente clínica da hipoxemia ou hipercapnia arterial não é confiável. Como resultado, a avaliação precisa da adequação da oxigenação e da ventilação deve basear-se em dados clínicos e laboratoriais.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são úteis na avaliação da gravidade e acuidade da insuficiência respiratória e na determinação do tratamento específico. A saturação arterial de oxigênio pode ser medida de forma contínua e não invasiva pela **oximetria de pulso —** uma técnica que deve ser usada na avaliação e no tratamento de todos os pacientes com suspeita de insuficiência respiratória. A **monitoração do volume corrente final de CO_2 ($VCFCO_2$)** fornece um meio não invasivo e contínuo de avaliar a $Paco_2$ arterial. Como o dióxido de carbono se difunde livremente através da barreira alvéolo-capilar, o nível do $VCFCO_2$ se aproxima da $Paco_2$ alveolar, que deve ser igual à PCO_2 arterial. Embora seja útil para acompanhar a tendência na ventilação, esta técnica é suscetível a erros significativos, particularmente em pacientes que têm respiração rápida e superficial ou aumento da ventilação do espaço morto. A **análise dos gases arteriais (AGA)** permanece o padrão-ouro para avaliação da insuficiência respiratória aguda. A AGA fornece informações sobre o estado acidobásico do paciente (com a medida do pH e nível de bicarbonato calculado), bem como dos níveis de Pao_2 e $Paco_2$. A Pao_2 reflete o fornecimento de oxigênio aos tecidos, e a $Paco_2$ é uma medida sensível da ventilação,

relacionada inversamente com o volume por minuto. Embora a medida dos gases sanguíneos capilares ou venosos possa fornecer alguma garantia a respeito da função ventilatória quando os resultados são normais, eles praticamente não produzem informações úteis a respeito da oxigenação e podem gerar informações altamente enganosas sobre o estado ventilatório dos pacientes que têm má perfusão ou que tiveram coleta de sangue difícil. Como resultado, a AGA é importante em todos os pacientes com suspeita de insuficiência ventilatória, particularmente aqueles com gases capilares ou venosos anormais.

Conhecer os valores de AGA e a concentração do oxigênio inspirado também permite o cálculo da diferença entre a concentração de oxigênio alveolar e o valor do oxigênio arterial, conhecido como **diferença alveólo-arterial de oxigênio** ($A\text{-}aDO_2$, ou gradiente A-a). O gradiente A-a é menor do que 15 mmHg sob condições normais, embora ele aumente com o aumento da concentração de oxigênio inspirado para cerca de 100 mmHg em pacientes normais respirando oxigênio a 100%. Este número tem valor prognóstico na insuficiência respiratória hipoxêmica grave, com gradientes A-a acima de 400 mmHg, sendo fortemente associados à mortalidade. O comprometimento da difusão, os *shunts* e a incompatibilidade V/Q aumentam o $A\text{-}aDO_2$ (ver Quadro 13-4).

Além do cálculo do $A\text{-}aDO_2$, a avaliação do *shunt* intrapulmonar (a porcentagem de fluxo sanguíneo pulmonar que passa por áreas pulmonares não ventiladas) pode ser útil. Indivíduos normais têm menos de 5% de *shunt* fisiológico nas circulações brônquica, tebesiana e coronariana. Frações de *shunt* maiores do que 15% geralmente indicam a necessidade de suporte respiratório agressivo. Quando um *shunt* intrapulmonar atinge 50% do fluxo sanguíneo pulmonar, a Pao_2 não aumenta a despeito da quantidade de oxigênio suplementar usada.

Tratamento

A. Suplementação de oxigênio

Pacientes com hipoxemia induzida por insuficiência respiratória podem responder à administração apenas de **oxigênio suplementar** (Quadro 13-8). Aqueles com hipoventilação e defeitos de difusão respondem melhor do que os pacientes com *shunts* ou incompatibilidade V/Q. A incompatibilidade V/Q grave geralmente responde apenas ao manejo agressivo das vias respiratórias e VM. Pacientes com hipoxemia grave, hipoventilação ou apneia necessitam assistência com ventilação com máscara e ambu até que as vias respiratórias sejam intubadas com sucesso e possa ser fornecida ventilação artificial controlada. A ventilação pode ser mantida por algum tempo com uma máscara de tamanho adequado, mas distensão gástrica, êmeses e volumes correntes inadequados são complicações possíveis. Uma via respiratória artificial pode ser salvadora para pacientes que não respondem ao suplemento de oxigênio.

B. Intubação

A intubação da traqueia de bebês e crianças requer pessoal experiente e equipamento correto. Um paciente em insuficiência respiratória cujas vias respiratórias precisem ser estabilizadas devem primeiro ser posicionados adequadamente para facilitar a troca gasosa enquanto é administrado oxigênio suplementar. A posição de aspiração é usada em bebês. Extensão da cabeça com elevação do queixo é usada em crianças maiores sem lesão do pescoço. Se obstruídas por secreção ou vômitos, as vias respiratórias precisam ser limpas por aspiração. Quando não obstruídas, as vias respiratórias devem abrir facilmente com a posição apropriada e a colocação de uma cânula oral ou nasofaríngea

Quadro 13-8 Terapia suplementar com oxigênio

Fonte	Máxima % O_2	Faixa de fluxo (L/min)	Vantagens	Desvantagens
Cânula nasal	35-40%	0,125-4	Facilmente aplicada, relativamente confortável	Desconfortável com alta velocidade de fluxo, requer via respiratória nasal patente, facilmente deslocável, menor % O_2, sangramento nasal
Máscara simples	50-60%	5-10	Maior % O_2, boa para quem respira pela boca	Desconfortável, perigosa em pacientes com controle deficiente das vias respiratórias e em risco de vômitos, dificuldade de cuidar das vias respiratórias, incerteza da % de O_2
Tenda facial	40-60%	8-10	Maior % O_2, boa para quem respira pela boca, menos restritiva	Desconfortável, perigosa em pacientes com controle deficiente das vias respiratórias e em risco de vômitos, dificuldade de cuidar das vias respiratórias, incerteza da % de O_2
Máscara sem repetida respiração	80-90%	5-10	Maior % O_2, boa para quem respira pela boca, maior concentração de O_2	Desconfortável, perigosa em pacientes com controle deficiente das vias respiratórias e em risco de vômitos, dificuldade de cuidar das vias respiratórias, incerteza da % de O_2
Capuz de oxigênio	90-100%	5-10 (misturado na parede)	Concentração de O_2 estável e acurada	Difícil de manter a temperatura, difícil de cuidar das vias respiratórias

Quadro 13-9 Fármacos usados comumente para intubação controlada

Fármaco	Classe do agente	Dose	Vantagens	Desvantagens
Atropina	Anticolinérgico	0,02 mg/kg, mínimo de 0,1 mg	Previne bradicardia, seca as secreções	Taquicardia, febre; convulsões com altas doses
Fentanil	Narcótico (sedativo)	1-3 mcg/kg IV	Início de ação rápido, estabilidade hemodinâmica	Depressão respiratória, rigidez da parede torácica com a administração rápida em recém-nascidos
Midazolam	Benzodiazepínico (sedativo)	0,1-0,2 mg/kg IV	Início de ação rápido, produz amnésia	Depressão respiratória, hipotensão
Tiopental	Barbitúrico (anestésico)	3-5 mg/kg IV	Início de ação rápido, reduz a PIC	Hipotensão, redução do DC, não fornece analgesia
Quetamina	Anestésico dissociativo	1-2 mg/kg IV 2-4 mg/kg IM	Início de ação rápido, broncodilatador, estabilidade hemodinâmica	Aumenta as secreções orais e das vias respiratórias, pode aumentar a PIC e a pressão da artéria pulmonar
Rocurônio	Relaxante muscular não despolarizante	1 mg/kg	Início de ação rápido, adequado para intubação de sequência rápida, dura 30 minutos	Requer refrigeração
Pancurônio	Relaxante muscular não despolarizante	0,1 mg/kg	Maior duração de ação (40-60 min)	Taquicardia, início de ação lento (2-3 min)

PIC, pressão intracraniana; IM, intramuscular; IV, intravenoso

de tamanho correto. Pacientes com uma via respiratória normal podem ser intubados sob anestesia intravenosa (IV) por pessoal experiente (Quadro 13-9). Pacientes com vias respiratórias superiores obstruídas (p. ex., pacientes com crupe, epiglotite, corpo estranho ou estenose subglótica) devem estar acordados quando intubados, a não ser que os especialistas em vias respiratórias decidam de outra forma.

O tamanho da sonda endotraqueal tem grande importância em pediatria. Uma sonda endotraqueal inadequadamente grande pode causar necrose por pressão dos tecidos na região subglótica e levar à fibrose cicatricial e estenose da região subglótica necessitando de reparo cirúrgico. Uma sonda endotraqueal inapropriadamente pequena pode resultar em limpeza pulmonar inadequada e vazamento excessivo de ar em torno do cateter, dificultando a otimização da ventilação e da oxigenação. Dois métodos úteis para calcular o tamanho correto da sonda endotraqueal para uma criança são (1) medir a altura da criança com uma fita de Broselow e depois ler o tamanho correspondente da sonda na fita ou (2) em crianças com mais de 2 anos, escolher um tamanho da sonda igual ao cálculo (16 + idade em anos)/4.

A colocação correta da sonda endotraqueal deve ser confirmada pela ausculta para a presença de sons pulmonares bilaterais iguais e com o uso de um filtro colorimétrico (indicador sensível ao pH que se altera de roxo para amarelo quando exposto ao dióxido de carbono) para detectar o dióxido de carbono. Uma avaliação do vazamento de ar em torno da sonda é importante. Para fazer isso, conectar uma bolsa de anestesia e um manômetro de pressão à sonda endotraqueal e permitir que ele seja inflado, criando uma pressão positiva. Verificar o vazamento auscultando sobre a garganta, observando a pressão na qual o ar escapa em torno da sonda endotraqueal. Vazamentos com pressões de 15-20 cmH_2O são aceitáveis. Vazamentos com pressões mais altas são aceitáveis apenas em pacientes com doença pulmonar grave e má complacência, que requerem pressões elevadas para ventilar e oxigenar. Vazamentos com pressões menores podem levar a uma ventilação ineficaz. A sonda endotraqueal deve ser trocada para um tamanho maior ou deve ser usada uma sonda endotraqueal com balonete se for necessário VM continuada. Deve ser dada especial atenção à pressão de inflação do balonete da sonda para evitar necrose por compressão das vias respiratórias. Uma radiografia de tórax é necessária para avaliação final da colocação da sonda endotraqueal.

Bledsoe GH, Schexnayder SM: Pediatric rapid sequence intubation: A review. Pediatr Emerg Care 2004;20:339 [PMID: 15123910].

Dellinger RP et al.: Surviving Sepse Campaign: International guidelines for management of severe sepse and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296–327 [PMID: 18158437]

Nava S et al.: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet 2009;18;374(9685):250–259 [PMID: 19616722].

Shah PS et al.: Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD003699 [PMID: 18254028].

SÍNDROME DA DISTRIÇÃO RESPIRATÓRIA AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A SDRA pode se desenvolver durante doenças/lesões pulmonares e não pulmonares.
- Aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares com formação de edema pulmonar.
- Infiltrados bilaterais no raio X de tórax, hipoxemia grave e ausência de insuficiência cardíaca.

A SDRA é uma síndrome de insuficiência respiratória aguda caracterizada por aumento da permeabilidade capilar pulmonar e edema pulmonar que resulta em hipoxemia refratária, diminuição da complacência pulmonar e infiltrados alveolares bilaterais difusos no raio X de tórax. As estatísticas da SDRA refletem um dos reais sucessos do manejo atual na UTI, uma vez que a mortalidade tem diminuído na última década de cerca de 50%-60% para menos de 40%.

As diretrizes atuais definem quatro critérios diagnósticos: (1) uma doença ou lesão aguda subjacente que predispõe à SDRA; (2) infiltrados bilaterais no raio X de tórax; (3) ausência de evidência de insuficiência cardíaca e, em particular, insuficiência de VE; e, mais importante, (4) insuficiência respiratória hipoxêmica grave. A hipoxemia é avaliada usando o coeficiente entre o nível de oxigênio arterial (Pao_2) e a concentração de oxigênio inspirado (Fio_2). Quando o coeficiente Pao_2:Fio_2 é menor do que 200, e os outros critérios são atendidos, o caso é definido como SDRA. Quando o coeficiente Pao_2:Fio_2 está entre 200 e 300, e os outros critérios são atendidos, o caso é definido como lesão pulmonar aguda. Contudo, esta definição é discutida, principalmente porque os critérios atuais não incluem qualquer avaliação da pressão nas vias respiratórias necessária para oxigenar o paciente. Inúmeros outros sistemas diagnósticos foram propostos.

Além disso, como o distúrbio ou distúrbios clínicos que levam ao desenvolvimento de lesão pulmonar aguda influenciam claramente o prognóstico para a recuperação, é importante uma definição precisa do problema subjacente. Embora a mortalidade média nesta população seja de 40%, a mortalidade é dependente dos distúrbios clínicos associados. A mortalidade pode ser de até 90% entre pacientes adultos com SDRA que têm insuficiência hepática subjacente, e menos de 10% entre pacientes pediátricos com SDRA associada a infecção por vírus sincicial respiratório. O desenvolvimento de falência múltipla de órgãos é uma complicação frequente em pacientes com SDRA, e a falência de órgãos além do pulmão tem um enorme papel na determinação do prognóstico. De fato, a falência de órgãos não pulmonares é a principal causa de morte nos estudos mais recentes de pacientes adultos ou pediátricos com SDRA.

Apresentação e fisiopatologia

A SDRA pode ser precipitada por uma variedade de agressões (Quadro 13-10), das quais a infecção é a mais comum.

Quadro 13-10 Fatores de risco para a síndrome da distrição respiratória aguda

Lesão pulmonar direta	Lesão pulmonar indireta
Aspiração de conteúdo gástrico	Sepse
Ingestão ou aspiração de hidrocarbonetos	Choque
Lesão por inalação (calor ou toxinas)	Pancreatite
Contusão pulmonar	Queimaduras
Pneumonia	Trauma
Quase afogamento	Embolia gordurosa
	Overdose de medicamentos (inclusive ácido acetilsalicílico, opioides, barbitúricos, antidepressivos tricíclicos)
	Transfusão de hemoderivados

A despeito da diversidade de causas, a apresentação clínica é consideravelmente similar na maioria dos casos. A SDRA pode ser dividida, grosso modo, em quatro fases clínicas (Quadro 13-11). Na primeira fase, o paciente pode ter dispneia e taquipneia com um PO_2 relativamente normal e alcalose respiratória induzida por hiperventilação. Não é observada nenhuma anormalidade ao exame físico ou radiológico do tórax. Estudos experimentais sugerem que os neutrófilos se acumulam nos pulmões neste estágio e que seus produtos danificam o endotélio pulmonar.

Nas próximas horas, a hipoxemia piora, e o sofrimento respiratório se torna clinicamente aparente, com cianose, taquicardia, irritabilidade e dispneia. A evidência radiológica de alteração parenquimatosa precoce é o aparecimento de infiltrado alveolar "algodonoso" que aparece inicialmente nos campos pulmonares vertentes, indicando edema pulmonar. O líquido do edema tem, tipicamente, uma elevada concentração de proteínas (75-95% da concentração de proteína plasmática), que é característico de um edema por aumento da permeabilidade e o diferencia do edema pulmonar cardiogênico ou hidrostático. A proteína nos espaços aéreos inativa o surfactante, o que, combinado com o dano aos pneumócitos alveolares tipo II, leva a uma acentuada deficiência no conteúdo de surfactante do pulmão. Como resultado, o pulmão é particularmente propenso a colapsar e a lesões por cisalhamento devido à elevada tensão superficial necessária para abrir os alvéolos colapsados.

A lesão epitelial alveolar na SDRA reduz o limiar para formação de edema alveolar e compromete as trocas gasosas. A integridade funcional do epitélio alveolar, medido pela capacidade do alvéolo de eliminar o líquido dos seus espaços aéreos com resolução do edema pulmonar, tem uma importância prognóstica na SDRA.

Hipertensão pulmonar, redução da complacência pulmonar e aumento da resistência nas vias respiratórias são observados comumente. Os estudos clínicos sugerem que a resistência das vias respiratórias pode estar aumentada em 50% dos pacientes com SDRA.

Os estudos de TC de pacientes adultos nas fases agudas da SDRA demonstram colapso heterogêneo do pulmão, com áreas típicas de consolidação vertente, hiperinsuflação das zonas superiores e áreas relativamente pequenas de pulmão normalmente expandido. Estes achados sugerem que o pulmão na SDRA é mais bem visto como "pequeno", em vez de rígido, indicando um

Quadro 13-11 Alterações fisiopatológicas da moderna síndrome da distrição respiratória aguda (edema pulmonar de baixa pressão)

	Sintomas	Achados laboratoriais	Fisiopatologia
Fase 1 (alterações iniciais)			
Radiografia normal	Dispneia, taquipneia, exame torácico normal	Hipertensão pulmonar leve, normoxemia ou hipoxemia leve	Sequestro de neutrófilos, sem lesão tecidual definida
Fase 2 (instalação de alterações parenquimatosas)[a]			
Infiltrados alveolares maculares iniciando nas partes vertentes do pulmão; sem bainhas perivasculares (a não ser que haja um componente de edema de alta pressão); tamanho cardíaco normal	Dispneia, taquipneia, cianose, taquicardia, estertores ásperos	Hipertensão pulmonar, pressão capilar normal, aumento da permeabilidade pulmonar, aumento da água no pulmão, desvio de fluxo crescente diminuição progressiva da complacência, hipoxemia moderada a grave	Infiltração neutrofílica, congestão vascular, filamentos de fibrina, grumos de plaquetas, edema alveolar septal, proteína intra-alveolar, leucócitos, lesão epitelial tipo I
Fase 3 (insuficiência respiratória aguda com progressão, 2-10 d)			
Infiltrados alveolares difusos, broncogramas aéreos, volume pulmonar diminuído, sem bainhas broncovasculares; coração normal	Taquipneia, taquicardia, estado hiperdinâmico, síndrome séptica, sinais de consolidação, roncos difusos	Persistem as alterações da fase 2; progressão das anormalidades, aumento da fração de *shunt*, maior redução da complacência, aumento do volume-minuto, comprometimento da extração de oxigênio da hemoglobina	Aumento do exsudato inflamatório intersticial e alveolar com neutrófilos e células mononucleares, proliferação de células tipo II, início da proliferação de fibroblastos, oclusão tromboembólica
Fase 4 (fibrose pulmonar, pneumonia com progressão, > 10 d)[b]			
Infiltrados difusos persistentes; sobreposição de novos infiltrados pneumônicos; pneumotórax recorrente; coração de tamanho normal ou aumentado devido a *cor pulmonale*	Os sintomas anteriores, sepse recorrente, evidência de falência múltipla de órgãos	As alterações da fase 3 persistem; pneumonia recorrente, restrição pulmonar progressiva, comprometimento da oxigenação tecidual, comprometimento da extração de oxigênio; falência múltipla de órgãos	Hiperplasia de células tipo II, espessamento intersticial; infiltração de linfócitos, macrófagos, fibroblastos; pneumonia loculada ou fibrose intersticial; espessamento da média e remodelamento das arteríolas

[a] O processo é prontamente reversível neste estágio se o fator desencadeante for controlado.
[b] A falência múltipla de órgãos é comum. A taxa de mortalidade é maior do que 80% neste estágio, uma vez que a resolução é mais difícil.
Discretamente modificado e reproduzido, com permissão, de Demling RH: *Adult respiratory distress syndrome: current concepts*. New Horiz 1993;1:388.

desvio para ventilar estes pacientes com volumes correntes menores e uma tolerância para a hipercarbia relativa que pode ocorrer. Além disso, as pesquisas têm mostrado que a ventilação com grandes volumes correntes e baixos níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP) permite um padrão de hiperdistensão alveolar cíclica e colapso, que causa uma lesão pulmonar histologicamente similar à SDRA, mesmo em pulmões normais. Este fenômeno é chamado atualmente de lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Analisados juntos, tais achados sugerem que a fase aguda da SDRA pode ser mais bem tratada pela repetição do recrutamento de áreas vertentes com colapso e minimizando a lesão por distensão ou volutrauma, nas áreas de pulmão que não as vertentes. Esta abordagem é chamada de "estratégia de pulmão aberto" e tem sido tema de intensa investigação em anos recentes.

A fase subaguda da SDRA (5-10 dias após a lesão pulmonar) é caracterizada por proliferação de pneumócitos tipo II e fibroblastos no interstício do pulmão. Isto resulta em diminuição dos volumes pulmonares e em sinais de consolidação que são observados clínica e radiograficamente. Ocorre uma piora da hipoxemia com uma fração de *shunt* crescente, bem como uma maior redução na complacência pulmonar. Alguns pacientes desenvolvem uma alveolite fibrosante acelerada, na qual a formação de fibroblastos e colágeno no interstício está acentuadamente aumentada. Os mecanismos responsáveis por estas alterações não são claros. As investigações atuais se concentram no papel dos fatores de crescimento e de diferenciação, como o fator β de transformação do crescimento e fator de crescimento derivado de plaquetas liberados por células pulmonares residentes e não residentes, como os macrófagos alveolares, mastócitos, neutrófilos, células alveolares tipo II e fibroblastos.

Durante a fase crônica da SDRA (10-14 dias após a lesão pulmonar), ocorrem fibrose, enfisema e obliteração vascular pulmonar. Durante esta fase da doença, os defeitos de oxigenação geralmente melhoram e o pulmão se torna mais frágil e suscetível ao barotrauma. O vazamento de ar é comum entre pacientes que ainda são ventilados com níveis elevados de pressão das vias respiratórias neste estágio tardio. Do mesmo modo, os pacientes

têm um espaço morto aumentado e é comum haver dificuldade com a ventilação; a complacência das vias respiratórias permanece baixa, talvez devido à fibrose pulmonar em evolução e produção insuficiente de surfactante.

Infecções secundárias são comuns nas fases subaguda e crônica da SDRA e influenciam de modo significativo o desfecho. Os mecanismos responsáveis pelo aumento da suscetibilidade do hospedeiro às infecções durante esta fase não são bem compreendidos.

A mortalidade na fase tardia da SDRA excede 80%. Em geral, a morte é causada por falência múltipla de órgãos e instabilidade hemodinâmica sistêmica, e não por hipoxemia, necessitando monitoração cuidadosa e suporte da função orgânica.

Tratamento

A. Monitoração

A análise dos gases arteriais (AGA) é necessária para a avaliação acurada da oxigenação e da ventilação e para titulação de estratégias de ventilação. A monitoração hemodinâmica deve incluir a medida da PVC, para ajudar a determinar o nível de pré-carga cardíaca, e a colocação de um cateter arterial permanente para medida contínua da pressão sanguínea e coleta de amostras para AGA. Em pacientes com doença grave ou disfunção cardíaca concomitante, pode-se considerar o cateterismo da artéria pulmonar para ajudar com o manejo de líquidos e para permitir a avaliação da saturação do sangue venoso misto como um índice da oxigenação tecidual global. A obtenção de raios X de tórax diariamente é importante em pacientes que estão recebendo suporte vigoroso, porque a SDRA grave está associada a uma incidência de 40-60% de vazamento de ar. Como as infecções secundárias são comuns e aumentam acentuadamente a taxa de mortalidade, a vigilância de infecções é importante, requerendo culturas adequadas e acompanhamento das curvas de temperatura e contagem de leucócitos. As funções renal, hepática e gastrintestinal devem ser observadas de perto devido à grande probabilidade de disfunção múltipla de órgãos.

B. Manejo de líquidos

Devido ao aumento na permeabilidade capilar pulmonar na SDRA, o acúmulo de edema pulmonar é provável com qualquer elevação nas pressões hidrostáticas pulmonares. Uma estratégia restritiva de líquidos resulta em mais dias sem ventilador e melhor oxigenação em adultos com SDRA; contudo, isso não foi demonstrado em crianças. Após uma criança ter sido reanimada adequadamente, é prudente reduzir o volume intravascular ao menor nível que seja compatível com um DC adequado e um fornecimento apropriado de oxigênio aos tecidos.

C. Suporte hemodinâmico

O suporte hemodinâmico é dirigido a aumentar a perfusão e o fornecimento de oxigênio. Os pacientes devem receber reposição adequada de volume usando soluções cristaloides ou coloides para restaurar um volume circulante adequado; agentes inotrópicos devem ser usados e adaptados para obter perfusão e fornecimento de oxigênio apropriado aos órgãos-alvo.

Embora as transfusões sanguíneas sejam excelentes expansores de volume e aumentem a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, elas não são isentas de risco de uma lesão pulmonar por aumento de volume ou relacionada à transfusão. Além do mais, não há evidência que suporte a transfusão acima de um nível normal de hemoglobina e, em uma população estável, não hipóxica mas criticamente doente, um limite de transfusão de 7 gr/dL é tão seguro quanto um limite de 9,5 gr/dL. Ainda assim, é difícil extrapolar estes dados para pacientes com SDRA, choque persistente e hipoxia profunda, nos quais o fornecimento de oxigênio permanece comprometido. Nesta população, um limite de transfusão da hemoglobina menor do que 10 gr/dL pode ser considerado cuidadosamente para otimizar a perfusão enquanto aumenta o fornecimento de oxigênio aos tecidos.

D. Suporte ventilatório

Além dos princípios básicos do manejo do ventilador descritos mais adiante (ver seção sobre Ajuste do suporte ventilatório), o manejo ventilatório atual da SDRA é dirigido à volta do recrutamento de áreas de colapso alveolar vertentes e à proteção de áreas não colapsadas de hiperdistensão. O modo atual de ventilação usado (volume ou pressão) na SDRA provavelmente não é importante. O grande estudo em adultos ARDSNet patrocinado pelo NIH observou uma acentuada redução da mortalidade (25%) e menos falência de órgãos extrapulmonares quando foi empregada uma estratégia de pequeno volume corrente (6 mL/kg) e PEEP elevado, quando comparado com uma estratégia de maior volume corrente (12 mL/kg) e PEEP mais baixo. Não está claro que os achados específicos deste estudo se traduzem diretamente em uma população pediátrica, embora muitos dos princípios tenham sido aceitos.

Como um Fio_2 maior do que 60% em 24 h pode causar dano adicional ao pulmão, a pressão média nas vias respiratórias (PMVA) deve ser aumentada para fornecer uma Pao_2 adequada (60-80 mmHg) com um Fio_2 de 60% ou menos. De um modo geral, isso pode ser realizado com aumentos na PEEP a cada 15-30 minutos até que seja atingida uma oxigenação adequada ou até que um efeito colateral limitante da PEEP ocorra. A ventilação com altos níveis de PEEP ajuda a prevenir colapso de unidades pulmonares edemaciadas. Níveis de PEEP de 12-14 cmH_2O não são incomuns, e níveis de até 20-25 cmH_2O têm sido usados com sucesso nestes pacientes. Antes de aumentar significativamente a PEEP, o médico deve otimizar as condições, garantindo que o volume intravascular do paciente seja adequado, a sonda endotraqueal não apresente vazamento e o paciente esteja bem sedado e paralisado.

De acordo com os achados do estudo ARDSNet e com dados experimentais demonstrando lesão pulmonar induzida pelo ventilador com pressões acima de 30 cmH_2O, sugerimos que a prática atual em pacientes pediátricos com SDRA deve consistir em ventilação com volumes correntes na faixa de 6-8 mL/kg, ou, pelo menos, com volumes correntes pequenos o suficiente para manter as pressões alveolares abaixo de 30-35 cmH_2O. Embora o ideal seja atingir uma Pao_2 adequada e uma $Paco_2$ normal,

em alguns pacientes com SDRA isso nem sempre é possível. A tolerância de $Paco_2$ mais altas (desde que o pH arterial esteja abaixo de 7,30) e Pao_2 mais baixa (60-80 mmHg) pode ser preferível à lesão induzida pelo oxigênio que resultaria do uso de um Fio_2 mais alto, grandes volumes correntes e maiores pressões alveolares de pico.

E. Outras terapias

Ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) é uma técnica cada vez mais popular que tem sido usada com sucesso em pacientes pediátricos com SDRA. Quando usada como parte de uma estratégia de aumentos agressivos da PMVA para repetir o recrutamento de áreas desinfladas do pulmão e prevenir a hiperdistensão cíclica e colapso, a VOAF é uma abordagem fisiologicamente racional a essa doença. Não se sabe se a VOAF fornece benefícios adicionais quando comparada com a estratégia de ventilação com pulmão aberto usando modos convencionais de ventilação.

Posição pronada é uma técnica de alteração da posição do paciente no leito de supino para pronado, com o objetivo de permitir drenagem postural e melhorar a ventilação de unidades pulmonares vertentes colapsadas. Esta técnica frequentemente melhora de forma drástica a oxigenação, particularmente em pacientes no início do curso da SDRA, embora a melhora na oxigenação nem sempre seja sustentada, necessitando alterações repetidas na posição para manter o efeito. A despeito desse efeito, estudos em adultos e crianças não mostraram nenhuma melhora na mortalidade ou na quantidade de dias de ventilador.

Com base na capacidade do **óxido nítrico** inalado (iNO) de reduzir a pressão na artéria pulmonar e melhorar a compatibilidade da ventilação com a perfusão sem produzir vasodilatação sistêmica, iNO tem sido proposto como uma terapia para SDRA com grave hipoxia refratária. Vários estudos multicêntricos recentes com iNO no tratamento da SDRA, em adultos e em crianças, mostraram melhora aguda na oxigenação em subgrupos de pacientes, mas nenhuma melhora significativa na sobrevida global. Como resultado, iNO não pode ser recomendado como terapia padrão para SDRA.

A terapia de **reposição de surfactante** não é um padrão de cuidados em crianças com SDRA e os dados a respeito da sua eficácia permanecem confusos. Uma revisão sistemática dos estudos pediátricos realizada em 2007 sugere uma redução na mortalidade e na duração da ventilação com o uso de surfactante. Há estudos em evolução avaliando as várias formulações de surfactante. Nenhum estudo demonstrou claramente um benefício compatível, e devido ao risco de volutrauma, hipotensão, hipoxia e ao seu custo, ela permanece uma terapia experimental.

O uso de **corticosteroides** para modular o componente inflamatório da SDRA permanece controverso, com muitos estudos conflitantes. Os estudos iniciais não demonstraram que os glicocorticoides administrados em altas doses para curar ou prevenir SDRA tenham produzido qualquer benefício na sobrevida e sugeriram um aumento nas infecções potencialmente fatais. Dados clínicos mais recentes sobre o tratamento prolongado da SDRA com corticosteroides em baixas doses mostraram melhora significativa na inflamação e na fisiologia pulmonar com um perfil favorável de risco-benefício. Um grande estudo multicêntrico de metilprednisolona na fase tardia da SDRA (> 7 dias após o início) em adultos não mostrou diferença nas taxas de mortalidade comparada com placebo, mas um aumento no número de dias sem uso de ventilador e sem choque durante os primeiros 28 dias, em associação com melhora na oxigenação, na complacência do sistema respiratório e pressão arterial com menos dias de terapia com vasopressor. Comparado com placebo, a metilprednisolona não aumentou a taxa de complicações infecciosas, mas estava associada a uma maior taxa de fraqueza neuromuscular. Além disso, o início da terapia com esteroides, mais de duas semanas após o início de SDRA, foi associado a um aumento no risco de morte. Um estudo multicêntrico mais recente de tratamento precoce e prolongado (três semanas em dose total; depois diminuição > duas semanas) com metilprednisolona em baixas doses (1 mg/kg/dia) revelou que o tratamento com esteroides regulava de forma decrescente a inflamação sistêmica e estava associado a melhora significativa da disfunção pulmonar e extrapulmão e com redução na duração da VM e permanência na UTI. A literatura de adultos atual sugere que o uso de esteroides antes da SDRA não a previne e, provavelmente, aumenta a mortalidade, mas o seu uso após a instalação da SDRA pode reduzir a mortalidade e a duração da ventilação. Não há estudos definidos realizados na população pediátrica. Devido aos conflitos na literatura, o uso de corticosteroides na SDRA em crianças é indefinido.

A **OECM** tem sido usada em pacientes pediátricos com SDRA grave. Em estudos mais antigos, pacientes que receberam OECM tiveram melhores taxas de sobrevida do que os controles. A OECM não foi estudada em comparação com as estratégias de ventilação convencional atuais. Além disso, melhoras recentes no desfecho de pacientes pediátricos com SDRA em uso de terapias convencionais tornaram o papel da OECM menos claro, dificultando o término de outros estudos prospectivos randomizados com OECM. No momento, a OECM permanece uma terapia de resgate viável para pacientes com SDRA grave, não responsiva a outras modalidades de tratamento.

F. Acompanhamento

As informações a respeito do desfecho no longo prazo de pacientes pediátricos com SDRA permanecem limitadas. Um relato de 10 crianças acompanhadas por 1-4 anos após SDRA grave mostrou que três ainda estavam sintomáticas e sete apresentavam hipoxemia em repouso. Até que mais informações estejam disponíveis, todos os pacientes com uma história de SDRA necessitam de um acompanhamento cuidadoso da função pulmonar.

Duffett M et al.: Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 2007;11:R66 [PMID: 17573963].

Peter JV et al.: Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: Metaanalysis. BMJ 2008;336:1006–1009 [PMID: 18434379].

Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. Crit Care Med 2009; 37:2448–2454 [PMID: 19531940].

VENTILAÇÃO MECÂNICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Compreender as indicações de ventilação mecânica (VM) e seus objetivos.
- Escolher os ajustes que melhor atingem esses objetivos com menor risco de complicações.
- Avaliar constantemente o paciente e o equipamento para alterações no *status*.
- A doença pulmonar é um processo dinâmico, de modo que o grau de suporte respiratório também deve sê-lo.

Indicações e objetivos da ventilação mecânica

As indicações para instituição de VM incluem vias respiratórias não protegidas e/ou instáveis, acidose respiratória hipercapneica, insuficiência respiratória hipóxica e intubação para facilitar um procedimento invasivo. Os objetivos da VM são facilitar a movimentação de gás para dentro e para fora dos pulmões (ventilação) e melhorar a captação de oxigênio para a corrente sanguínea (oxigenação). Estes objetivos devem ser atingidos de uma forma que minimize tanto o trabalho respiratório quando a lesão pulmonar pela pressão positiva. Assim, os princípios prioritários dessa estratégia de proteção pulmonar da VM são recrutar de forma segura o pulmão subinflado, manter o volume pulmonar, minimizar a hiperdistensão fásica e reduzir a inflamação pulmonar. Isso requer ajustes na regulação do ventilador com uma compreensão do equilíbrio entre a troca gasosa que é permissível e aquela que é normal ou ótima.

Terminologia

O entendimento da terminologia usada para operar os ventiladores mecânicos é crucial para compreender como eles funcionam e como ajustar a regulagem. Embora muitos conceitos sejam similares entre diferentes fabricantes de ventiladores, a terminologia para descrever os conceitos difere consideravelmente. Às vezes, a mesma terminologia é usada por diferentes fabricantes para descrever conceitos diferentes. Portanto, a terminologia usada aqui pode diferir discretamente de marcas específicas de ventiladores ou de outras publicações.

Variáveis de fase são os parâmetros usados para controlar como a respiração com pressão positiva é fornecida. Elas incluem o *gatilho*, que é a forma como as respirações são iniciadas e pode ser controlado pelo paciente ou pelo ventilador; o *ciclo*, que controla como a fase inspiratória é finalizada (também pode ser controlada pelo paciente ou pelo ventilador); e *limites*, que são variáveis, cujas magnitudes são restringidas durante a inspiração (p. ex., pressão, fluxo ou volume corrente). O gatilho é uma valva que libera o fluxo de gás da máquina e pode ser regulado por pressão ou por fluxo. A maioria dos ventiladores novos usa gatilhos de fluxo porque eles são mais sensíveis, especialmente em bebês e crianças menores. A maioria dos ventiladores cicla de acordo com um tempo inspiratório determinado (tempo-I).

As respirações são classificadas como *espontâneas* ou *mandatórias*. Respirações *espontâneas* são aquelas nas quais a inspiração é deflagrada e controlada pelo paciente, que regula o momento e a duração da respiração. Respirações *mandatórias* são deflagradas ou controladas, ou ambas, pelo ventilador, independentemente da atividade do paciente. O ventilador também controla o momento e/ou o tamanho das respirações mandatórias.

O padrão respiratório pode ser ajustado para uma de três configurações; alguns modos usam uma combinação destas. A primeira é *ventilação mandatória contínua (VMC)*. Todas as respirações são mandatórias neste padrão e podem ser deflagradas por tempo ou pelo paciente e controladas por tempo ou por volume. A segunda é chamada de *ventilação mandatória intermitente* (VMI). Nesta configuração, as respirações mandatórias são ajustadas da mesma forma que a VMC, mas são acomodadas respirações espontâneas adicionais entre e durante as respirações mandatórias e que podem ser suportadas. A terceira forma é a *ventilação espontânea contínua* (VEC). Todas as respirações nesta configuração devem ser geradas espontaneamente, mas podem ser suportadas.

Um modo do ventilador consiste em uma variável específica de controle/alvo (pressão ou volume), um padrão específico de respiração (VMC, VMI ou VEC), um conjunto específico de variáveis de fase (gatilho, limite e ciclo) e, por fim, uma lógica particular de controle para alterar as variáveis de fase automaticamente.

Outras variáveis controlam a forma na qual esses modos funcionam. O início das respirações e a duração da expiração são controladas pelo ajuste da *frequência respiratória*. O volume corrente (VC) nos modos de volume ou a pressão inspiratória de pico (PIP) nos modos de pressão determinam a magnitude da respiração. O *tempo-I,* ou o *coeficiente inspiratório-expiratório*, determina a duração da inspiração e quando permitir a expiração. A *velocidade de fluxo* controla a velocidade com que a respiração é fornecida e, frequentemente, é determinada pela combinação do ajuste VC/PIP e tempo-I. Os novos ventiladores têm velocidades de fluxo ajustadas internamente programadas para fornecer o VC determinado com o menor PIP possível. A pressão de distensão basal do pulmão é determinada pelo ajuste do PEEP.

Ventilação de volume *versus* pressão

Nos modos de ventilação por pressão, o fluxo aéreo começa no início do ciclo inspiratório e continua até que uma pressão predeterminada seja atingida nas vias respiratórias. Então, essa pressão das vias respiratórias é mantida até que, ao final do tempo-I ajustado, a valva de expiração do ventilador se abre e o gás sai para dentro da máquina. Como a pressão das vias respiratórias é a variável de controle com esse modo de ventilação, alterações na complacência do sistema respiratório irão levar a flutuações no VC real fornecido ao paciente. A vantagem da ventilação direcionada por pressão situa-se primariamente no fato de evitar pressões elevadas nas vias respiratórias que podem causar lesão pulmonar por hiperdistensão ou barotrauma, particularmente em pacientes com parênquima pulmonar frágil, como bebês prematuros. A principal desvantagem da ventilação controlada por pressão é a possibilidade de fornecer volumes correntes

inadequados ou excessivos durante períodos de alteração na complacência pulmonar. Contudo, muitos ventiladores novos têm alarmes ajustáveis para quando o VC está fora da faixa aceitável e/ou pode, realmente, *limitar* o volume de gás fornecido.

A ventilação controlada por volume é o modo mais usado de VM na maioria das UTIs pediátricas. A ventilação por volume fornece um VC predeterminado. Alterações na complacência pulmonar irão levar a flutuações na pressão das vias respiratórias gerada pelo VC. A principal vantagem da ventilação por volume é um fornecimento mais confiável do VC desejável e, assim, um melhor controle da ventilação. Um fornecimento mais confiável do VC também pode ajudar a prevenir atelectasia causada por hipoventilação. As desvantagens da ventilação por volume incluem risco de barotrauma por pressões excessivas nas vias respiratórias e dificuldade de superar vazamentos no circuito do ventilador. Contudo, os novos ventiladores permitem uma velocidade de fluxo ajustável para minimizar os picos de pressão fornecidos durante as respirações controladas por volume e que finalizarão a inspiração se a pressão inspiratória exceder o *limite* pré-ajustado. Os antigos ventiladores de volume também sofriam de uma ausência de fluxo gasoso contínuo pelo circuito, aumentando, assim, o trabalho respiratório dos pacientes nas respirações espontâneas. As máquinas mais modernas fornecem um fluxo contínuo pelo circuito e têm um melhor mecanismo de gatilho para fornecer respirações em sincronia com as demandas do paciente.

Modos de ventilação mecânica

Os ventiladores mais modernos podem fornecer uma respiração controlada por pressão ou uma respiração controlada por volume de várias maneiras. Os modos de *controle* fornecem respirações em um padrão VMC. Nos modos estritos controlados por pressão ou controlados por volume, todas as respirações são iniciadas pelo ventilador, e os esforços respiratórios do paciente são ignorados. No *controle assistido*, as respirações são fornecidas no padrão VMI com as respirações mandatórias fornecidas independentemente do esforço do paciente. Contudo, o paciente pode iniciar respirações completas suportadas pelo ventilador a cada esforço respiratório que atenda às necessidades ajustadas para *deflagração*. As respirações são então sincronizadas com os esforços do paciente, para melhorar o conforto do paciente que está respirando espontaneamente, mas todas as respirações são da mesma magnitude. A *ventilação mandatória intermitente sincronizada* é um modo que fornece respirações em um padrão VMI no qual o ventilador permite uma janela de tempo em torno de cada respiração mandatória para permitir que o paciente faça um esforço inspiratório. Estas respirações são sincronizadas com os esforços do paciente, mas se o paciente não fizer um esforço respiratório adequado, o ventilador irá fornecer uma respiração mandatória ao final da janela de tempo. Nesse modo, a janela para uma respiração sincronizada do ventilador é determinada em parte pela *frequência* ajustada no ventilador, que não irá fornecer mais de uma respiração em cada janela a despeito do paciente gerar um esforço respiratório extra. Na *ventilação com suporte de pressão,* é usado um padrão VEC, e o próprio esforço do paciente é assistido pelo fornecimento de um fluxo de gás para atingir uma determinada pressão de pico das vias respiratórias. Esse modo de ventilação permite que o paciente determine a frequência e o tempo-I das respirações, melhorando, assim, o conforto dele e reduzindo o trabalho respiratório. Talvez o modo mais comum de ventilação na UTI pediátrica seja a *ventilação mandatória intermitente sincronizada com suporte de pressão*, um modo misto que permite respirações com suporte de pressão entre as respirações sincronizadas da máquina.

Ajuste do ventilador

Ao iniciar a VM, o médico irá variar os parâmetros de acordo com o modo de ventilação selecionado. Os modos de ventilação que visam ao volume geralmente requerem o ajuste do VC, o tempo-I, a frequência e o nível de PEEP. Um volume corrente inicial típico é de 8-10 mL/kg, desde que o volume não cause pressões excessivas nas vias respiratórias. O VC inicial para pacientes com SDRA está mais perto de 6 mL/kg. O tempo-I é ajustado tipicamente em 1 segundo ou 33% do ciclo respiratório, o que for mais curto. A frequência pode ser ajustada para o conforto do paciente e medida da hemogasometria, mas geralmente os pacientes iniciando a VM requerem suporte total pelo menos inicialmente com uma frequência de 20-30 resp/min.

A ventilação que visa à pressão é ajustada de modo similar, embora a suficiência da pressão inspiratória em prover um VC adequado seja avaliada pela observação da elevação do tórax do paciente e medindo o VC que retorna. Tipicamente, os pacientes sem doença respiratória necessitam de pressões de 15-20 cmH_2O, e os pacientes com doença respiratória necessitam inicialmente 20-30 cmH_2O de pressão para fornecer uma ventilação adequada. O nível de PEEP é o principal ajuste final necessário para iniciar a VM. Todos os ventiladores mecânicos abrem seus compartimentos inspiratórios ao final da inspiração, permitindo a liberação de gás até que a pressão predeterminada seja atingida; esse é o valor da PEEP. Conceitualmente, os níveis de PEEP previnem o colapso de unidades abertas durante a inflação pulmonar. Durante a ventilação de pulmões normais, a PEEP fisiológica está na faixa de 2-4 cmH_2O de pressão. Essa pressão ajuda a prevenir o colapso expiratório final de unidades pulmonares abertas, evitando, assim, atelectasia e *shunts*. Em condições patológicas, como edema pulmonar, pneumonia ou SDRA, uma PEEP maior pode aumentar a capacidade funcional residual do paciente, ajudar a manter abertos alvéolos previamente colapsados, aumentar a PMVA e melhorar a oxigenação. Níveis elevados de PEEP, embora frequentemente valiosos para melhorar a oxigenação, também podem causar aprisionamento de gás e retenção de CO_2, barotrauma com resultante vazamento de ar, diminuição do retorno venoso central com resultante declínio no DC e aumento da pressão intracraniana (PIC). De um modo geral, a PEEP deve ser ajustada em 3-5 cmH_2O inicialmente e titulada para cima para manter uma oxigenação adequada com uma fração de oxigênio inspirado aceitável (Fio_2) enquanto se observa de perto a ocorrência de efeitos adversos.

Monitoração do paciente ventilado

Pacientes ventilados devem ser monitorados cuidadosamente para a frequência e a atividade respiratória, movimentação da parede torácica e qualidade dos sons respiratórios. A oxigenação

deve ser medida por gasometria arterial ou oximetria de pulso contínua. A ventilação deve ser avaliada pela análise dos gases arteriais ou por meios não invasivos, como a monitoração transcutânea ou amostra de $ETCO_2$. As medidas de PO_2 ou PCO_2 transcutâneo são mais úteis em pacientes mais jovens que têm boa perfusão cutânea, mas se tornam mais problemáticas em pacientes pouco perfundidos ou obesos. A monitoração de $ETCO_2$ é feita pela colocação de uma interface de amostra gasométrica na sonda endotraqueal com análise do CO_2 no gás expirado. Esta técnica é mais valiosa em pacientes com grandes volumes correntes, menor frequência respiratória e sem vazamentos em torno da sonda endotraqueal. Na prática, os valores de $ETCO_2$ podem diferir significativamente (em geral, menores) dos valores da $Paco_2$ medidos e assim são mais úteis para o acompanhamento de flutuações relativas na ventilação; a monitoração frequente, preferivelmente contínua, da PVC e pressão arterial sistêmica também é necessária em pacientes recebendo oxigênio com PEEP elevada devido ao risco de efeitos adversos cardiovasculares.

Ajuste do suporte ventilatório

A VM pode ajudar na ventilação (PCO_2) e na oxigenação (PO_2). A ventilação está mais associada ao volume minuto fornecido, ou o VC multiplicado pela frequência respiratória. Valores anormais da PCO_2 podem ser abordados mais eficazmente por alterações na frequência respiratória ou no VC. A frequência respiratória ou VC aumentados devem aumentar o volume minuto e, assim, reduzir os níveis de PCO_2; reduções na frequência respiratória ou no VC devem agir de forma inversa. Em algumas circunstâncias, ajustes adicionais podem ser necessários. Por exemplo, em pacientes com doença caracterizada por extenso colapso alveolar, o aumento da PEEP pode melhorar a ventilação por ajudar a manter abertas unidades pulmonares previamente colapsadas. Do mesmo modo, em pacientes com doença caracterizada por obstrução significativa das vias respiratórias, reduções na frequência respiratória podem permitir mais tempo para expiração e melhorar a ventilação a despeito da aparente redução no volume minuto fornecido.

As variáveis mais associadas à oxigenação são a concentração de oxigênio inspirado e a PMVA durante o ciclo respiratório. Aumentos na concentração de oxigênio inspirado geralmente irão aumentar a oxigenação arterial, a não ser que *shunts* direita-esquerda intracardíacos ou intrapulmonares sejam um componente significativo da doença do paciente. Concentrações de oxigênio inspirado acima de 60-65%, contudo, podem levar a lesão pulmonar hiperóxica. Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica que necessitam de níveis iguais ou maiores de oxigênio para manter saturações arteriais adequadas devem ter a hipoxemia abordada por aumentos na PMVA para recrutar unidades pulmonares subinfladas.

A PMVA é afetada por PEEP, PIP e tempo-I. Aumentos em qualquer um desses fatores irão aumentar a PMVA e melhorar a oxigenação arterial. É importante ter em mente, contudo, que aumentos na PMVA também podem levar a reduções no DC, primariamente por transmissão da pressão à caixa torácica, reduzindo, assim, o retorno venoso ao coração. Nesta circunstância, a elevação da PMVA pode aumentar a oxigenação arterial, mas compromete o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica grave, essa troca enfatiza a necessidade de uma monitoração cuidadosa por pessoal experiente.

Manejo do paciente ventilado

Pacientes em uso de VM necessitam de cuidados de suporte meticulosos. Como a VM frequentemente é assustadora e desconfortável para os pacientes, levando à dissincronia com o ventilador e comprometimento da ventilação e da oxigenação, deve ser dada atenção especial para otimizar o conforto e reduzir a ansiedade. Tipicamente, sedativos ansiolíticos são administrados em doses intermitentes de benzodiazepínicos, com ou sem opioides. Alguns pacientes respondem melhor ao estado estável de sedação fornecido por infusão contínua destes agentes, embora a hipersedação dos pacientes ventilados possa levar a uma maior duração da ventilação, dificuldade de desmame do ventilador e outras complicações. O uso de avaliação padronizada do nível de sedação é benéfico, devendo ser usado o menor nível de sedação necessário para manter o controle da sonda endotraqueal e permitir trocas gasosas adequadas.

Em um paciente com doença respiratória grave, mesmo pequenos movimentos do paciente podem comprometer a ventilação e a oxigenação. Nestes casos, a paralisia muscular pode facilitar a oxigenação e a ventilação. Agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são usados mais comumente com esse objetivo, administrados em doses intermitentes ou em infusão contínua. Quando os relaxantes musculares são administrados, deve-se ter um cuidado adicional para garantir que os níveis de sedação sejam adequados, uma vez que muitos dos sinais usuais de desconforto do paciente são mascarados pelos agentes paralisantes.

É importante fornecer nutrição adequada a pacientes em ventilação mecânica. Estes pacientes frequentemente podem ser alimentados por via enteral com o uso de sondas nasogástricas de alimentação. Contudo, a aspiração de refluxo levando à pneumonia associada ao ventilador pode ser uma preocupação. Em pacientes nos quais o refluxo ou vômitos são uma preocupação, a alimentação transpilórica ou a nutrição parenteral devem ser consideradas.

Os riscos de pneumonia associada ao ventilador e outras complicações da VM podem ser reduzidos por uma higiene adequada das mãos, elevação da cabeceira da cama a 30º para evitar o refluxo, movimentação frequente do paciente, profilaxia da úlcera de estresse, cuidados adequados da cavidade oral e dos olhos, uso de circuito fechado de sucção em todos os pacientes ventilados, evitando a quebra de sistemas de sucção fechados, e avaliação diária da capacidade de extubação.

Solução de problemas

A solução de problemas em pacientes ventilados mecanicamente deve seguir o ABC básico da reanimação. As vias respiratórias vêm primeiro. Avaliar se a sonda endotraqueal ainda está na posição (pode ser necessário uma laringoscopia direta [DL]/$ETCO_2$ para confirmar). Determinar se o paciente está na posição correta (pode ser necessária raio X de tórax). A respiração

vem a seguir. Verificar se há uma movimentação adequada do tórax, sons respiratórios presentes e iguais e qualquer alteração no exame físico que sugira atelectasia, broncospasmo, pneumotórax (considerar a toracocentese por agulha) ou pneumonia. A seguir, estabelecer se a deterioração hemodinâmica pode estar sustentando o comprometimento respiratório agudo (choque ou sepse). Se o problema não for determinado prontamente, retirar o paciente do ventilador e começar a ventilar com ambu enquanto o ventilador é avaliado quanto à sua funcionalidade. Ventilar o paciente também pode determinar se a raiz do problema está no paciente, ajudando a determinar o próximo ajuste do ventilador.

Ventilação oscilatória de alta frequência

A VOAF é um modo alternativo de VM no qual o ventilador fornece volumes correntes muito pequenos e muito rápidos. As frequências respiratórias usadas na ventilação oscilatória variam, tipicamente, de 5-10 Hz (300-600 resp/minuto) na maioria dos pacientes de UTIs pediátricas. Esse modo de ventilação tem sido usado com sucesso em recém-nascidos, pacientes pediátricos maiores e em adultos; e para doenças tão diversas quanto pneumonia, contusão pulmonar, SDRA e asma. A VOAF está sendo usada cada vez mais como terapia nas doenças pulmonares difusas graves, como a SDRA, que requerem uma elevada PMVA para manter a expansão pulmonar e a oxigenação. A vantagem da VOAF é que níveis elevados de PMVA podem ser obtidos sem elevadas pressões inspiratórias de pico ou grandes volumes correntes que distendem excessivamente algumas unidades pulmonares e, assim, teoricamente, protegem os pulmões de lesão pulmonar induzida pelo ventilador. As desvantagens da VOAF incluem uma má tolerância pelos pacientes que não estão profundamente sedados ou paralisados, o risco de comprometimento cardiovascular devido à elevada PMVA e o risco de barotrauma em pacientes com doença pulmonar heterogênea. Embora a VOAF possa, claramente, ser útil em pacientes selecionados, permanece incerto se a VOAF fornece um benefício quando comparada com os modos convencionais de ventilação usados cuidadosamente.

Ventilação não invasiva com pressão positiva

A ventilação não invasiva se refere à administração de suporte ventilatório sem usar uma via respiratória artificial invasiva (sonda endotraqueal ou cânula de traqueostomia). O uso de ventilação não invasiva está se tornando uma ferramenta integral no manejo da insuficiência respiratória aguda e crônica. A ventilação não invasiva é usada para evitar a ventilação invasiva em casos leves de insuficiência respiratória e como uma ponte para a extubação em pacientes ventilados mecanicamente. O suporte ventilatório pode ser obtido por meio de uma variedade de interfaces (equipamento oral ou máscara nasal, facial ou capacete), usando uma variedade de modos de ventilação, incluindo pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP), pressão positiva de dois níveis das vias respiratórias (BiPAP), ventilação por volume e suporte de pressão. Os ventiladores dedicados à ventilação não invasiva (VNI) ou aqueles capazes de fornecer suporte por sonda endotraqueal ou máscara podem ser usados. A maioria dos modelos atuais incorpora misturadores de oxigênio para o fornecimento preciso da fração de oxigênio inspirado (Fio_2).

A aplicação bem-sucedida de ventilação não invasiva requer uma avaliação cuidadosa para determinar se o paciente é candidato a ela. Pacientes em coma, parada respiratória ou qualquer condição que requeira intubação imediata não são candidatos à ventilação não invasiva. As condições que podem se beneficiar de ventilação não invasiva no curto prazo podem incluir edema pulmonar cardiogênico leve com a instalação de tratamento, uma ponte para a transição de retirada da VM, asma, insuficiência respiratória neuromuscular e pneumonia leve.

Os objetivos da ventilação não invasiva são similares aos da VM. BiPAP e CPAP são os modos mais usados de ventilação não invasiva. Os ajustes iniciais de BiPAP se concentram em obter volumes correntes adequados, em geral na faixa de 5-7 mL/kg. Os ajustes iniciais para a pressão inspiratória positiva nas vias respiratórias (IPAP) são 10-12 cmH_2O e 6 cmH_2O para a pressão expiratória positiva de vias respiratórias (EPAP). Suporte adicional é fornecido para reduzir a frequência respiratória para uma faixa mais confortável para o paciente. O oxigênio é ajustado com base na oximetria de pulso para atingir oxigenação adequada. As medidas seriadas de AGA são essenciais para monitorar a resposta à terapia e orientar ajustes adicionais do ventilador.

Girard TD, Bernard GR: Mechanical ventilation in ARDS: A state-of-the-art review. Chest 2007 Mar;131(3):921–929 [PMID: 17356115].

Haitsma JJ: Physiology of mechanical ventilation. Crit Care Clin 2007 Apr;23(2):117–134, vii [PMID: 17368160].

Kissoon N, Rimensberger PC, Bohn D: Ventilation strategies and adjunctive therapy in severe lung disease. Pediatr Clin North Am 2008;55(3):709–733, xii. [PMID: 18501762].

Mesiano G, Davis GM: Ventilatory strategies in the neonatal and pediatric intensive care units. Paediatr Respir Rev 2008;9(4):281–288; quiz 288–289 [Epub 2008 Nov 6] [PMID: 19026369].

ASMA (COM RISCO À VIDA)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O estado asmático é uma obstrução reversível das pequenas vias respiratórias, que é refratário aos agentes simpaticomiméticos e anti-inflamatórios e que, sem uma intervenção imediata e agressiva, pode progredir para insuficiência respiratória.
- Dispneia em repouso que interfere com a capacidade de falar.
- A ausência de sibilos pode ser enganadora, porque, para produzir sibilos, o paciente precisar inalar ar suficiente.
- Fluxo expiratório de pico < 25% do previsto ou do melhor do paciente.
- Pacientes com desconforto respiratório grave, sinais de exaustão, alterações na consciência, $Paco_2$ elevada ou acidose devem ser admitidos em UTI.

Patogênese

A asma com risco à vida é causada por broncospasmo grave, secreção excessiva de muco, inflamação e edema das vias respiratórias (ver Capítulo 36). A reversão destes mecanismos é a chave de um tratamento bem-sucedido. As diferenças na anatomia e na fisiologia dos pulmões de bebês e crianças os colocam em maior risco de insuficiência respiratória. Essas diferenças incluem maior resistência das vias respiratórias periféricas, menos canais colaterais de ventilação, maior extensão dos músculos lisos das vias respiratórias para as vias respiratórias periféricas, menor capacidade retrátil e desvantagem mecânica do diafragma.

Prevenção

O tratamento precoce é a melhor estratégia de manejo das exacerbações da asma aguda. Pacientes que têm um alto risco de morte relacionada à asma necessitam de atenção especial, particularmente educação, monitoração e cuidados intensivos. Tais pacientes devem ser aconselhados a buscar cuidados médicos logo no início de uma exacerbação e orientados sobre a disponibilidade de serviços de socorro.

Achados clínicos principais

A. Sinais e sintomas

1. Gerais — O nível de consciência e o trabalho respiratório devem ser avaliados. Pacientes com desconforto respiratório grave, sinais de exaustão e alterações na consciência devem ser admitidos em UTI pediátrica. Dispneia em repouso que interfere com a conversação é um sinal de exacerbação grave. A incapacidade de falar é considerada uma situação com risco de morte. A oximetria de pulso deve ser realizada na apresentação. Saturações menores do que 90% em ar ambiente indicam obstrução grave das vias respiratórias, especialmente em bebês.

2. Respiratórios — Os pacientes em geral estão taquipneicos e podem ter dificuldade de falar. O uso de músculos acessórios (esterocleidomastode) se correlaciona bem com um volume expiratório forçado em 1 segundo e velocidade de fluxo expiratório de pico menor do que 50% dos valores normais previstos. Sibilos inspiratórios e expiratórios, respiração paradoxal, cianose e frequência respiratória de mais de 60 são sinais importantes de desconforto grave. Deve-se dar atenção particular ao grau de aeração. Tipicamente, é observada sibilância; contudo, a ausência de sibilos pode ser enganadora, porque, para produzir sibilos, é necessário que o paciente inspire uma certa quantidade de ar.

3. Cardiovasculares — Os pacientes frequentemente são taquicárdicos devido a estresse, desidratação e terapia β-agonista. Um pulso paradoxal de mais de 22 mmHg tem sido correlacionado com níveis elevados de $Paco_2$. A pressão diastólica pode ser baixa secundária à desidratação e ao uso de β-agonistas. Pressões diastólicas menores do que 40 mmHg em conjunto com taquicardia extrema podem comprometer o enchimento das artérias coronárias e predispor à isquemia cardíaca, especialmente em adolescentes.

4. Neurológicos — Agitação, torpor e/ou confusão são sinais de níveis elevados de $Paco_2$ e podem significar insuficiência respiratória iminente. Do mesmo modo, respirações arfantes ou apneia franca são indicações de intubação.

B. Achados laboratoriais

1. Gases sanguíneos — Os pacientes têm, com frequência, ventilação minuto aumentada e espera-se que tenham $Paco_2$ menor do que 40 mmHg. Níveis maiores significam acidose respiratória e sugerem possível insuficiência respiratória. Níveis venosos de PCO_2 acima de 45 mmHg podem servir como um teste de triagem, mas não substituem a avaliação dos gases arteriais da função respiratória. A existência de acidose metabólica pode ser devida à desidratação relativa, ao DC inadequado ou à infecção subjacente, e é provável aumento da frequência respiratória e risco de maior aprisionamento de ar. Hipoxemia ($Pao_2 < 60$ mmHg) em ar ambiente pode ser um sinal de insuficiência respiratória iminente ou incompatibilidade ventilação/perfusão significativa causada por pneumonia ou atelectasia. A incompatibilidade ventilação/perfusão também pode ser exacerbada pela terapia β-agonista devido aos efeitos sobre as vias respiratórias e o músculo liso vascular.

2. Química — A monitoração dos eletrólitos séricos pode revelar diminuição do potássio, magnésio e/ou fosfato séricos, especialmente em pacientes com uso prolongado de agonistas β. Acidose metabólica também pode ser revelada.

3. Hemograma completo — Esse exame não é solicitado de rotina. Leucocitose é comum na exacerbação de asma, e o tratamento com corticosteroides produz liberação de polimorfonucleares dentro de algumas horas da administração, o que pode dificultar a interpretação. Contudo, em um paciente com asma com sinais de infecção, uma contagem de leucócitos persistentemente elevada ou um desvio para a esquerda fornecem dados úteis para orientar a terapêutica.

C. Exames por imagem

Os raios X de tórax não são recomendados nas exacerbações de rotina, mas devem ser obtidos na exacerbação grave para avaliar a presença de bronquiolite, pneumonia, corpo estranho ou massa torácica (em pacientes sem história prévia de asma).

D. Exames especiais

O uso do *volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) ou fluxo expiratório de pico (FEP)* é recomendado em situações de cuidados de urgência ou emergência com valores menores do que 40% do previsto, indicando exacerbação grave, e menos de 25% do previsto, indicando parada respiratória iminente. Contudo, medidas repetidas da função pulmonar nas exacerbações muito graves têm valor limitado.

Os *eletrocardiogramas* não são recomendados de rotina, mas podem estar indicados para excluir isquemia cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca conhecida, taquicardia extrema e pressão arterial diastólica baixa, ou alteração do estado mental.

Diagnóstico diferencial

Em pacientes sem história prévia de asma, deve-se pensar em outros diagnósticos, como aspiração de corpo estranho, insuficiência cardíaca congestiva, infecções pulmonares, especialmente bronquiolite, ou massa mediastinal. O raio X de tórax é útil para identificar essas condições. Uma incidência torácica em expiração é particularmente útil na identificação de corpo estranho. A disfunção das pregas vocais também pode simular a exacerbação grave de asma. A laringoscopia pode ser indicada para excluir essa condição.

Complicações

Pneumotórax e pneumomediastino não são complicações raras das exacerbações graves de asma e podem ocorrer em pacientes não intubados. A parada cardiopulmonar é um risco significativo nas exacerbações graves. O tratamento imediato da asma grave é necessário para evitar essa complicação fatal.

Tratamento

Grande parte da morbidade associada ao tratamento da asma grave está relacionada a complicações da VM em pacientes com grave obstrução ao fluxo de ar. Como resultado, o objetivo do tratamento inicial de pacientes com estado de mal asmático com risco à vida é melhorar a capacidade ventilatória sem recorrer ao uso de intubação e VM. As terapias clínicas descritas a seguir devem ser feitas rapidamente e de forma agressiva, com o objetivo de reverter o broncospasmo antes que a insuficiência respiratória necessite de ventilação invasiva. A monitoração cuidadosa das trocas gasosas, do estado cardiovascular e do estado mental são cruciais para avaliar a resposta à terapia e determina as intervenções apropriadas.

A. Terapia inicial

Devido a uma ventilação minuto inadequada e à incompatibilidade V/Q, pacientes com asma grave são, quase sempre, hipoxêmicos e devem receber oxigênio suplementar umidificado imediatamente para manter saturações acima de 90%.

A administração repetitiva ou contínua de um *agonista β_2 seletivo de curta ação* é o meio mais eficaz de reverter a obstrução ao fluxo de ar. O tratamento com agentes como o albuterol permanece a terapia de primeira linha para estes pacientes. Se o paciente está em sofrimento intenso e tem um fluxo inspiratório insatisfatório, o que impede um fornecimento adequado de medicações aerossolizadas, a injeção subcutânea de epinefrina ou terbutalina pode ser considerada. A frequência de administração de agonistas β_2 varia de acordo com a gravidade dos sintomas do paciente e com a ocorrência de efeitos colaterais adversos. O albuterol nebulizado pode ser administrado de forma intermitente em uma dose de 0,1 mg/kg por nebulização até 5,0 mg, ou pode ser administrado de forma contínua em uma dose de 0,5 mg/kg/h até um máximo de 20 mg/h, em geral sem efeitos colaterais graves. Os β-agonistas IV devem ser considerados em pacientes com broncospasmo grave que não respondem aos broncodilatadores inalados. O agente mais usado nos EUA é a terbutalina — um agonista β2 relativamente específico — que pode ser dado em uma dose em bolo ou em infusão contínua. Devido à sua relativa especificidade pelos receptores β_2, a terbutalina tem menos efeitos colaterais cardíacos do que os β-agonistas disponíveis anteriormente, como o isoproterenol. A terbutalina é dada em bolo ou dose de ataque de 10 mcg/kg, seguida de uma infusão contínua de 0,5-5 mcg/kg/min. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas cuidadosamente, porque a taquicardia excessiva e a ectopia excessiva podem ocorrer em pacientes em uso de terapia β_2-agonista inalada ou IV. De um modo geral, pacientes em uso de terapia IV devem ter linhas arteriais permanentes para monitoração contínua da pressão arterial e dos gases sanguíneos.

A administração imediata de *corticosteroides sistêmicos* é crítica para o manejo precoce do estado de mal asmático com risco de morte. Embora, em geral, os corticosteroides sistêmicos orais sejam recomendados, deve-se considerar a administração de corticosteroides IV em pacientes graves devido à frequente intolerância às medicações administradas por via enteral. Geralmente é prescrita uma dose de 2 mg/kg/dia de metilprednisolona em situações críticas.

A hidratação agressiva geralmente não é recomendada em crianças maiores e em adultos, mas pode estar indicada em alguns bebês e crianças menores que podem ficar desidratados pelo aumento da frequência respiratória e diminuição da ingesta oral. Nestes pacientes, os clínicos devem fazer uma avaliação do estado de líquidos e fornecer as correções apropriadas. Os efeitos hemodinâmicos da terapia β_2-agonista de alta dose (dilatação periférica, hipotensão diastólica) podem requerer alguma reposição de líquidos, para manter o DC e evitar acidose metabólica.

Em geral, os antibióticos não são recomendados para o tratamento do mal asmático, a não ser que haja suspeita ou seja identificada uma infecção associada.

B. Terapias adjuntivas

Nas exacerbações graves não responsivas aos tratamentos iniciais citados, os tratamentos adjuntivos podem ser considerados para evitar intubação. Embora dois estudos clínicos controlados não tenham detectado um benefício significativo na adição do *brometo de ipratrópio* ao tratamento após a hospitalização por asma aguda grave, a administração dessa medicação para evitar a intubação é uma intervenção razoável dado o seu baixo perfil de efeitos colaterais.

Considerar o uso de *sulfato de magnésio* IV em pacientes com exacerbações com risco à vida e naqueles pacientes cujas exacerbações permanecem na classificação de grave 1 hora após terapia convencional intensiva. O sulfato de magnésio é considerado um broncodilatador eficaz em adultos com estado de mal asmático grave quando administrado em conjunto com corticosteroide e agonistas β_2 e pode ser considerado em pacientes com risco de piora da insuficiência respiratória. O mecanismo de ação do magnésio não é claro, mas a sua propriedade de relaxamento do músculo liso provavelmente é causada por interferência com o fluxo de cálcio para dentro das células de músculo liso brônquico. O sulfato de magnésio é dado IV em doses de 25-50 mg/kg por dose. Embora em geral seja bem tolerado, hipotensão e rubor são efeitos colaterais.

Também se deve considerar a administração e a nebulização com albuterol em meio *heliox* em pacientes com exacerbações com risco de morte e naqueles cujas exacerbações permanecem na classificação grave 1 hora após a terapia convencional intensiva. Heliox é uma mistura de hélio e oxigênio que é menos viscosa do que o ar ambiente e pode melhorar o fornecimento de albuterol nas vias respiratórias e a troca gasosa. O benefício não é claro, mas o tratamento pode ser considerado na asma refratária. A advertência ao uso de heliox é que é necessário pelo menos 60-70% de hélio para diminuir a resistência das vias respiratórias, limitando o seu uso em pacientes que necessitam de maiores concentrações de oxigênio suplementar.

A *teofilina* é uma metilxantina que permanece controversa no manejo dos casos graves de asma. Os estudos clínicos produziram resultados variados sobre os seus benefícios quando administrada com os corticosteroides e β-agonistas em crianças com asma. Essa incerteza, juntamente com o seu elevado perfil de efeitos colaterais, tem levado à recomendação geral contra o uso da teofilina nas exacerbações de asma. O benefício teórico da teofilina é o relaxamento do músculo liso das vias respiratórias por prevenir a degradação do monofosfato cíclico de guanosina, que é um mecanismo separado dos agonistas β_2. Além de causar broncodilatação, este agente diminui os mediadores inflamatórios mucociliares e reduz a permeabilidade microvascular. Contudo, a farmacocinética da teofilina é errática, e os níveis terapêuticos podem ser de difícil manuseio. Ela também está associada a efeitos colaterais graves, como convulsões e arritmias cardíacas que podem ocorrer com níveis elevados de fármacos. A teofilina é administrada IV como *aminofilina*. Cada 1 mg/kg de aminofilina administrada como dose de ataque irá aumentar o nível sérico em aproximadamente 2 mg/dL. Em um paciente que não fez uso anterior de aminofilina ou de preparações orais de teofilina, a dose de ataque é de 7-8 mg/kg de aminofilina em uma tentativa de atingir um nível de 10-15 mg/dL; depois, iniciar uma infusão contínua de aminofilina em uma dosagem de 0,8-1 mg/kg/h. Os níveis pós-bolo e após a estabilização devem ser medidos com o início da medicação. Observar atentamente a ocorrência de toxicidade (desconforto gástrico, taquicardia e convulsões) e continuar a monitorar os níveis de estabilização cuidadosamente, tentando mantê-los entre 12-14 mg/dL.

Os *antagonistas dos receptores de leucotrieno* (ARLT) IV podem fornecer, teoricamente, outra via para broncodilatação no estado asmático. Um estudo randomizado de montelucaste IV nas exacerbações moderadas a graves demonstrou uma melhora significativa na função pulmonar dentro de 10 minutos da administração. A formulação oral dos ARLTs levaria muito mais tempo para demonstrar benefício e não mostrou ser benéfica.

A *ventilação não invasiva* é outra abordagem para o tratamento da insuficiência respiratória devido à exacerbação grave da asma, mas os dados são limitados a relatos de casos e séries de casos.

Se o manejo agressivo descrito falhar em produzir uma melhora significativa, a VM pode ser necessária. Pacientes que apresentam apneia e coma devem ser intubados imediatamente. De qualquer forma, se houver uma deterioração contínua (acidose e elevação do $Paco_2$), mesmo com terapia intensiva para asma, o paciente deve ser intubado e ventilado mecanicamente. A intubação deve ocorrer de forma semieletiva, antes de uma parada respiratória, porque o procedimento é difícil em pacientes com asma. A intubação deve ser realizada por um médico que tenha bastante experiência com intubação e com manejo de vias respiratórias.

A VM de pacientes com asma é difícil, pois a grave obstrução ao fluxo de ar frequentemente leva a pressões muito elevada nas vias respiratórias, à retenção de ar e a resultante barotrauma. O objetivo da VM em um paciente asmático intubado é manter uma oxigenação e ventilação adequada com a melhor quantidade de barotrauma até que outras terapias se tornem eficazes. Pode ocorrer piora da hipercarbia após a intubação, e os esforços agressivos para normalizar os gases arteriais devem ser moderados, uma vez que tais esforços podem apenas levar a complicações. Devido à obstrução grave das vias respiratórias, estes pacientes irão necessitar de longos tempos-I para fornecer uma respiração e tempos expiratórios longos, a fim de evitar retenção de ar. De um modo geral, a frequência do ventilador deve ser reduzida até que o tempo expiratório seja longo o suficiente para permitir o esvaziamento antes da próxima respiração da máquina. Tipicamente, são usadas frequências do ventilador de 8-12 resp/min no início. Ambos os modos de ventilação — por volume ou por pressão — podem ser usados de forma eficaz, embora os limites de pressão e de volume devam ser monitorados cuidadosamente. À medida que o paciente se aproxima do momento de extubação, um modo de suporte do ventilador é útil, uma vez que o paciente pode ajustar seu próprio tempo-I e velocidade de fluxo. Devido à retenção de ar, os pacientes podem ter uma auto-PEEP significativa. O nível de PEEP no ventilador em geral é ajustado em níveis relativamente baixos (3-5 cmH_2O) para minimizar níveis elevados de pressão de pico. Relatos isolados têm observado pacientes que respondem a PEEP maior, mas estes são exceções. As estratégias agudas para o ventilador e a hipercarbia resultante são, em geral, desconfortáveis, requerendo que os pacientes sejam sedados profundamente e, com frequência, paralisados. Fentanil e midazolam são boas opções para sedação. A quetamina, um anestésico dissociativo, deve ser considerado por suas propriedades sedativas, embora ele também aumente as secreções brônquicas, o que pode complicar o manejo. Não foi comprovado o benefício da quetamina. Os barbitúricos devem ser evitados, assim como a morfina, pois aumentam a liberação de histamina. A maioria dos pacientes, pelo menos no início, também irá necessitar bloqueio neuromuscular para otimizar a ventilação e minimizar as pressões das vias respiratórias. Em pacientes intubados que não respondem às estratégias anteriores, os *anestésicos inalatórios*, como o isoflurano, podem ser considerados. Esses agentes causam hipotensão significativa devido à vasodilatação.

Prognóstico

O estado de mal asmático permanece sendo um motivo comum de admissão à UTI pediátrica. Ele está associado a uma taxa de mortalidade surpreendentemente elevada, em geral em pacientes com uma admissão prévia à UTI. A prevenção de recaídas da exacerbação ou recorrência de outra exacerbação pode ser feita da seguinte forma: encaminhamento para acompanhamento de asma dentro de 1-4 semanas; planejamento de alta com instruções para medicações prescritas na alta e para aumento de

medicações ou busca de atendimento médico se a asma piorar; revisão das técnicas de inalação, sempre que possível; e iniciação de corticosteroides inalatórios.

Mitra A et al.: Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD001276 [PMID: 15846615].

National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007, Section 5, Managing Exacerbations of Asthma. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

Ram FS et al.: Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD004360 [PMID: 15674944].

TRAUMATISMO CRANIANO E EDEMA CEREBRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sinais e sintomas precoces de hipertensão intracraniana tendem a ser inespecíficos. A tríade clássica de Cushing, com bradicardia, hipertensão e apneia, ocorre tardiamente e, com frequência, é incompleta.

Patogênese

Dois eventos ocorrem na lesão cerebral. A *lesão primária* ocorre no momento da lesão, rompendo osso, vasos sanguíneos e tecido cerebral. A *lesão secundária* é dividida em duas formas: (1) processos desencadeados durante a lesão primária, como excitotoxicidade, estresse oxidativo e morte neuronial tardia, podem evoluir em minutos a dias para lesão endógena secundária; e (2) agressões adicionais (especialmente hipoxia, hipotensão, hipertermia e hiperglicemia) ao cérebro lesionado e vulnerável podem ocorrer no local, na unidade de emergência ou na UTI e compreendem outras formas de lesão secundária. O manejo da criança com trauma craniano é direcionado à prevenção e/ou modificação de eventos que contribuem para a lesão secundária.

O crânio age como uma caixa fixa que contém o cérebro, o LCS e o sangue cerebral. Em circunstâncias normais, estes três componentes estão em equilíbrio, de forma que o aumento em um dos componentes é equilibrado por uma redução em um dos outros para manter uma PIC constante. Após uma lesão cerebral, o volume de qualquer um ou de todos os componentes aumenta, quebrando esse equilíbrio, resultando, assim, em uma PIC aumentada. Os fatores que contribuem para um aumento da PIC podem ser compreendidos considerando-se cada um destes três componentes.

O cérebro ocupa cerca de 80% do volume craniano. Exceto por tumores sólidos, aumentos no componente cerebral resultam, em geral, de edema cerebral. O edema cerebral pode ser dividido de três maneiras: vasogênico, hidrostático e citotóxico.

Quadro 13-12 Doenças pediátricas associadas aumente com hipertensão intracraniana

Processos difusos
Trauma
Hipóxico-isquêmico
Quase afogamento
Parada respiratória
Infecciosas
Encefalite
Meningite
Metabólica
Síndrome de Reye
Insuficiência hepática
Erros inatos do metabolismo
Tóxicos
Chumbo
Vitamina A
Processos focais
Trauma
Hipóxico-isquêmico
Trauma
Acidente vascular cerebral
Infeccioso
Abscessos
Lesões em massa
Tumores
Hematomas

O edema *vasogênico* ocorre em áreas de tecido inflamado, caracterizado por aumento na permeabilidade capilar, e é mais típico em torno de tumores do SNC, abscessos e infartos. Essa forma de edema parece ser pelo menos parcialmente responsiva à terapia com corticosteroide. O edema *hidrostático* ou intersticial é o resultado de pressão hidrostática elevada do LCS. Ele ocorre primariamente em lesões associadas à obstrução ao fluxo de LCS e a uma distribuição periventricular típica. Essa forma de edema é mais bem tratada por drenagem do LCS. O edema *citotóxico* é a forma mais comum na UTI pediátrica e é a menos tolerada. O edema citotóxico ocorre como resultado de lesão direta das células cerebrais, levando, com frequência, a edema celular irreversível e morte. Essa forma de edema cerebral é típica das lesões cerebrais traumáticas, bem como de lesões isquêmico-hipóxicas e doenças metabólicas (Quadro 13-12).

O LCS ocupa cerca de 10% do espaço craniano. A hipertensão intracraniana devida primariamente a aumentos no volume do LCS (p. ex., hidrocefalia, primária ou secundária) em geral é facilmente diagnosticada por TC e tratada por drenagem e *shunt* adequados.

O volume sanguíneo cerebral compreende os 10% finais do espaço intracraniano. Alterações no volume sanguíneo cerebral resultam, em geral, de alterações no diâmetro vascular em resposta a demandas metabólicas locais ou a pressões vasculares locais — a chamada autorregulação metabólica e pressórica. Estas respostas fisiológicas são os meios pelos quais a circulação do SNC regula e mantém um fluxo sanguíneo adequado ao cérebro. Devido à dificuldade de tratar eficazmente o edema cerebral

citotóxico e à relativa raridade de lesões obstrutivas não complicadas do LCS nas UTIs pediátricas, a maioria das terapias atuais que objetivam controlar a hipertensão intracraniana se baseia na alteração do volume sanguíneo cerebral.

Vários fatores interagem para controlar o volume sanguíneo cerebral por meio de respostas autorregulatórias da vasculatura cerebral. A taxa de metabolismo cerebral é um determinante importante. Taxas elevadas de metabolismo levam à vasodilatação e ao aumento no volume sanguíneo, e taxas metabólicas baixas permitem que os vasos se contraiam e reduzam o fluxo e o volume sanguíneo. A pressão parcial de dióxido de carbono é outro determinante importante, uma vez que elevações na PCO_2 sanguínea levam à vasodilatação cerebral; e reduções na PCO_2 levam à vasoconstrição. Por fim, o volume sanguíneo cerebral é ligado ao fluxo sanguíneo cerebral por meio da autorregulação de pressão, que tenta manter uma velocidade de fluxo constante em relação a uma variação de pressões sanguíneas. Com uma pressão arterial sistólica baixa, os vasos cerebrais se dilatam ao máximo e o fluxo sanguíneo aumenta apenas pelo aumento da pressão; com uma pressão arterial aumentada, os vasos cerebrais se contraem, reduzindo, por sua vez, o volume sanguíneo cerebral. Quando os vasos cerebrais são contraídos ao máximo, aumentos continuados na pressão podem aumentar ainda mais o fluxo e o volume sanguíneo cerebral.

Prevenção

O trauma é a principal causa de morte em crianças nos EUA. Cinquenta por cento das mortes relacionadas ao trauma são devidas à lesão cerebral traumática, e muitos sobreviventes suportam incapacidades por toda a vida. A prevenção é a única "terapia" para a lesão primária. As estratégias de prevenção de lesão têm ajudado a reduzir a incidência de lesão cerebral traumática.

Achados clínicos

O exame inicial deve incluir avaliação das vias respiratórias, do estado mental e determinação do escore de Glasgow do coma. Em pacientes com trauma, considerar a presença de lesão cervical e imobilização da coluna cervical. A avaliação deve também incluir a adequação da respiração, a determinação de lesões torácicas, a função cardiovascular, a presença de choque e a perda sanguínea. Quando estabilizado, deve ser feita uma avaliação neurológica detalhada, incluindo nervos cranianos, movimentos espontâneos das extremidades, força, percepção sensorial e presença ou ausência de reflexos tendinosos profundos. Exames repetidos são necessários para determinar a progressão de hipertensão intracraniana.

A apresentação clínica é dependente da localização e do tamanho da lesão, bem como da quantidade de edema e dos distúrbios das vias do LCS (Quadro 13-13).

A TC e RM craniana geralmente são necessárias para identificar lesões intracranianas, necessidade de cirurgia, monitoração da progressão da lesão/edema e desenvolvimento de complicações.

Erros inatos do metabolismo precisam ser considerados nos casos nos quais a etiologia do coma não é aparente pela história, exame físico ou neuroimagens.

Quadro 13-13 Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana em crianças

Iniciais
Má alimentação, vômitos
Irritabilidade, letargia
Convulsões
Hipertensão
Tardios
Coma
Respostas descerebradas
Paralisia dos nervos cranianos
Respirações anormais
Bradicardia
Hipertensão
Apneia

Complicações

As convulsões ocorrem em aproximadamente 30% dos pacientes com traumatismo craniano grave. Convulsões iniciais únicas não requerem tratamento em longo prazo. O eletroencefalograma (EEG) contínuo deve ser considerado para determinar se convulsões não reconhecidas clinicamente ou um estado não convulsivo estão presentes em pacientes com alteração persistente do estado mental ou naqueles que necessitam de sedação profunda.

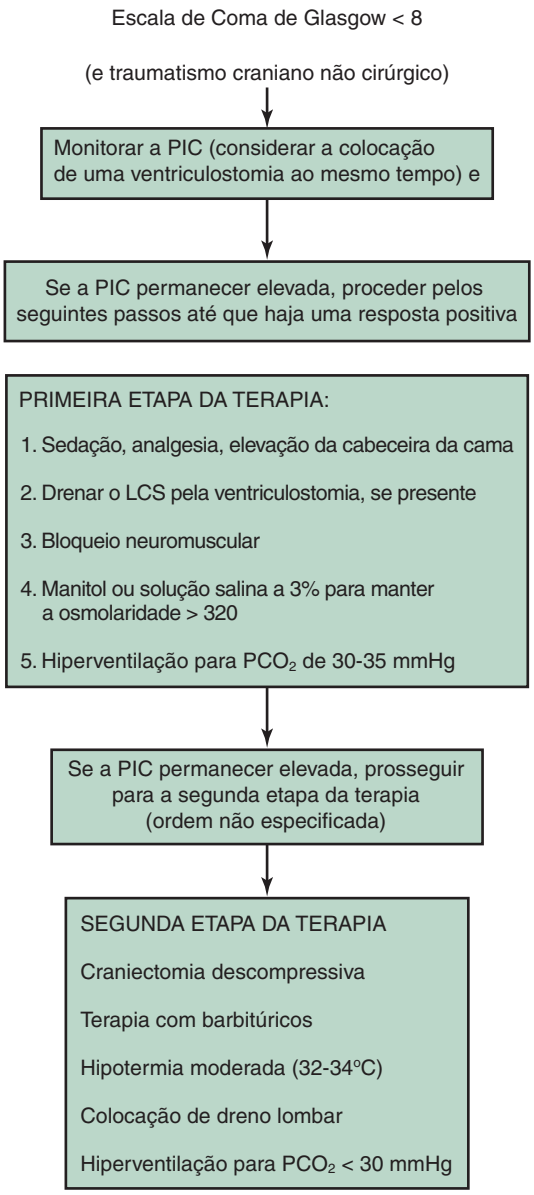
A herniação cerebral presente na tríade de Cushing, de bradicardia, de hipertensão e da alteração da respiração, é uma emergência médica que requer intubação, infusão de manitol e um curto período de hiperventilação enquanto terapias mais definitivas são implementadas.

Infartos cerebrais podem ocorrer como resultado de isquemia, trombose e edema progressivo, comprometendo o suprimento sanguíneo.

Tratamento

O objetivo primário do tratamento é reduzir a PIC para otimizar as áreas de perfusão do cérebro que são salváveis. Estudos em adultos demonstraram um desfecho pior com a PIC maior do que 20 ou 25 mmHg, e que elevações maiores e mais frequentes na PIC pareceram predizer um desfecho pior. Outro conceito importante para o tratamento do edema cerebral é a pressão de perfusão cerebral (PPC) — a pressão de impulsão pela circulação cerebral, definida como a pressão sanguínea média menos a PVC ou a PIC (a que for maior). Há duas estratégias para controlar a hipertensão intracraniana: manter a PIC abaixo de 20 mmHg ou a PPC acima de 70 mmHg em adultos ou 60 mmHg em crianças. Um algoritmo de tratamento sugerido para pacientes com hipertensão intracraniana documentada é apresentado na Figura 13-1. Este algoritmo representa a melhor evidência para o manejo da hipertensão intracraniana. A informação é amplamente definida a partir de experiências com lesões cerebrais traumáticas e a aplicabilidade direta destes conceitos a outras doenças associadas à hipertensão intracraniana permanece incerta.

A monitoração hemodinâmica invasiva deve ser considerada quando iniciar a terapia para hipertensão intracraniana. A monitoração da PIC por cateter ventricular ou sistema transdutor



▲ **Figura 13-1** Algoritmo de tratamento proposto para hipertensão intracraniana no traumatismo craniano. LCS, líquido cerebrospinal; PIC, pressão intracraniana; PCO_2, pressão parcial de CO_2 arterial.

fechado inserido no parênquima ou no ventrículo cerebral deve ser considerada em qualquer criança com escore da Escala de Coma de Glasgow menor do que 8, e outros, dependendo dos achados clínicos e radiológicos. Há pouca evidência para suportar a utilidade de terapias dirigidas pela PIC em condições associadas a lesões globais do SNC (p. ex., lesões cerebrais anóxicas).

A terapia inicial para hipertensão intracraniana deve sempre consistir em garantir a permeabilidade das vias respiratórias e em provimento de sedação adequada. As medidas adicionais incluem a remoção de qualquer lesão maciça (p. ex., tumores, abscessos e hematomas) e drenagem ventricular adequada.

As terapias dirigidas à redução da PIC incluem o seguinte:

Diuréticos osmóticos: Manitol ou solução salina a 3% parecem reduzir a PIC primeiro por redução da viscosidade sanguínea, permitindo o aumento de fluxo e subsequente vasoconstricção autorregulatória. Os efeitos osmóticos sobre as células e interstício do cérebro intensificam e prolongam a redução na PIC. O manitol, em doses de 0,25-0,5 gr/kg, pode ser usado para hipertensão intracraniana não responsiva à sedação. A insuficiência renal por necrose tubular aguda pode ser um efeito colateral limitante ao tratamento, particularmente se a osmolaridade sérica puder se elevar acima de 320 mmol e ocorrer depleção de volume intravascular. A infusão contínua de salina a 3% em dose de 0,1-1 mL/kg/h pode ser usada alternativamente para aumentar a osmolaridade, usando a dose mínima para atingir uma PIC menor do que 20 mmHg. O sódio sérico e a osmolaridade devem ser acompanhados para evitar um nível de sódio maior do que 160 mEq/L ou uma osmolaridade maior do que 360 mOsm/L.

Ventilação controlada: Este procedimento é recomendado para hipertensão intracraniana leve a moderada, mantendo a PCO_2 de 30-35 mmHg. Hiperventilação — por muito tempo, a base do tratamento da hipertensão intracraniana — é controversa e é usada apenas em situações emergentes envolvendo pacientes com elevações agudas da PIC, não responsivas a outras medidas, como sedação, paralisia, drenagem ventricular e diuréticos osmóticos. Embora seja eficaz agudamente para causar vasoconstrição cerebral, a hiperventilação leva a reduções muito maiores no fluxo sanguíneo do que no volume sanguíneo, de modo que a hiperventilação necessária para controlar a PIC pode, na verdade, comprometer a perfusão do SNC e levar a uma pior lesão secundária. Este conceito foi confirmado por estudos mostrando piores desfechos em pacientes com trauma craniano, hiperventilados constantemente a uma PCO_2 de 25 mmHg ou menos. Devido aos riscos de piora da isquemia do SNC, a monitoração da perfusão cerebral por estudos de fluxo sanguíneo ou saturação no bulbo da jugular é recomendada em pacientes tratados com hiperventilação extrema.

Barbitúricos: As diretrizes atuais sugerem o uso de barbitúricos para o tratamento da hipertensão intracraniana refratária a outras medidas. Os barbitúricos suprimem o metabolismo cerebral e os efeitos metabólicos autorregulatórios subsequentes sobre o volume sanguíneo cerebral. Embora eficaz em muitos momentos nas elevações da PIC, esses agentes são potentes depressores cardíacos, e o seu uso frequentemente leva à hipotensão, necessitando de um vasopressor para manter a perfusão. Além disso, os níveis de barbitúricos no plasma se correlacionam mal com o efeito sobre a PIC, sugerindo que a monitoração da atividade elétrica do SNC por EEG é necessária para titular adequadamente o seu uso.

Normotermia: A manutenção de normotermia é importante. A hipotermia induzida irá reduzir o metabolismo cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral e o volume sanguíneo cerebral, mas não mostrou melhora do desfecho global. A hipertermia aumenta a demanda metabólica cerebral e piora o desfecho.

As terapias para elevar a PPC incluem o seguinte:

Reposição de líquidos: A reposição de líquidos com soluções isotônicas é usada para aumentar a pré-carga e o desempenho cardíaco. Deve-se ter cuidado para evitar sobrecarga de líquidos e edema pulmonar.

Vasopressores: São usados para aumentar a contratilidade e a pós-carga, melhorando, assim, o desempenho cardíaco, a pressão arterial média e a PPC. A manutenção de um DC e fornecimento de oxigênio adequados para o SNC é crucial no tratamento de pacientes com hipertensão intracraniana. Estudos em adultos e em crianças com traumatismo craniano mostram que mesmo um único episódio de hipotensão ou de hipoxemia arterial está associado ao aumento acentuado nas taxas de mortalidade. Embora os limites adequados à idade para pressão sanguínea e Pao_2 não tenham sido delineados nesta situação, um ponto de início razoável para a terapia seria a manutenção de um volume sanguíneo circulante adequado, uma pressão arterial pelo menos dentro da faixa normal para a idade e uma Pao_2 de pelo menos 60 mmHg.

Craniectomia descompressiva: A remoção de tecido ósseo craniano para permitir que o cérebro faça uma herniação para fora pode ser usada em situações selecionadas. Os desfechos no longo prazo não estão disponíveis.

Prognóstico

Muitos fatores irão afetar o prognóstico, especialmente o evento desencadeante/gravidade da lesão. Os eventos hipóxicoisquêmicos têm um prognóstico pior do que o trauma não complicado. A falta de melhora no exame neurológico com 24-72 h está associada a um pior desfecho. Os estudos de acompanhamento também demonstraram que a "recuperação" ocorre com o tempo, meses e até mesmo anos.

Hutchison JS et al.: Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. N Engl J Med 2008;358:2447–2456 [PMID: 18525042].

Jagannathan J et al.: Long-term outcomes and prognostic factors in pediatric patients with severe traumatic injury and elevated intracranial pressure. J Neurosurg Pediatrics 2008;2:240–259 [PMID: 18831656].

Kochanek PM, Tasker RC: Pediatric Neurointensive Care: 2008 update for the *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care.* Ped Crit Care Med 2009;10:517–523 [PMID: 19584637].

Vespa PM et al.: Non-convulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. Crit Care Med 2007;35:2830–2836 [PMID: 18074483].

SEDAÇÃO MODERADA NA UTI: ANALGESIA, ANESTESIA E AMNÉSIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- O controle da dor e o alívio da ansiedade são padrões de cuidados para todos os pacientes na UTI pediátrica.
- A sedação e a analgesia devem ser individualizadas para cada paciente e reavaliadas frequentemente para evitar medicação inadequada ou excessiva.
- Cada medicação tem um conjunto peculiar de efeitos fisiológicos e de efeitos colaterais e nunca deve ser usada sem monitoração adequada e suporte para abordar os eventos adversos potenciais.

O controle da ansiedade e o alívio da dor são responsabilidades importantes do médico intensivista. É bem reconhecido que bebês e crianças sentem dor e necessitam de alívio da dor. De fato, os desfechos são melhores nas crianças que recebem controle adequado da dor. A ansiedade de uma criança na UTI pediátrica pode elevar a percepção da dor a um nível que causa deterioração da sua condição. É importante distinguir entre ansiedade e dor, porque a terapia farmacológica pode ser dirigida a um ou ambos os sintomas (Quadro 13-14). Além disso, antes de iniciar ou aumentar as medicações sedativas, é importante excluir ou abordar as causas fisiológicas de agitação, como hipoxemia, hipercapnia e hipoperfusão cerebral, causadas por baixo DC.

Sedação

As medicações sedativas (ansiolíticas) são usadas para induzir calma sem produzir sono — embora em doses altas todos os ansiolíticos causem torpor e sono. As cinco indicações para o uso de medicações sedativas são: (1) dissipar medo e ansiedade. (2) manejar estados confusionais agudos, (3) facilitar procedimentos de tratamento ou de diagnóstico, (4) facilitar a VM e (5) diminuir as respostas fisiológicas ao estresse, como taquicardia, hipertensão ou aumento da PIC. A administração parenteral (bolo ou infusão) permite a titulação da resposta. Sedativos estão em várias classes, com os opioides e os benzodiazepínicos servindo de base ao tratamento da ansiedade na UTI.

A. Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos possuem propriedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes e relaxantes dos músculos esqueléticos. Embora seu modo exato de ação seja desconhecido, parece ocorrer dentro do sistema límbico e envolve o transmissor neuroinibitório ácido γ-aminobutírico. A maioria dos benzodiazepínicos são metabolizados no fígado, com seus metabólitos excretados subsequentemente na urina; assim, pacientes com insuficiência hepática provavelmente têm tempos de eliminação mais longos.

Os benzodiazepínicos podem causar depressão respiratória se administrados rapidamente em doses elevadas; eles potencializam os efeitos analgésicos e depressores respiratórios dos opioides e dos barbitúricos. Portanto, é importante monitorar o estado cardiorrespiratório e ter equipamentos de ressuscitação disponíveis. Três benzodiazepínicos com meias-vidas diferentes são usados atualmente nas UTIs pediátricas.

1. Midazolam — O midazolam tem a menor meia-vida (1,5-3,5 h) e é o único benzodiazepínico que deve ser administrado em infusão contínua IV. Ele produz uma excelente amnésia retrógrada, que dura 20-40 minutos após uma única dose IV. Portanto, pode ser usado para uma sedação de curta duração ou para procedimentos com paciente acordado, como endoscopia, ou em infusão contínua no paciente ansioso e inquieto. A dose única IV é

Quadro 13-14 Controle da dor e da ansiedade

Fármaco	Dose e método de administração[a]	Vantagens	Desvantagens	Duração usual do efeito
Morfina	IV, 0,1 mg/kg; infusão contínua, 0,01-0,05 mg/kg/h	Excelente alívio da dor, reversível	Depressão respiratória, hipotensão, náuseas, supressão da motilidade intestinal, liberação de histamina	2-4 h
Meperidina	IV, 1 mg/kg	Bom alívio da dor, reversível	Depressão respiratória, liberação de histamina, náusea, supressão da motilidade intestinal	2-4 h
Fentanil	IV, 1-2 mcg/kg; infusão contínua, 0,5-2 mcg/kg/h	Excelente alívio da dor, reversível, meia-vida curta	Depressão respiratória, rigidez da parede torácica, náuseas e vômitos intensos	30 min
Diazepam	IV, 0,1 mg/kg	Sedação e controle de convulsões	Depressão respiratória, icterícia, flebite	1-3 h
Lorazepam	IV, 0,1 mg/kg	Maior meia-vida, sedação e controle de convulsões	Náuseas e vômitos, depressão respiratória, flebite	2-4 h
Midazolam	IV, 0,1 mg/kg	Meia-vida curta, único benzodiazepínico administrado em infusão contínua	Depressão respiratória	20-40 min

[a] A administração IV (intravenosa) é mais comum na UTI. Os efeitos da morfina, da meperidina e do fentanil são reversíveis pela administração de naloxona (antagonista dos opioides).

de 0,05-0,1 mg/kg, e a infusão contínua deve ser iniciada em uma velocidade de 0,1 mg/kg/h após uma dose de ataque de 0,1 mg/kg. A dose da infusão de midazolam deve ser titulada para cima para atingir o efeito desejado. O midazolam não é um analgésico; portanto, pequenas doses de um analgésico, como a morfina ou o fentanil, podem ser necessárias.

2. Diazepam — O diazepam tem uma meia-vida maior do que o midazolam e pode ser administrado por via oral (VO), bem como por via IV. A sua desvantagem na UTI pediátrica é o seu metabólito intermediário, nordazepam, que tem uma meia-vida muito longa e pode se acumular, prolongando a sedação. Ele produz ansiólise e amnésia excelentes e também é usado para tratar o estado epiléptico agudo. A dose IV é de 0,1 mg/kg, que pode ser repetida a cada 15 minutos para atingir o efeito desejado ou até que efeitos colaterais indesejáveis (sonolência e depressão respiratória) ocorram.

3. Lorazepam — O lorazepam possui a maior meia-vida dos três benzodiazepínicos citados e pode ser usado para obter sedação por até 6-8 h. Ele tem menos efeito sobre os sistemas cardiovascular e respiratório do que os outros benzodiazepínicos, sendo administrado VO, IV ou IM (intramuscular). A via IV é a mais usada (0,1 mg/kg). O lorazepam também pode ser usado para tratar o estado epiléptico agudo.

B. Outros fármacos

1. Hidrato de cloral — O hidrato de cloral é um agente sedativo e hipnótico administrado por via oral, usado frequentemente em crianças. Após a administração, ele é metabolizado rapidamente pelo fígado em sua forma ativa, o tricloroetanol, que tem uma meia-vida de 8 h. A dose sedativa é de 6-20 mg/kg, dada geralmente a cada 6-8 h, e a dose hipnótica é de até 50 mg/kg até um máximo de 1 grama. A dose hipnótica é usada com frequência para sedar crianças menores para procedimentos radiológicos ambulatoriais prolongados. Em doses terapêuticas, o hidrato de cloral tem pouco efeito sobre a respiração ou a pressão sanguínea. O fármaco é um irritante das membranas mucosas e pode causar desconforto gástrico se administrado com o estômago vazio.

2. Quetamina — A quetamina é um derivado da fenciclidina que produz um estado de transe com imobilidade e sedação, conhecido como anestesia dissociativa. Após a administração IM ou IV, ela causa estimulação central do sistema nervoso simpático com resultante aumento na frequência, na pressão arterial e no DC. A respiração não é deprimida em doses terapêuticas. Como a secreção das glândulas salivares e mucosas traqueobrônquicas é aumentada, pode ser administrada atropina 20 minutos antes da quetamina. A desvantagem da quetamina é a ocorrência de sonhos desagradáveis ou alucinações, que ocorrem menos frequentemente em crianças e podem ser reduzidos pela administração concomitante de um benzodazepínico. Devido às suas propriedades inotrópicas, a quetamina é útil para a sedação de certos pacientes gravemente enfermos cujas condições são instáveis. Além disso, os seus efeitos broncodilatadores o tornam o agente de indução de escolha em pacientes com estado de mal asmático que necessitam de intubação. Ela é administrada como uma injeção IV de 1-2 mg/kg em 60 s, com doses suplementares de 0,5 mg/kg a cada 10-30 minutos para manter um nível adequado de anestesia. Alternativamente, ela pode ser administrada como uma injeção IM de 3-7 mg/kg, que em geral produz o nível desejado de anestesia dentro de 3-4 minutos. Se for necessária uma anestesia prolongada, a quetamina pode ser administrada em infusão IV em doses de 3-20 mg/kg/h.

3. Anti-histamínicos — Os anti-histamínicos, difenidramina e hidroxizina, podem ser usados como sedativos, mas não são tão eficazes quanto os benzodazepínicos. A difenidramina produz sedação em apenas 50% dos pacientes. Ela pode ser administrada IV, IM ou VO, em uma dose de 1 mg/kg. A hidroxizina pode ser administrada IM ou VO. Ela é usada com frequência concomitantemente com a morfina ou a meperidina, acrescentando ansiólise e potencializando seus efeitos. Os efeitos sedativos de ambos os fármacos podem durar de 4-6 h após uma única dose.

4. Propofol — O propofol é um agente de indução anestésica cujas principais vantagens são um rápido tempo de recuperação e nenhum efeito acumulativo resultantes de seu rápido metabolismo hepático. Ele não tem propriedades analgésicas e frequentemente causa dor na injeção. Hipotensão relacionada à dose e acidose metabólica foram relatados em pacientes pediátricos. O FDA não recomenda o uso de propofol em pacientes pediátricos fora do ambiente controlado da sala de cirurgia.

5. Barbitúricos — Os barbitúricos (fenobarbital e tiopental) podem causar depressão miocárdica e respiratória direta e são, em geral, uma má escolha para sedação de pacientes gravemente enfermos. O fenobarbital tem uma meia-vida muito longa (de até quatro dias), e a recuperação do tiopental, embora seja um barbitúrico de ação curta, pode ser prolongada devido à ocorrência de remobilização de depósitos teciduais.

6. Dexmedetomidina — A dexmedetomidina é um agonista dos adrenorreceptores α_2 com efeitos sedativos, analgésicos e ansiolíticos. Ela produz uma rápida sedação enquanto mantém um elevado grau de capacidade de acordar no paciente. A dexmedetomidina tem poucos efeitos colaterais, mas pode produzir um declínio hemodinâmico dependente da dose. Há estudos em evolução em crianças para determinar o seu papel na UTI pediátrica.

Analgesia

A. Analgésicos opioides

Os analgésicos opioides (morfina, fentanil, codeína e meperidina) são a base da terapia para a maioria das formas de dor aguda intensa e para manejo da dor crônica no câncer. Eles possuem tanto efeito analgésico quanto efeito sedativo relacionado à dose, embora uma faixa de concentrações plasmáticas produza analgesia sem sedação. Além disso, os opioides podem causar depressão respiratória, náusea, prurido, redução da motilidade intestinal, meiose, retenção urinária, supressão da tosse, espasmo biliar e vasodilatação. A dose de opioide necessária para produzir analgesia adequada varia muito entre os pacientes. Portanto, em situações de cuidados intensivos, a infusão contínua de morfina ou fentanil permite que as doses sejam tituladas facilmente para obter o efeito desejado.

Em geral, bebês com menos de 3 meses de idade são mais suscetíveis do que crianças maiores aos efeitos depressores respiratórios dos opioides. As doses iniciais para estes pacientes devem ser cerca de um terço a metade da dose pediátrica usual. A maioria dos opioides (exceto a meperidina) têm efeitos cardiodepressores mínimos, e pacientes gravemente enfermos em geral os toleram bem. O fentanil não causa a liberação de histamina como a morfina e, assim, produz menos vasodilatação e uma queda menos pronunciada na pressão arterial sistêmica. Os opioides são metabolizados no fígado, com os metabólitos excretados na urina. Assim, pacientes com comprometimento renal ou hepático podem ter uma resposta prolongada à sua administração. A administração a longo prazo (> 7 dias) e doses elevadas (> 1,5-2,5 mg/kg de dose cumulativa do fentanil) de infusão contínua de opioides ou benzodiazepínicos pode levar à tolerância e dependência física, com o desenvolvimento de sintomas de abstinência (agitação, taquipneia, taquicardia, sudorese e diarreia) quando o fármaco é suspenso abruptamente. Nestes pacientes, a redução gradual da dose do opioide em 5-10 dias irá prevenir os sintomas de abstinência. O mecanismo de tolerância dos opioides está relacionado com alterações adaptativas na interação fármaco-receptor. O uso de infusões contínuas e opioides sintéticos está associado a um desenvolvimento mais rápido de tolerância. Assim como qualquer sedativo ou analgésico potente usado na UTI pediátrica, a monitoração adequada do paciente (oximetria de pulso, monitoração cardiorrespiratória e monitoração da pressão sanguínea) deve ser usada durante o período de administração do opioide, devendo haver equipamentos disponíveis para suportar uma intervenção imediata se ocorrerem efeitos colaterais indesejáveis.

O esquema de sedação e analgesia da UTI pediátrica deve ser modificado cuidadosamente quando o paciente é transferido para a enfermaria ou para uma área de menor vigilância. Pacientes com insuficiência respiratória, hepática ou renal basais são os mais predispostos à insuficiência respiratória por sedativos ou analgésicos opioides.

As vantagens da infusão contínua de sedativos são (1) um nível mais constante de sedação e maior conforto para o paciente e (2) melhor tolerância a novas abordagens à VM. O prolongamento da VM, hospitalização e incapacidade de avaliar a função neurológica e o estado mental são as desvantagens reconhecidas da infusão contínua. A interrupção diária da sedação contínua, permitindo que pacientes adultos "acordem", está associada a uma redução na duração da VM e na duração da permanência na UTI. No momento, não há dados similares disponíveis para pacientes pediátricos.

Com frequência, pacientes pediátricos irão necessitar de níveis relativamente profundos de sedação enquanto são submetidos a um procedimento (p. ex., colocação de linha vascular ou exames radiológicos). Em geral, esses pacientes não estão intubados e não é esperado que necessitem intubação e suporte ventilatório — denominado "sedação/analgesia moderada". Uma abordagem sistemática deve incluir o seguinte:

1. História pertinente para descobrir doenças subjacentes.
2. Exame físico focando a anatomia e a adequação das vias respiratórias da criança (p. ex., tonsilas grandes ou deformidades faciais).
3. Consentimento informado.
4. Jejum adequado do paciente: sólidos (6 h) e líquidos (2 h).
5. Equipamento adequado para idade e tamanho.

6. Dosagem de fármacos calculada em miligrama por kilograma.
7. Monitoração e documentação de sinais vitais (incluindo oximetria de pulso contínua, frequência e padrão respiratório e nível de estimulação).
8. Observador separado para monitorar pacientes profundamente sedados.
9. Profissional capaz de intubar e tratar pacientes que entram em um estado de sedação mais profundo do que o esperado.
10. Critérios de alta garantindo que o paciente recuperou seu nível de consciência basal.

Os agentes de ação curta são os preferidos. Normalmente, os agentes usados incluem um opioide (em geral o fentanil ou a morfina) e um benzodiazepínico (mais frequentemente o midazolam). Outra opção é a quetamina com o midazolam. É importante selecionar e estar confortável com uma combinação específica e aprender suas indicações e potenciais complicações. O uso de um agente conhecido e da abordagem sistemática citada reduziu as complicações anestésicas nestes pacientes.

A analgesia controlada pelo paciente é feita por meio de uma bomba de infusão computadorizada para infusão constante, ou para infusão em bolo controlada pelo paciente, de analgésicos opioides. O modo de infusão basal deve prover um nível sérico constante do analgésico. O modo em bolo permite que o paciente, ao pressionar um botão, autoadministre doses adicionais para controle da dor. O paciente pode administrar 6 bolos por hora, com 10 minutos de intervalos. Se o paciente está usando os bolos alocados por hora, isso significa que a velocidade de infusão está muito baixa. O paciente deve compreender o conceito da analgesia controlada pelo paciente de modo a ser candidato ao seu uso. Em algumas circunstâncias em pediatria, é mais apropriado que a enfermeira ou um dos pais administre a dose em bolo.

A naloxona reverte os efeitos analgésicos, sedativos e depressores respiratórios dos agonistas opioides. A sua administração deve ser titulada para obter o efeito desejado (p. ex., reversão da depressão respiratória) porque a reversão completa usando 1-10 mcg/kg pode causar ansiedade aguda, disforia, náusea e vômitos. Além do mais, como a duração do efeito da naloxona é mais curta (30 minutos) do que a maioria dos opioides, o paciente deve ser observado cuidadosamente para o reaparecimento do efeito indesejado.

B. Analgésicos não opioides

Os analgésicos não opioides usados no tratamento da dor leve a moderada incluem acetaminofeno, ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

1. Acetaminofeno — O acetaminofeno é o analgésico mais usado em pediatria nos EUA e é o fármaco de escolha na dor leve a moderada devido à sua baixa toxicidade e ausência de efeito sobre o tempo de sangramento. Ele é metabolizado no fígado. A dose sugerida é de 10-15 mg/kg VO, ou aproximadamente 10-20 mg/kg via retal a cada 4 h.

2. Ácido acetilsalicílico — O ácido acetilsalicílico também é um analgésico eficaz para a dor leve a moderada em doses de 10-15 mg/kg VO a cada 4 h. Contudo, o prolongamento do tempo de sangramento, a associação à síndrome de Reye e a propensão a causar irritação gástrica limitam a sua utilidade na prática pediátrica. O ácido acetilsalicílico e outros AINEs ainda são úteis, especialmente na dor de origem inflamatória, dor óssea e dor associada a condições reumáticas.

3. Outros AINEs — O uso do ibuprofeno e do naproxeno tem sido limitado em pediatria até agora. O naproxeno é aprovado pelo FDA para crianças de 2-12 anos de idade (5-7 mg/kg, VO, a cada 8-12 h). O ibuprofeno requer intervalos de dose mais frequentes (4-10 mg/kg, VO, a cada 6-8 h).

Todos os AINEs têm um limite terapêutico após o qual nenhum aumento implica potencia analgésica. Todos eles podem causar gastrite e devem ser administrados com antiácidos ou com as refeições. Estas medicações devem ser usadas com cautela em pessoas em risco de comprometimento renal ou de sangramento. Além disso, os efeitos analgésicos do acetaminofeno, ácido acetilsalicílico e outros AINEs são aditivos aos dos opioides. Assim, se for necessária analgesia adicional, o seu uso deve ser continuado e um opioide oral (codeína ou morfina) ou parenteral (morfina ou fentanil) adequado deve ser associado ao tratamento.

American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry, Cote CJ, Wilson S; Work Group on Sedation: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Pediatr 2006;118:2587 [PMID: 17142550].

Carollo DS et al.: Dexmedetomidine: A review of clinical applications. Curr Opin Anaesthesiol 2008 21:457–461 [PMID: 18660652].

Doyle L, Colletti JE: Pediatric procedural sedation and analgesia. Pediatr Clin North Am 2006;53:279 [PMID: 16574526].

Vespasiano M et al.: Propofol sedation: Intensivists' experience with 7304 cases in a children's hospital. Pediatr 2007;120;e1411–e1417 [PMID: 18055659].

SUPORTE NUTRICIONAL DA CRIANÇA GRAVEMENTE ENFERMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Crianças gravemente enfermas são mais suscetíveis a estresse metabólico devido à menor massa muscular e de gordura e maior demanda energética de repouso do que os adultos.
- Crianças com desnutrição preexistente são mais propensas a desenvolver falência múltipla de órgãos.
- Crianças obesas são mais propensas a desenvolver complicações, incluindo sepse, infecção de ferimentos e maior duração da permanência na UTI.
- Efeitos/alterações no estado nutricional em bebês podem persistir por seis meses após a alta após uma permanência prolongada na UTI ou tratamento de doenças crônicas.

- A alimentação enteral ou parenteral precoce pode melhorar o deficit nutricional e influenciar a morbidade e a mortalidade em bebês e crianças gravemente enfermos.
- A desnutrição aguda proteica e energética está associada a instabilidade fisiológica e aumento da morbimortalidade na UTI.

Quando pacientes pediátricos gravemente enfermos são admitidos na UTI, a terapia inicial é dirigida ao problema primário ou subjacente e ao fornecimento de suporte cardiorrespiratório e hemodinâmico. O fornecimento de um suporte nutricional adequado com frequência é negligenciado no início da terapia. Como o estado e o suporte nutricional afetam a morbimortalidade de pacientes gravemente enfermos, é vital que esse aspecto seja abordado o mais cedo possível (Quadro 13-15).

Quadro 13-15 Respostas fisiológicas e metabólicas à doença grave

Fisiológicas

Cardiovascular
- Aumento do DC
- Vasodilatação periférica e vazamento capilar
- Expansão do compartimento vascular

Pulmonar
- Aumento da ventilação minuto
- Incompatibilidade ventilação/perfusão
- Troca gasosa ineficaz
- Aumento da responsividade ao CO_2

Músculos esqueléticos
- Fadiga fácil
- Relaxamento mais lento
- Alteração do padrão de força/frequência

Renal
- Retenção de sal e água
- Comprometimento da capacidade de concentração

Metabólicas

Níveis modificadores da resposta hormonal e biológica
- Aumento da insulina
- Aumento dos glicocorticoides
- Aumento das catecolaminas
- Aumento das interleucinas-1
- Aumento do fator de necrose tumoral

Metabolismo dos carboidratos
- Aumento da glicose sanguínea
- Aumento da gliconeogênese
- Aumento da renovação da glicose
- Intolerância à glicose

Metabolismo das gorduras
- Aumento da renovação e da utilização dos lípideos
- Lipólise não supressível
- Diminuição da cetogênese

Metabolismo das proteínas
- Aumento do catabolismo das proteínas musculares
- Aumento da oxidação muscular dos aminoácidos de cadeia ramificada
- Aumento dos aminoácidos séricos
- Aumento da perda de nitrogênio

Avaliação

Nos EUA, os Nutricionistas Pediátricos Registrados (NR) são membros integrantes da equipe da UTI pediátrica. A avaliação precoce por um NR pediátrico é necessária para estabelecer as necessidades e as metas nutricionais e identificar fatores que impedem a ingesta nutricional adequada e a tolerância. As equações usadas para estimar a necessidade energética de crianças gravemente enfermas incluem taxa de metabolismo basal (TMB, necessidade energética de uma pessoa em jejum que acordou recentemente do sono, com temperatura normal e sem estresse), gasto energético de repouso (GER, pessoa normal em repouso, temperatura normal, sem jejum, Quadro 13-16). A demanda metabólica basal é estimada e multiplicada por um fator de estresse relacionado à doença subjacente para determinar a necessidade corrigida de energia (Quadro 13-17). Infelizmente, essas equações podem ser inacuradas e levar a uma situação de deficit ou de excesso alimentar. A calorimetria indireta (CI) pode ser mais acurada. A CI mede o gasto energético e o quociente respiratório. Um quociente respiratório > 0,85 exclui um deficit alimentar, e valores > 1,0 predizem um excesso de carboidratos. A CI pode ser inacurada se houver um vazamento endotraqueal significativo, o Fio_2 for > 60%, e durante hemodiálise e substituição renal contínua. Todas essas condições podem se apresentar em crianças gravemente enfermas na UTI. Qualquer método, ou uma combinação de métodos, é usado para determinar as necessidades nutricionais com base na idade e na condição do paciente. A terapia nutricional avança gradualmente até a meta; a resposta deve ser monitorada, e os ajustes são feitos quando necessário.

Via nutricional

A. Nutrição enteral

Em adultos, a nutrição enteral associou-se com menos complicações infecciosas do que a nutrição parenteral. Não há estudos sobre o assunto em pediatria, mas é aceito que a nutrição enteral é preferida em crianças gravemente enfermas. A nutrição enteral melhora o metabolismo proteico e o deficit calórico e, em geral, é bem tolerada, mesmo em pacientes em uso de medicações vasoativas. Diarreia, constipação e distensão abdominal são comuns em crianças gravemente enfermas, mas também podem refletir intolerância alimentar. O uso de um protocolo de alimentação enteral e a alimentação transpilórica precoce podem melhorar a tolerância. A meta de ingestão proteica deve ser de 2-3 g/kg/dia, mas isso pode ser difícil de atingir com as fórmulas pediátricas devido ao potencial de sobrecarga de volume; as fórmulas de adultos podem ser úteis. As complicações da alimentação enteral incluem intolerância GI (vômitos, sangramento, diarreia e enterocolite necrosante), eventos de aspiração/pneumonia e

Quadro 13-16 Necessidades estimadas para pacientes pediátricos gravemente enfermos

	Idade	Gasto energético de repouso (GER) (kcal/kg)	Faixa média de necessidade energética (kcal/kg)	Faixa média de necessidade proteica (g/kg)
Bebês	0-6 m	55	90-120	2-3,5
	6-12 m	55	90-120	1,5-2,5
Crianças	1-3 a	55	75-100	1,5-2,5
	4-6 a	45	65-90	1,5-2,0
	7-10 a	40	55-70	1,0-2,0
Homens	11-14 a	30	40-55	1,0-2,0
	15-18 a	30	40-45	1,0-1,5
	19-24 a	25	30-40	1,0-1,5
Mulheres	11-14 a	30	40-55	1,0-2,0
	15-18 a	25	30-40	1,0-1,5
	19-24 a	25	30-40	1,0-1,5

Quadro 13-17 Fatores de atividade e de estresse (× GER)

Condição	Fator
UTI no ventilador	Atividade 1,0-1,15
Preso ao leito	Atividade 1,1-1,2
Atividade leve	Atividade 1,2-1,3
Febre, por 1ºC	Estresse 1,12-1,13
Cirurgia de grande porte	Estresse 1,2-1,3
Fraturas múltiplas	Estresse 1,2-1,35
Peritonite	Estresse 1,2-1,5
Insuficiência cardíaca	Estresse 1,25-1,5
Trauma craniano	Estresse 1,3-1,4
Insuficiência hepática	Estresse 1,4-1,5
Sepse	Estresse 1,4-1,5
Queimaduras	Estresse 1,5-2,0

UTI, Unidade de terapia intensiva; GER, gasto energético de repouso.

aspectos mecânicos (oclusão da sonda, erros na colocação da sonda). Meningite, bacteriemia e morte têm sido relatados em recém-nascidos que foram alimentados com fórmulas infantis reconstituídas contaminadas.

B. Nutrição parenteral

A nutrição parenteral deve ser considerada em crianças gravemente enfermas quando a nutrição enteral não pode ser fornecida ou não é tolerada por 3-5 dias. Embora seja uma prática comum aumentar gradualmente a dose de aminoácidos, evidências de recém-nascidos pré-termo mostram que é seguro e eficaz iniciar os aminoácidos parenterais na dose-alvo. Os lipídeos devem ser incluídos para reduzir a produção de dióxido de carbono, a ventilação/minuto e o armazenamento de gordura, melhorar a oxidação de lipídeos, aumentar a retenção proteica e prevenir a deficiência de ácidos graxos essenciais. Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, infecção e anormalidades hepatobiliares são complicações potenciais da nutrição parenteral. A avaliação metabólica (eletrólitos, glicose, lipase e testes de função hepática) deve ser acompanhada regularmente, e os componentes da nutrição parenteral devem ser ajustados se necessário.

A despeito da via de nutrição, a monitoração deve incluir exame físico, medidas seriadas de crescimento (peso, espessura das dobras cutâneas) e exames laboratoriais. Albumina, pré-albumina e PCR podem ser úteis para acompanhar alterações no metabolismo proteico.

Suplementação nas doenças graves

Os níveis de vitaminas e oligoelementos devem ser monitorados e repostos quando necessário nas crianças gravemente enfermas com doenças prolongadas. A farmaconutrição é uma área de intensa pesquisa que levantou as seguintes considerações:

Os níveis de glutamina diminuem durante doenças graves. A suplementação de glutamina pode melhorar a função GI, metabólica, antioxidante e imune em um estado de estresse. Adultos gravemente enfermos têm melhor desfecho com a suplementação de glutamina, mas estudos em bebês e crianças gravemente enfermos têm sido conflitantes. A suplementação de glutamina em crianças com queimaduras, trauma e doenças graves deve ser considerada, já que a glutamina pode produzir os mesmos benefícios que em adultos.

A arginina é importante para a função imune, a síntese proteica e o reparo tecidual. A suplementação de arginina pode melhorar a ingestão de nitrogênio e a função imune em crianças com lesões traumáticas, incluindo queimaduras.

Hulst JM et al.: Causes and consequences of inadequate substrate supply to pediatric ICU patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9:297 [PMID: 16607132].

Skillman HE, Wischmeyer PE: Nutrition therapy in critically ill infants and children. JPEN 2008;32:520–534 [PMID: 18753390].

DELIBERAÇÕES ÉTICAS E CUIDADOS TERMINAIS NA UTI PEDIÁTRICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Define os limites dos cuidados fornecidos, facilita a retirada de suporte à vida e fornece cuidados paliativos humanizados.
- A equipe de cuidados paliativos e a comissão de ética são dois serviços consultivos que melhoram a comunicação e a tomada de decisão em casos terminais.
- A determinação de morte cerebral requer uma avaliação sistemática e adequada à idade para definir morte em um paciente em VM.
- A doação de órgãos e tecidos deve ser considerada após cada morte.

Tomada de decisão para término da vida

Ajudar um paciente a ter uma morte digna e indolor é um dos desafios que os profissionais de saúde encaram na UTI pediátrica. A morte infantil é caracterizada por sua relativa raridade, pelas incertezas prognósticas de muitas doenças pediátricas e pela tênue linha entre distúrbios congênitos e doenças incuráveis. Além disso, avanços na medicina de cuidados intensivos têm dado aos médicos intensivistas a capacidade de prolongar a vida sem ser capaz de garantir uma qualidade de vida razoável. Pacientes e famílias debatem questões de futilidades médicas e o uso mais apropriado de tecnologias e medicações para suas situações particulares. Intensivistas podem ser solicitados a ajudar a definir os limites dos cuidados fornecidos, facilitar a retirada do suporte à vida e fornecer cuidados paliativos humanizados.

Limites de cuidados e suspensão do tratamento

Com uma frequência cada vez maior, as mortes na UTI pediátrica são previsíveis e resultam em evitar ou suspender a terapia clínica de suporte à vida (TCSV). Discussões com pacientes e familiares a respeito da decisão de limitar os procedimentos de ressuscitação, ou de retirar TCSV, devem respeitar os seguintes princípios básicos:

- As deliberações começam com uma declaração clara de que o objetivo da equipe de cuidados de saúde e da família é tomar decisões no melhor interesse do paciente.
- Com a ajuda da equipe de saúde, o paciente e a família podem tomar decisões razoáveis sobre a limitação ou retirada de TCSV com base neste objetivo.
- A suspensão de TCSV pode ser considerada quando a dor e o sofrimento infligido pelo prolongamento da vida e o seu suporte superam os potenciais benefícios para o indivíduo. Se não houver uma chance razoável de recuperação, o paciente tem direito a uma morte natural.
- Discussões com o paciente e a família são conduzidas por pessoal experiente, com a capacidade de se comunicar de forma clara e com empatia no momento e local apropriados.
- Deve ser enfatizado que as decisões não são irrevogáveis; se a qualquer tempo, a família ou os profissionais de saúde quiserem reconsiderar a decisão, a terapia clínica completa deve ser reinstituída até que a situação seja esclarecida.

Há essencialmente três opções quando um paciente tem uma doença que provavelmente é irreversível: (1) a equipe de cuidados intensivos pode continuar a escalonar o suporte até a quantidade máxima de cuidados médicos razoáveis; (2) a equipe de cuidados intensivos pode evitar novos tratamentos, inclusive a ressuscitação cardiopulmonar, mas não remove nenhum dos tratamentos em uso; e (3) a equipe de cuidados intensivos pode remover tecnologias de suporte à vida, como ventilador mecânico ou inotrópicos.

Cuidados paliativos

A medicina paliativa desenvolveu um campo especializado de prática para abordar as necessidades de crianças agonizantes. A prática de fornecer cuidados suportivos ao final da vida em pediatria é fundamentalmente diferente daquela da medicina de adultos. As mortes hospitalares em pediatria englobam uma população mais heterogênea de pacientes com aspectos do desenvolvimento e dinâmicas familiares que complicam o processo.

A partir do momento em que é tomada a decisão inclusiva de limitar ou suspender a TCSV, deve ser acordado e instituído um plano de cuidados paliativos. O plano deve abordar os seguintes princípios básicos:

- Controle adequado da dor e sedação.
- Provisão de calor e higiene.
- Nutrição.
- Suporte continuado à família e ao paciente.

A decisão de negar ou suspender TCSV não sugere um plano para apressar a morte. O objetivo dos cuidados paliativos permanece sendo a otimização da experiência do paciente e da família antes e depois da morte.

Quadro 13-18 Exame de morte cerebral

- Coma flácido sem evidência de função cortical.
- Ausência de reflexos do tronco cerebral:
  - Apneia[a] ("teste de apneia"~ 7 minutos com $PCO_2 > 60$ mmHg e uma alteração no $PCO_2 > 20$ mmHg).
  - Pupilas com dilatação fixa sem resposta à luz.
  - Ausência de reflexos corneanos.
  - Ausência de movimento ocular, inclusive espontâneo, oculocefálico (olhos de boneca) ou oculovestibular (calórico a frio). Não realizar a manobra oculocefálica se houver um potencial de lesão da coluna cervical.
  - Ausência de reflexo de vômito e de tosse.
- Pressão arterial e temperatura normais.
- Exame consistente durante todo o período de observação. Dois exames formais de morte cerebral devem ser realizados e documentados no prontuário por médicos qualificados.
- Períodos de observação recomendados para crianças das seguintes idades:
  - Sete dias a 2 meses de idade — Dois exames em 48 h; com estudos subsidiários (p. ex., eletroencefalograma, estudo de fluxo cerebral).
  - Dois meses a 1 ano — Dois exames em 24 h; considerar exames subsidiários como eletroencefalograma ou estudo de fluxo cerebral)
  - Acima de 1 ano — Dois exames em 12-24 h.

[a] Angiografia cerebral, cintigrafia com radionuclídeos ou ultrassonografia Doppler transcraniana podem ser usados para avaliar a função cerebral se o teste de apneia não puder ser realizado ou se houver necessidade de exames corroborativos.

Cuidados paliativos e consulta bioética na UTI pediátrica

As equipes de cuidados paliativos e consultoria ética são recursos essenciais para ajudar a equipe de cuidados em saúde e as famílias a abordarem a difícil tomada de decisão de término da vida. Muitos centros desenvolveram equipes de cuidados paliativos que incluem pessoal médico, assistentes sociais e clérigos que podem ajudar a apoiar e a orientar um paciente e sua família. Se surgirem conflitos a respeito dos cuidados e da tomada de decisão, uma consulta à comissão de ética na UTI pode melhorar o processo, ajudando a identificar, analisar e resolver problemas éticos. A consultoria ética pode esclarecer pontos de vista de forma independente e permitir que a equipe de saúde, o paciente e a família tomem decisões que respeitem a autonomia do paciente e promovam o máximo benefício e o mínimo dano.

Morte cerebral

O desenvolvimento de critérios e especialidades no exame clínico de morte cerebral surgiu do uso de tecnologias de terapia intensiva que mantêm a função cardíaca e pulmonar a despeito de perda irreversível de toda a função cerebral (i.e., morte) e da demanda por órgãos sólidos de pacientes ainda recebendo TCSV. Atualmente, o diagnóstico de morte cerebral se baseia em diretrizes nacionais que possuem clareza e padronização nesta importante tarefa.

Exame clínico de morte cerebral

A determinação de morte cerebral é uma avaliação clínica. Estudos subsidiários podem ser usados como dados confirmatórios, particularmente em bebês. O primeiro passo no exame de morte cerebral é estabelecer a causa da doença ou lesão e excluir síndromes potencialmente reversíveis que podem produzir sinais similares à morte cerebral. Estes incluem hipotensão, hipotermia e medicações sedativas. O exame requer, então, que o paciente esteja não responsivo, em coma flácido e não tenha reflexos do tronco cerebral, incluindo teste de apneia (Quadro 13-18). O exame deve ser consistente, em um período de observação com dois exames clínicos documentados por médicos qualificados.

Doação de órgãos e tecidos

O transplante de órgãos é uma terapia padrão e muitos pacientes morrem na lista de transplante devido ao baixo suprimento de órgãos. A dádiva de uma doação de órgãos pode ser um desfecho positivo para uma família a partir de uma perda trágica da vida de sua criança. De fato, a *required request law* autoriza que os profissionais de saúde abordem todas as famílias com doadores elegíveis para perguntar sobre aquisição de órgãos. A decisão de doar deve ser feita livre de coerção, com consentimento informado e sem incentivo financeiro. As agências governamentais de procura de órgãos fornecem suporte e educação aos provedores de cuidados e às famílias para tomar decisões conscientes. Para ser um doador de órgão sólido, o paciente deve estar com morte clínica cerebral e não ter condições que contraindiquem a doação. A necessidade de novos doadores de órgãos tem levado ao reaparecimento da busca por órgãos sólidos de doadores com coração parado (assistólico). Nestes casos, a família ou o paciente recusou a terapia de manutenção da vida e escolheu a suspensão do suporte à vida e a doação de órgãos imediatamente após a declaração de morte cardíaca, em geral na sala de cirurgia, onde o suporte extracorpóreo pode ser instituído para preservar a função orgânica. Há um elevado nível de detalhamento do exame em relação a doadores de coração parado em pacientes pediátricos e está em progresso o desenvolvimento de protocolos

aceitos nacionalmente. Tecidos (valvas cardíacas, córneas, pele e ossos) podem ser obtidos após a morte cardíaca "tradicional" (ausência de pulso ou respirações).

Devictor DJ et al.: Intercontinental differences in end-of-life attitudes in the pediatric intensive care unit: Results of a worldwide survey. Pediatr Crit Care Med 2008;9(6):560–566 [PMID: 18838925].

Meert KL et al.: Exploring parents' environmental needs at the time of a child's death in the pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2008;9(6):623–628 [PMID: 18838930].

Shemie SD et al.: Diagnosis of brain death in children. Lancet Neurol 2007;6:87 [PMID: 17166805].

Truog RD et al.: Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: A consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008;36(3):953–963 [PMID: 18431285].

Pele

14

Joseph G. Morelli, MD
Joanna M. Burch, MD

PRINCÍPIOS GERAIS

DIAGNÓSTICO DE AFECÇÕES DA PELE

No exame da pele, toda a superfície do corpo precisa ser apalpada e inspecionada sob boa iluminação. O início e a duração de cada sintoma devem ser registrados, juntamente com a descrição da lesão primária e quaisquer alterações secundárias, usando a terminologia estabelecida no Quadro 14-1. Na prática, as características das lesões de pele são descritas em ordem oposta àquela mostrada no Quadro. Inicie com a distribuição, depois vá para a configuração, cor e alterações secundárias e alterações primárias. Por exemplo, a psoríase em gota pode ser descrita como pápulas generalizadas, discretas, avermelhadas e escamosas.

TRATAMENTO DE AFECÇÕES DA PELE

Tratamento tópico

O tratamento deve ser simples e ter como objetivo a preservação da fisiologia normal da pele. O tratamento tópico geralmente é preferido, porque a medicação pode ser administrada em concentrações ótimas ao local desejado.

A água é um agente terapêutico importante, sendo que uma pele bem hidratada é macia e lisa. Isso ocorre a uma umidade ambiental de mais ou menos 60%. Devido ao fato de que a água evapora instantaneamente da superfície cutânea, a hidratação da pele (estrato córneo da epiderme) depende da concentração de água no ar, sendo que o suor contribui minimamente. Entretanto, se o suor não puder evaporar (na axila ou na virilha, por exemplo), a umidade local e a hidratação da pele aumentam. Quando a umidade cai abaixo de 15-20%, o estrato córneo encolhe e racha; a barreira epidérmica é perdida, permitindo a entrada de irritantes na pele e a indução de uma resposta inflamatória. A redução da perda de água transepidérmica corrige isso. Portanto, a pele ressecada e escamosa é tratada por meio do uso de barreiras para prevenir a evaporação (Quadro 14-2). Óleos e pomadas previnem a evaporação por 8-12 h e, por isso, devem ser aplicados uma ou duas vezes ao dia. Em áreas já ocluídas (axila e área coberta pela fralda), a preferência é por cremes e loções, mas uma aplicação mais frequente pode ser necessária.

Poderá ocorrer hiperidratação (maceração). À medida que a umidade ambiental aumenta para 90-100%, o número de moléculas de água absorvidas pelo estrato córneo aumenta e as junções lipídicas muito próximas entre as células do estrato córneo são gradualmente substituídas por ligações fracas de hidrogênio. As células ficam amplamente separadas e a barreira epidérmica desaparece. Isso ocorre no pé de imersão, em áreas cobertas pela fralda, axilas e áreas similares. É desejável aumentar a evaporação da água nessas áreas usando ar seco.

Curativos úmidos

Submetendo a pele a um ambiente em que a umidade é de 100% e permitindo que a umidade evapore a 60%, o prurido alivia. A evaporação da água estimula as fibras nervosas da pele dependentes do frio e isso pode evitar a transmissão da sensação de coceira através das fibras de dor até o SNC. O curativo também é vasoconstritivo, ajudando a reduzir o eritema e diminuindo também a resposta inflamatória celular.

A forma mais simples de curativo úmido consiste no uso de roupa íntima molhada por debaixo de um pijama seco. A roupa íntima deve ser embebida em água morna (não quente) e bem torcida (até que não saia nenhuma gota). Isso deve ser feito da noite para o dia durante alguns dias até uma semana. Quando for observada uma melhora, os curativos úmidos são suspensos.

Glucocorticoides tópicos

A aplicação de corticosteroides tópicos duas vezes ao dia é o tratamento-padrão para todas as formas de dermatite (Quadro 14-3). Os esteroides tópicos também podem ser usados sob curativos úmidos. Após a suspensão dos curativos úmidos, os esteroides tópicos devem ser aplicados somente nas áreas de doença ativa. Eles nunca devem ser aplicados na pele saudável, a fim de evitar recidivas. Apenas esteroides de baixa potência (ver Quadro 14-3) são aplicados na face ou nas regiões intertriginosas.

Quadro 14-1 Exame da pele

Aparência Clínica	Descrição e exemplos
Lesões primárias (primeiras a aparecer)	
Mácula	Qualquer troca de coloração circunscrita na pele que seja plana. Exemplos: branca (vitiligo), marrom (mancha café com leite), púrpura (petéquia)
Pápula	Área sólida e elevada < 1 cm de diâmetro cuja parte superior pode ser pontuda, arredondada ou plana. Exemplos: acne, verrugas, lesões pequenas de psoríase
Placa	Área circunscrita e sólida > 1 cm de diâmetro, normalmente com parte superior plana. Exemplo: psoríase
Vesícula	Lesão circunscrita e elevada < 1 cm de diâmetro contendo líquido seroso claro. Exemplo: bolhas de herpes simples
Bolha	Lesão circunscrita e elevada > 1 cm de diâmetro contendo líquido seroso claro. Exemplo: impetigo bolhoso
Pústula	Vesícula contendo exsudato purulento. Exemplos: acne, foliculite
Nódulo	Massa profunda com margens indistintas que eleva a epiderme sobrejacente. Exemplos: tumores, granuloma anular. Caso se mova com a pele na palpação, é intradérmico; se a pele se move sobre o nódulo, é subcutâneo
Placa de urticária	Elevação circunscrita e firme da pele com a parte superior plana decorrente de edema tenso da derme papilar. Exemplo: urticária
Alterações secundárias	
Escamas	Placas finas e secas de células epidérmicas queratinizadas (estrato córneo). Exemplos: psoríase e ictiose
Liquenificação	Indução da pele com linhas exageradas e uma superfície lustrosa resultante da esfregação crônica da pele. Exemplo: dermatite atópica
Erosão e extravasamento	Área úmida, circunscrita, com leve depressão indicando uma base de bolha com o teto da bolha removido. Exemplos: queimaduras, impetigo. A maioria das bolhas orais apresenta-se como erosões
Crostas	Exsudato seco de plasma na superfície da pele após rompimento do estrato córneo. Exemplo: impetigo, dermatite de contato
Fissuras	Fenda linear na pele que se estende da epiderme até a derme. Exemplo: queilite angular
Cicatrizes	Área plana, elevada ou com depressão de reposição fibrótica da derme ou do tecido subcutâneo. Exemplos: cicatriz de acne, cicatriz de queimadura
Atrofia	Depressão da superfície da pele causada pelo raleamento de uma ou mais camadas da pele. Exemplo: líquen escleroso
Cor	
	A lesão deve ser descrita como esbranquiçada, avermelhada, amarelada, marrom, bronzeada ou azulada. Atenção especial deve ser dada ao branqueamento das lesões avermelhadas. A falha nesse branqueamento sugere sangramento para a derme (petéquias)
Configuração das lesões	
Anular (circular)	Nódulos anulares indicam granulomas anulares; pápulas escamosas anulares são mais prováveis de serem causadas por infecções dermatofíticas
Linear (linhas retas)	Pápulas lineares indicam líquen estriado; vesículas lineares indicam incontinência pigmentar; pápulas lineares com galerias indicam escabiose
Agrupadas	Vesículas agrupadas ocorrem no herpes simples ou zóster
Discretas	Lesões discretas são independentes umas das outras
Distribuição	
	Observe se a erupção é generalizada, acral (mãos, pés, nádegas, rosto) ou localizadas em uma região específica da pele

Bewley A; Dematology Working Group: Expert consensus: Time for a change in the way we advise our patient to use topical corticosteroids. Br J Dermatol 2008; 158:917 [PMID 18294314].

Chiang C, Eichenfield LC: Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2009;26:273 [PMID:19706087].

Devillers AC, Oranje AP: Efficacy and safety of "wet wrap" dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: A critical review of the literature. Br J Dermatol 2006;154:579 [PMID: 16536797].

Quadro 14-2 Bases usadas para preparações tópicas

Base	Combinado com	Uso
Espuma		Esteticamente elegante; grande número de produtos disponíveis
Líquidos		Curativos úmidos: alivia prurido, vasoconstritores
	Pó	Suspensões, pastas secantes: aliviam pruridos, vasoconstritores
	Graxa e emulsificador, óleo na água	Creme: penetra rapidamente (10-15 min) e assim permite a evaporação
	Excesso de graxa e emulsificador; água no óleo	Creme emoliente: penetra mais lentamente e assim mantém a umidade da pele
Graxa		Pomadas: oclusivas (mantêm o material na pele por um período prolongado) e evitam a evaporação da água
Gel		Emulsão transparente, incolor, semissólida: não gordurosa, mais secante e irritante do que o creme
Pó		Aumenta a evaporação

Características das bases para preparações tópicas:

1. Veículo de espuma termolábil com baixo resíduo é mais aceitável esteticamente e utiliza nova rota de permeabilidade para administração.
2. A maioria das graxas é triglicerídeo (p. ex., Aquaphor, petrolato, Eucerin).
3. Óleos são gorduras líquidas (p. ex., Alpha keri, azeite de oliva, óleo mineral).
4. Gorduras verdadeiras (banha, gorduras animais) contêm ácidos graxos livres que causam irritação.
5. Pomadas (p. ex., Aquaphor, petrolato) não devem ser usadas em áreas intertriginosas, como axilas, entre os dedos do pé, e no períneo, pois aumentam a maceração. Deve-se dar preferência a loções ou cremes para essas áreas.
6. Óleos e pomadas mantêm a medicação na pele por longos períodos e, portanto, são ideais para barreiras ou profilaxia e para áreas ressecadas da pele. A medicação penetra na pele mais lentamente a partir das pomadas.
7. Os cremes levam a medicação até a pele e são preferíveis para dermatite intertriginosa.
8. Espumas, soluções, géis ou loções devem ser usados para tratamento do couro cabeludo.

Quadro 14-3 Glucocorticoides tópicos

Glucocorticoide	Concentração
Baixa potência[a] = 1-9	
Hidrocortisona	0,5%, 1%, 2,5%
Desonida	0,05%
Potência moderada = 10-99	
Furoato de mometasona	0,1%
Valerato de hidrocortisona	0,2%
Fluocinolona acetonida	0,025%
Triancinolona acetonida	0,01%
Ancinonida	0,1%
Alta potência = 100-499	
Desoximetasona	0,25%
Fluocinonida	0,05%
Halcinonida	0,1%
Superpotência = 500-7500	
Dipropionato de betametasona	0,05%
Propionato de clobetasol	0,05%

[a] Hidrocortisona a 1% apresenta potência 1.

AFECÇÕES CUTÂNEAS EM RECÉM-NASCIDOS

DOENÇAS TEMPORÁRIAS EM RECÉM-NASCIDOS

1. Mília

Mília são pequenos cistos epidérmicos repletos de material queratinoso. Essas pápulas brancas, com 1-2 mm, ocorrem predominantemente na face em 40% dos recém-nascidos. Seus correspondentes intraorais são chamados de pérolas de Epstein e ocorrem em até 60-85% dos recém-nascidos. Essas estruturas císticas rompem-se espontaneamente, esfoliando o seu conteúdo.

2. Hiperplasia das glândulas sebáceas

Pápulas brancas a amarelas salientes na abertura dos folículos pilossebáceos sem eritema ao redor — especialmente sobre o nariz — representam um supercrescimento das glândulas sebáceas em resposta a androgênios maternos. Elas ocorrem em mais da metade dos recém-nascidos e regridem espontaneamente nos primeiros meses de vida.

3. Acne neonatal

Pápulas e pústulas inflamatórias com eventuais comedões predominantemente na face ocorrem em 20% dos recém-nascidos. Embora a acne neonatal possa estar presente ao nascimento, é mais frequente entre a 2ª e 4ª semanas de vida. Resolução espontânea ocorre no período de 6 meses a 1 ano. Uma afecção rara que frequentemente é confundida com acne neonatal é a **pustulose cefálica neonatal**. Ela é uma erupção mais monomórfica com pápulas e pústulas vermelhas na cabeça e no pescoço, que surge no primeiro mês de vida. Há inflamação neutrofílica associada, além de leveduras do gênero *Malassezia*. Essa erupção desparece espontaneamente, mas também responde a preparações antifúngicas de uso tópico.

4. Mudança de cor na ictiose arlequim

Um fenômeno vascular cutâneo exclusivo dos recém-nascidos na primeira semana de vida ocorre quando o lactente (especialmente

aquele com baixo peso ao nascer) é posicionado sobre um lado. A metade dependente desenvolve um rubor eritematoso com demarcações bem definidas na linha média, e a metade superior do corpo torna-se pálida. Normalmente, a mudança de cor diminui dentro de alguns segundos depois de a criança ser colocada na posição supina, mas pode persistir por 20 minutos.

5. Mosqueado

Um padrão em forma de renda, com descoloração azulada e reticular, que indica vasos cutâneos dilatados, aparece nas extremidades e geralmente no tronco dos recém-nascidos expostos à temperatura ambiente baixa. Essa característica é temporária e, em geral, desaparece completamente com o reaquecimento.

6. Eritema tóxico

Até 50% dos nascidos a termo desenvolvem eritema tóxico. Normalmente, até 24-48 h de vida, surgem máculas eritematosas de 2-3 cm de diâmetros, de forma mais saliente no peito, mas também nas costas, face e extremidades. Eventualmente, estão presentes ao nascimento. O aparecimento após 4-5 dias de vida é raro. A quantidade de lesões vai desde algumas até 100. A incidência é muito maior em lactentes a termo do que em prematuros. O eritema macular pode desaparecer dentro de 24-48 h ou pode progredir para formação de placas de urticárias no centro das máculas, ou, em 10% dos casos, para pústulas. A análise de esfregaço da lesão com coloração de Wright revela vários eosinófilos. Nenhum microrganismo é observado com a coloração de Gram. Esses achados podem ser acompanhados de eosinofilia de sangue periférico de até 20%. Todas as lesões diminuem e desaparecem em 5-7 dias. A melanose pustulosa transitória neonatal é uma erupção pustulosa em recém-nascidos de descendência afro-americana. As pústulas rompem-se, deixando um "colarinho" de descamação ao redor de uma hiperpigmentação macular. Diferentemente do eritema tóxico, as pústulas contêm mais neutrófilos e, em geral, acometem as palmas das mãos e solas dos pés.

7. Bolhas de sucção

Bolhas, tanto intactas ou na forma de erosões (base da bolha) sem bordas inflamadas, podem ocorrer no antebraço, pulsos, polegares, ou lábio superior. Supostamente, resultam de um sucção vigorosa ainda no útero. Elas desaparecem sem complicações.

8. Miliária

A obstrução dos ductos sudoríparos écrinos frequentemente ocorre em recém-nascidos e produz um dentre dois quadros clínicos. A obstrução superficial no estrato córneo causa miliária cristalina, caracterizada por minúsculas vesículas (1-2 mm) superficiais agrupadas, sem eritema sobre as áreas intertriginosas e pele adjacente (p. ex., pescoço e parte superior do tórax). Com maior frequência, a obstrução do ducto écrino mais profundamente na epiderme resulta em pápulas eritematosas agrupadas nas mesmas áreas e é chamada de miliária rubra. Raramente, elas podem progredir para pústulas. Calor e alta umidade predispõem o paciente à obstrução dos poros dos ductos écrinos. A remoção para um ambiente mais ameno é o tratamento de escolha.

9. Necrose de gordura subcutânea

Esta afecção manifesta-se nos primeiros sete dias de vida como nódulos avermelhados ou arroxeados firmes, nitidamente circunscritos, que ocorrem nas bochechas, nádegas, braços e coxas. Acredita-se que a lesão pelo frio tenha um papel importante. Essas lesões desaparecem espontaneamente em algumas semanas, embora, em alguns casos, elas possam calcificar-se.

O'Connor NR et al.: Newborn skin: Part I. Common rashes. Ann Fam Physician 2008 Jan 1;77(1):47-52 [PMID: 18236822].

MARCAS DE NASCENÇA DE CÉLULAS PIGMENTADAS, NEVOS E MELANOMA

Marcas de nascença podem consistir em um supercrescimento de um ou mais componentes normais da pele (p. ex., células pigmentadas, vasos sanguíneos e vasos linfáticos). O nevo é um hamartoma de células altamente diferenciadas que retém suas funções normais.

1. Mancha mongólica

A mácula de cor azul a preta encontrada na área lombossacral em 90% dos lactentes de descendência americana nativa, afro-americana e asiática é chamada de mancha mongólica. Essas manchas são eventualmente observadas nos ombros e nas costas, podendo estender-se até as nádegas. Histologicamente, elas consistem em células pigmentadas fusiformes localizadas profundamente na derme. Essas lesões desaparecem com o tempo como resultado do escurecimento da pele sobrejacente, mas alguns traços podem persistir até a vida adulta.

2. Mácula café com leite

Uma mácula café com leite é uma mácula oval de cor marrom-claro (marrom-escuro na pele marrom ou preta), que pode ser encontrada em qualquer parte do corpo. Manchas café com leite com mais de 1,5 cm de diâmetro são encontradas em 10% das crianças brancas e 22% das crianças negras. Essas lesões persistem por toda a vida e seu número pode aumentar com a idade. A presença de seis ou mais dessas lesões com mais de 1,5 cm de diâmetro pode ser indício de neurofibromatose do tipo I (NF-1). Pacientes com síndrome de McCune-Albright (ver Capítulo 32) têm uma mácula café com leite grande e unilateral.

3. Nevo de Spitz

Um nódulo solitário de cor marrom avermelhada na face ou na parte superior dos braços de uma criança indica um nevo de Spitz. Histologicamente, ele consiste em células produtoras de pigmentação, de formato bizarro, com numerosas mitoses. Embora essas lesões possam parecer preocupantes histologicamente, elas têm um curso clínico benigno.

NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS

1. Sinais comuns

Máculas de cor marrom a preta bem demarcadas indicam nevos juncionais. Elas costumam aparecer nos primeiros anos de vida e aumentar com a idade. Histologicamente, essas lesões são clones de melanócitos na junção da epiderme e da derme. Aproximadamente 20% dessas máculas podem progredir para nevos compostos — lesões papulares com melanócitos nas áreas juncional e intradérmica. Os nevos intradérmicos geralmente possuem uma cor mais clara, podendo ser carnosos e pedunculados. Os melanócitos nessas lesões estão localizados somente na derme. Os nevos têm aparência azul-escuro (nevos azulados) quando contêm melanócitos situados mais profundamente na derme.

2. Melanoma

O melanoma em crianças pré-púberes é muito raro. Deve-se suspeitar de melanoma no caso de lesões pigmentadas com cores variegadas (vermelho, branco, azul), bordas chanfradas, forma assimétrica e superfícies muito irregulares ou ulceradas. Ulcerações e sangramento são sinais avançados de melanoma. Se houver suspeita de melanoma, a excisão local ampla, encaminhada para análise patológica, deve ser o tratamento de escolha.

3. Nevos melanocíticos congênitos

Um dentre 100 lactentes nasce com nevo congênito. Nevos congênitos tendem a ser maiores e a ter uma coloração marrom mais escura que nevos adquiridos e podem apresentar vários pelos terminais. Se a placa pigmentada cobrir mais de 5% da área superficial do corpo, o nevo é considerado gigante ou grande; esses nevos grandes ocorrem em 1 a cada 20.000 lactentes. Normalmente, as lesões são tão grandes que encobrem todo o tronco (nevos em roupa de banho). Histologicamente, são nevos compostos com melanócitos que, em geral, se concentram ao redor de folículos capilares e outras estruturas anexas, de forma profunda na derme. O risco de melanoma maligno em nevos congênitos pequenos é polêmico na literatura, mas provavelmente muito baixo. De acordo com os melhores estudos, a transformação em melanoma maligno de nevos congênitos gigantes foi estimada entre 1 e 5%. Dois terços dos melanomas em crianças com nevos congênitos gigantes se desenvolvem em outras áreas além da pele.

Krengel S et al.: Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. Br J Dermatol 2006;155:1 [PMID: 16792745].
LaVigne EA et al.: Clinical and dermascopic changes in common melanocytic nevi in school children: The Framingham school nevus study. Dermatology 2005;211:234 [PMID: 16205068].
Turchin I et al.: Myths and misconceptions: The risk of melanoma in small congenital nevi. Skinmed 2004;3:228 [PMID: 15249787].

MARCAS DE NASCENÇA VASCULARES

1. Malformações capilares

Achados clínicos

Malformações capilares são excessos de capilares em áreas localizadas da pele. O grau de excesso é variável. A cor das lesões varia de rosa avermelhado claro a vermelho-escuro. Máculas vermelho-claro são observadas na nuca, nas pálpebras superiores e na glabela nos recém-nascidos. Cinquenta por cento dos lactentes apresentam tais lesões no pescoço. Lesões na pálpebra e na glabela geralmente desaparecem por completo no decorrer do primeiro ano de vida. As lesões que ocupam a área da testa central total normalmente não desaparecem. Aquelas lesões no pescoço persistem até a vida adulta.

Manchas em vinho do porto são máculas vermelho-escuras que aparecem em qualquer parte do corpo. Uma mancha em vinho do porto facial bilateral ou uma que se alastre sobre toda a metade da face pode indicar síndrome de Sturge-Weber, que se caracteriza por convulsões, retardo mental, glaucoma e hemiplegia (ver Capítulo 23). A maioria dos lactentes com manchas em vinho do porto faciais unilaterais menores não apresenta síndrome de Sturge-Weber. De forma semelhante, uma mancha em vinho do porto em uma extremidade pode estar associada à hipertrofia do tecido mole e osso daquela extremidade (síndrome de Klippel-Trénaunay).

Tratamento

O *laser* de corante pulsado é o tratamento de escolha para lactentes e crianças com manchas em vinho do porto.

Rallan D et al.: *Laser* treatment of vascular lesions. Clin Dermatol 2006;24:8 [PMID: 16427501].

2. Hemangioma

Achados clínicos

Um nódulo vermelho com consistência de borracha é um hemangioma. A lesão geralmente não é encontrada ao nascimento, mas é representada por uma área com branqueamento permanente sobre a pele que é substituída por nódulos vermelhos entre a 2ª e 4ª semanas de vidas. Histologicamente, são tumores benignos de células endoteliais capilares. Os hemangiomas podem ser superficiais, profundos ou mistos. Os termos hemangioma em morango e hemangioma cavernoso geram confusão e, portanto, devem ser evitados. O comportamento biológico de um hemangioma é o mesmo, apesar de sua localização. Cinquenta por cento atingem regressão máxima aos 5 anos de idade, 70% o fazem aos 7 anos e 90%, aos 9 anos, resultando em pele redundante, hipopigmentação e telangiectasia. Complicações locais incluem ulceração superficial e pioderma secundário.

Tratamento

As complicações que requerem tratamento imediato são (1) obstrução visual (com consequente ambliopia), (2) obstrução das vias respiratórias (os hemangiomas da cabeça e pescoço [“hemangiomas na área da barba”] podem estar associados a hemangiomas subglotais) e (3) descompensação cardíaca (insuficiência de alto débito). Nesses casos, o tratamento de escolha é com prednisolona via oral, 2-3 mg/kg diariamente por 6-12 semanas. O interferona alfa-2a vem sendo utilizado para tratar hemangiomas graves refratários à prednisolona. Dez por cento dos

pacientes com hemangiomas tratados com interferona alfa-2a desenvolveram diplegia espástica. Portanto, o tratamento com interferona alfa-2a deve ser reservado para hemangiomas que apresentam risco real de desfecho fatal, refratários à prednisolona. Se a lesão for ulcerada ou apresentar sangramento, o tratamento com *laser* de corante pulsado pode ser útil. A síndrome de Kasabach-Merritt, caracterizada por agregação plaquetária com coagulopatia de consumo, não ocorre em hemangiomas cutâneos solitários. É observada apenas em hemangiomas internos ou em tumores vasculares muito raros chamados de hemangioendoteliomas kaposiformes e angiomas em tufos.

Smolinski KN, Yan AC: Hemangiomas of infancy: Clinical and biological characteristics. Clin Pediatr (Phila) 2005;44:747 [PMID: 16327961].

3. Malformações linfáticas

Malformações linfáticas podem ser superficiais ou profundas. As malformações linfáticas superficiais surgem como vesículas repletas de líquidos normalmente descritas como ovas de rã. As malformações linfáticas profundas têm consistência de borracha, com nódulos da cor da pele que ocorrem mais comumente na área da parótida (higromas císticos) ou na língua. Geralmente resultam em um aumento grotesco no tamanho dos tecidos moles. Histologicamente, podem ser macrocísticas ou microcísticas.

Tratamento

O tratamento inclui injeções de picibanil, doxiciclina ou cirurgia.

Lee BB et al.: Current concepts in lymphatic malformations. Vasc Endovascular Surg 2005;39:67 [PMID: 15696250].

MARCAS DE NASCENÇA EPIDÉRMICAS

1. Nevo epidérmico

Achados clínicos

A maioria dessas marcas de nascença surge no primeiro ano de vida; entretanto, elas podem surgir pela primeira vez na idade adulta. São hamartomas da epiderme que variam de placas verrucosas a papilomatosas, normalmente dispostas linearmente. Elas variam da cor de pele ao amarelo sujo e ao marrom. Histologicamente, elas têm uma epiderme espessa com hiperceratose. Os nevos epidérmicos disseminados associados a outras anomalias de desenvolvimento (sistema nervoso central, olho e esqueleto) constituem a chamada síndrome do nevo epidérmico.

Tratamento

Tratamento com calcipotriol tópico uma ou duas vezes ao dia pode causar o achatamento de algumas lesões. A única cura definitiva é a excisão cirúrgica.

Vujevich J, Mancini A: The epidermal nevus syndromes: Multisystem disorders. J Am Acad Dermatol 2004;50:957 [PMID: 15153903].

2. Nevo sebáceo

Achados clínicos

É um hamartoma das glândulas sebáceas e das glândulas apócrinas subjacentes, que é diagnosticado pelo surgimento ao nascimento de uma placa amarelada e destituída de pelos no couro cabeludo ou na face. As lesões podem ser contíguas com nevo epidérmico na face, sendo que lesões disseminadas podem constituir parte da síndrome do nevo epidérmico.

Histologicamente, o nevo sebáceo representa uma abundância de glândulas sebáceas sem folículos capilares. Na puberdade, com a estimulação androgênica, as células sebáceas no nevo dividem-se, expandem seu volume celular e sintetizam sebo, resultando em uma massa verrucosa.

Tratamento

Recomenda-se excisão cirúrgica porque se estima que cerca de 15% dessas lesões desenvolverão tumores epiteliais, incluindo carcinomas de células basais (CCB). A maioria dos tumores desenvolve-se na idade adulta, embora CCBs tenham sido relatados na infância e na adolescência.

Rosen H et al.: Management of nevus sebaceous and the risk of Basal cell carcinoma: An 18-year review. Pediatr Dermatol 2009;26:676 [PMID: 19686305].

Terenzi V et al.: Nevus sebaceous of Jadassohn. Craniofac Surg 2006;17:1234 [PMID: 17119437].

MARCAS DE NASCENÇA DO TECIDO CONECTIVO (ELASTOMA JUVENIL, COLAGENOMA)

Achados clínicos

Os nevos do tecido conectivo são pápulas de 1-10 mm de diâmetro lisas, da cor da pele, que estão agrupadas no tronco. Um nódulo solitário maior (5-10 cm) é chamado de placa chagrém e é, histologicamente, indistinguível de outros nevos de tecido conectivo que apresentam feixes de colágenos abundantes e espessos com ou sem aumento associado do tecido elástico. Embora a placa chagrém seja uma indicação cutânea de esclerose tuberosa (ver Capítulo 23), os outros nevos de tecido conectivo ocorrem como eventos isolados.

Tratamento

Esses nevos permanecem por toda a vida e não precisam de tratamento.

AFECÇÕES CUTÂNEAS HEREDITÁRIAS

1. Ictiose

A ictiose é um termo aplicado a várias doenças hereditárias caracterizadas pela presença excessiva de escamas na pele. As principais categorias estão listadas no Quadro 14-4.

Quadro 14-4 Quatro principais tipos de ictiose

Nome	Idade à apresentação	Características clínicas	Defeito genético	Heriditariedade
Ictiose com *turnover* epidérmico normal				
Ictiose vulgar	Infância	Escamas finas, marcações profundas nas áreas palmares e plantares	Filagrina	Autossômica dominante
Ictiose ligada ao cromossomo X	Nascimento	Solas dos pés e palmas das mãos poupadas; escamas espessas que escurecem com a idade; opacidades na córnea em pacientes e em mães portadoras	Colesterol sulfatase	Ligada ao cromossomo X
Ictiose com aumento de *turnover* epidérmico				
Hiperceratose epidermolítica	Nascimento	Escamas verrucosas amareladas em áreas de flexura e nas palmas das mãos e solas dos pés	Ceratina 1 e 10	Autossômica dominante
Ictiose lamelar	Nascimento; bebê colódio	Eritrodermia, ectrópio, escamas grandes e ásperas; palmas das mãos e solas dos pés espessas	Transglutaminase 1, ATP-ligante cassete Al2	Autossômica recessiva

ATP, trifosfato de adenosina.

Tratamento

O tratamento consiste no controle da descamação com ácido láctico com hidróxido de amônio 12% (Lac-Hydrin ou AmLactin) ou creme de ureia 10-40% aplicado uma vez ao dia. A lubrificação diária e um bom esquema de tratamento para o ressecamento da pele são importantes para esses pacientes.

Oji, Traupe H: Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dematol 2006; 16:349 [PMID: 16935789].

2. Epidermólise bolhosa

Este é um grupo de distúrbios hereditários caracterizado por pele fragilizada com formação de bolhas. Dependendo do defeito genético e, portanto, de onde a bolha ocorre, esses distúrbios podem ser divididos em tipos com e sem formação de cicatrizes (Quadro 14-5).

Para aqueles com acometimento grave, grande parte da superfície da pele pode apresentar bolhas e erosões, exigindo cuidados diários das lesões e curativos. Essas crianças estão propensas a infecções de pele frequentes, anemia, problemas de crescimento, erosões bucais e adelgamento esofágico, além de dor crônica, entre outros.

Tratamento

O tratamento consiste na proteção da pele com emolientes tópicos, assim como curativos não aderentes. As outras necessidades médicas e possíveis complicações das formas graves da epidermólise bolhosa requerem uma abordagem multidisciplinar. Para

Quadro 14-5 Tipos de epidermólise bolhosa

Nome	Idade à apresentação	Características clínicas	Defeito genético	Heriditariedade
Tipos sem formação de cicatrizes				
Epidermólise bolhosa simples	Do nascimento até os primeiros anos de vida	Bolhas hemorrágicas na parte inferior das pernas; o resfriamento previne bolhas; bolhas causadas por caminhada	Queratinas 5 e 14, plectina	Autossômica dominante
Ictiose ligada ao cromossomo X	Nascimento	Erosões nas pernas, mucosa oral; comprometimento perioral grave	Laminina 5, α-6 β-4 integrina, colágeno tipo XVII	Autossômica recessiva
Tipos com formação de cicatrizes				
Epidermólise bolhosa distrófica, dominante	Até 2 anos de idade	Numerosas bolhas nas mãos e pés; formação de mília	Colágeno tipo VII	Autossômica dominante
Epidermólise bolhosa distrófica, recessiva	Nascimento	Episódios repetidos de bolhas, infecção secundária e formação de cicatrizes — mãos e pés em mitene	Colágeno tipo VII	Autossômica recessiva

os tipos menos graves, a proteção das áreas de grande trauma com acolchoamento e curativos e o uso de antibióticos tópicos ou orais intermitentes contra superinfecção são tratamentos adequados. Se houver acometimento das mãos e dos pés, reduzir a fricção da pele com glutaraldeído 5% a cada três dias.

Lucky AW: Update on epidermolysis bullosa. Yale University/ Astellas Pharma Lectureship Series in Dermatology. Lecture 18, 2007.

DOENÇAS DE PELE COMUNS EM LACTENTES, CRIANÇAS E ADOLESCENTES

ACNE

A acne afeta 85% dos adolescentes. O início da acne em adolescentes ocorre entre as idades de 8 e 10 anos em 40% das crianças. As lesões precoces são, em geral, limitadas ao rosto e são principalmente comedões fechados (cravos brancos; ver a seguir).

Patogênese

O principal evento na formação de acne é a obstrução do folículo sebáceo e a formação subsequente de microcomedão (clinicamente não evidentes). É o precursor de todas as futuras lesões de acne. Esse fenômeno é androgênio-dependente em acne na adolescência. Os quatro principais fatores na patogênese da acne são (1) obstrução dos folículos sebáceos; (2) aumento da produção de sebo; (3) proliferação de *Propionibacterium acnes* e (4) inflamação. Muitos desses fatores são influenciados pelos androgênios.

Deve-se suspeitar de acne induzida por medicamentos em adolescentes se todas as lesões estiverem no mesmo estágio ao mesmo tempo e se houver disseminação para o baixo abdome, coluna lombar, braços e pernas. Os medicamentos que causam acne incluem corticotrofina (ACTH), glucocorticoides, androgênios, hidantoínas e isoniazida, as quais aumentam os níveis plasmáticos de testosterona.

Achados clínicos

Os comedões abertos são as lesões clínicas predominantes na acne de início precoce na adolescência. A cor preta é causada pela melanina oxidada dentro do plugue celular do estrato córneo. Os comedões abertos não progridem para lesões inflamatórias. Os comedões fechados ou cravo branco são causados pela obstrução logo abaixo da abertura folicular no colo do folículo sebáceo, o que produz um edema cístico do ducto folicular diretamente abaixo da epiderme. A maioria das autoridades acredita que os comedões fechados sejam os precursores das lesões de acne inflamatórias (pápulas vermelhas, pústulas, nódulos e cistos). Se os comedões abertos ou fechados são as lesões predominantes na pele em acne na adolescência, a afecção é chamada de acne comedônica.

Na acne típica da adolescência, vários tipos diferentes de lesões estão presentes simultaneamente. Lesões graves, crônicas e inflamatórias raramente ocorrem como tratos sinusais interligados e com drenagem. Adolescentes com acne cística e tratos sinusais têm intensa formação de cicatriz. Adolescentes com acne cística requerem tratamento médico imediato, porque a ruptura dos cistos e tratos sinusais resulta na formação de cicatrizes graves. Novas cicatrizes de acne são altamente vasculares e têm coloração avermelhada ou arroxeada. Tais cicatrizes retornam à coloração normal da pele depois de vários anos. As cicatrizes de acne podem apresentar depressão sob o nível da pele, serem elevadas, ou achatadas. Em adolescentes com tendência à formação de queloides, as cicatrizes queloideanas podem surgir após as lesões da acne, principalmente no peito e na parte superior das costas.

Quadro 14-6 Tratamento da acne

Tipo de Lesão	Tratamento
Acne comedônica	Um dos seguintes: Ácido retinoico, 0,025, 0,05, ou creme 0,1%; gel 0,01 ou 0,025; ou microgel Adalpalene 0,4% ou 0,1%, gel 0,3%, gel ou solução 0,1%; creme 0,05%
Acne papulosa inflamatória	Um do primeiro grupo + um dos seguintes: Peróxido de benzoíla, gel ou loção 2,5, 4, 5, 8 ou 10%; solução para lavagem 4 ou 8% Ácido azelaico, creme 15 ou 20% Clindamicina, loção 1%, solução ou gel.
Acne inflamatória pustular	Um do primeiro grupo + um dos seguintes antibióticos orais: Tetraciclina, 250-500 mg 2 vezes/dia Minociclina ou doxiciclina, 50-100 mg, 2 vezes/dia
Acne nódulo-cística	Accutane, 1mg/kg/dia

Diagnóstico diferencial

Rosácea, nevo comedônico, verrugas planas, miliária, molusco contagioso e angiofibromas de esclerose tuberosa.

Tratamento

As diferentes opções de tratamento estão listadas no Quadro 14-6. Dados recentes indicam que o tratamento combinado direcionado aos fatores patogênicos múltiplos aumenta a eficácia do tratamento e a taxa de melhora.

A. Agentes ceratolíticos tópicos

Agentes ceratolíticos tópicos atuam contra a obstrução da abertura folicular por ceratinócitos e incluem retinoides, peróxido de benzoíla e ácido azelaico. O tratamento de primeira linha para a acne comedônica e inflamatória é um retinoide tópico (tretinoína [ácido retinoico], adapalene e tazaroteno). Esses são os agentes ceratolíticos mais eficazes na prevenção do microcomedão. Esses agentes tópicos podem ser usados uma vez por dia, ou é possível usar uma combinação de retinoide aplicado nas áreas acometidas pela acne à noite e um gel de peróxido de benzoíla ou ácido azelaico aplicado pela manhã. Esse regime controlará 80-85% dos casos de acne na adolescência.

B. Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos são menos eficazes do que antibióticos sistêmicos e, nas melhores das hipóteses, são equivalentes em potência a 250 mg de tetraciclina via oral uma vez ao dia.

Um por cento de solução de fosfato de clindamicina é o antibiótico tópico mais eficaz. A maioria das cepas de *P. acnes* agora é resistente a soluções de eritromicina tópica. O tratamento com antibióticos tópicos nunca deve ser usado isoladamente. Vários estudos mostram que a combinação de peróxido de benzoíla ou de um retinoide e de um antibiótico tópico é mais eficaz do que a antibioticoterapia apenas. O peróxido de benzoíla tem-se mostrado útil na redução da resistência bacteriana nos locais da aplicação. A duração da aplicação de antibióticos tópicos deve ser limitada, a menos que o peróxido de benzoíla seja usado. Várias combinações de produtos (peróxido de benzoíla e clindamicina, tretinoína e clindamicina, adapalene e peróxido de benzoíla) estão disponíveis, o que pode simplificar o regime de tratamento e aumentar a adesão do paciente.

C. Antibióticos sistêmicos

Antibióticos que são concentrados em sebo como tetraciclina, minociclina e doxiciclina, devem ser reservados para a acne inflamatória moderada a grave. A dose usual de tetraciclina é de 0,5-1,0 g dividida em duas doses diárias, devendo ser administrada com o estômago vazio; a minociclina e a doxiciclina 50-100 mg em uma ou duas doses diárias podem ser tomadas com as refeições. A monoterapia com antibióticos orais nunca deverá ser usada. As recomendações recentes são de que os antibióticos orais devem ser usados por um período finito, sendo interrompidos assim que houver melhora das lesões inflamatórias. As tetraciclinas não devem ser administradas a crianças menores de 8 anos devido ao seu efeito na dentição (manchas nos dentes). Esses antibióticos têm efeitos anti-inflamatórios, além de diminuirem *P. acnes* no folículo.

D. Retinoides orais

Um retinoide oral, ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína; Accutane), é o tratamento mais eficaz contra a acne cística grave. O mecanismo exato de sua ação é desconhecido, mas há relatos de apoptose dos sebócitos, diminuição do tamanho da glândula sebácea, da produção de sebo, da obstrução folicular, além de bactérias na pele e atividades anti-inflamatórias gerais. A dosagem inicial é de 0,5-1 mg/kg/dia. Esse tratamento é reservado para a acne nódulo-cística grave, ou acne recalcitrante ao tratamento agressivo padrão. Os efeitos colaterais incluem ressecamento e descamação da pele, lábios ressecados e, eventualmente, olhos e nariz secos. Quinze por cento dos pacientes podem apresentar dores leves em atividades esportivas. Até 10% dos pacientes têm perda de cabelo leve, mas reversível. Níveis elevados das enzimas hepáticas e altos níveis séricos de lipídeos são raramente descritos. Pode ocorrer depressão aguda. A isotretinoína é teratogênica em mulheres jovens em idade reprodutiva. Devido a isso e a outros efeitos colaterais, ela não é recomendada, a menos que haja adesão rigorosa às orientações do FDA. O FDA implementou um rigoroso programa (iPLEDGE) que deve ser usado para obter a isotretinoína.

E. Outros tratamentos para acne

A terapia hormonal (contraceptivos orais) geralmente é uma opção eficaz para meninas que têm exacerbação perimenstrual de acne ou que não respondem adequadamente à terapia convencional. Adolescentes com distúrbios endócrinos, como síndrome do ovário policístico, também apresentam melhora de sua acne com a terapia hormonal. Os contraceptivos orais podem ser acrescentados ao regime terapêutico convencional e devem sempre ser usados em pacientes do sexo feminino com prescrição de isotretinoína oral, a menos que haja alguma contraindicação absoluta. Há um aumento de dados sobre o uso de luz, *laser* e terapia fotodinâmica em acne. Entretanto, os estudos existentes são de qualidade variável, e embora haja evidências que sugiram que essas terapias oferecem benefícios contra a acne, as evidências não são suficientes para recomendar algum tipo de monoterapia contra a acne.

F. Informação aos pacientes e consultas de acompanhamento

A patogênese multifatorial da acne e seu papel no plano de tratamento devem ser explicados aos pacientes adolescentes. Deve-se aconselhar bons cuidados com a pele, como lavar o rosto regularmente e usar cosméticos não comedogênicos livres de óleo, cremes faciais e laquês para o cabelo. O tratamento da acne leva de 8-12 semanas para produzir uma melhora. O paciente deve ser informado sobre essa demora. Expectativas realistas devem ser encorajadas em pacientes adolescentes, porque nenhuma terapia vai erradicar todas as lesões de acne. Um folheto informativo é útil nesses casos.

As consultas de acompanhamento devem ser realizadas a cada 12-16 semanas. O profissional de saúde deve escolher um método objetivo para registrar a melhora, pois a avaliação de melhora feita pelos próprios pacientes costuma ser imprecisa. É necessário explicar que medicações estão sendo usadas e por que, qual o objetivo do tratamento e que são necessárias 8-12 semanas de terapia contínua para a melhora na maioria dos casos. A aplicação da medicação adequada (p. ex., ceratolíticos tópicos devem ser aplicados em toda a área da pele que costuma ser afetada, não em lesões individuais já presentes) deve ser revisada.

Strauss JS et al.: Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007;56:651 [PMID: 17276540].

Thiboutot D et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Fermatol 2009;60:S1-50 [PMID: 19376456].

INFECÇÕES BACTERIANAS DA PELE

1. Impetigo

Erosões cobertas por crostas de cor de mel são diagnósticas de impetigo. Estafilococos e estreptococos do grupo A são patógenos importantes nessa doença que, histologicamente, consiste na invasão superficial da epiderme superior pelas bactérias, com formação de uma pústula subcorneana.

▶ Tratamento

O impetigo deve ser tratado com agentes antimicrobianos eficazes contra *Staphylococcus aureus* (penicilinas resistentes à β-lactamase ou cefalosporinas, clindamicina, amoxicilina-

clavulanato) por 7-10 dias. Mupirocina tópica e ácido fusídico (três vezes ao dia) também são eficazes.

2. Impetigo bolhoso

Todo o impetigo é bolhoso, com formação de bolhas abaixo do estrato córneo, mas, no impetigo bolhoso, há, além da erosão usual coberta por uma crosta cor de mel, uma borda repleta de um líquido claro. Os estafilococos podem ser isolados a partir dessas lesões, sendo que sinais sistemáticos de esfoliação circulante estão ausentes. As lesões de impetigo bolhoso podem ser encontradas em qualquer lugar da pele, mas a localização comum é a área onde é colocada a fralda.

Tratamento

O tratamento com fármacos antiestafilocócicos orais por 7-10 dias é eficaz. A aplicação de compressas frias para debridação das crostas é uma medida sintomática útil.

3. Ectima

A ectima é uma crosta seca e firme, rodeada por eritema e que extravasa material purulento. Ela indica invasão por estreptococos β-hemolíticos do grupo A através da epiderme até a derme superficial. Não deve ser confundida com ectima gangrenosa. As lesões de ectima gangrenosa podem apresentar um aspecto semelhante, mas são observadas em pacientes gravemente doentes ou imunodeprimidos, sendo decorrentes da disseminação sistêmica das bactérias, em geral *Pseudomonas aeruginosa*, através da corrente sanguínea.

Tratamento

O tratamento é feito com penicilina sistêmica.

4. Celulite

A celulite é caracterizada por placas edematosas, eritematosas, quentes, sensíveis ao toque, mal definidas, acompanhadas de linfadenopatia regional. Histologicamente, esse distúrbio indica a invasão de microrganismos na derme inferior e algumas vezes mais além, com obstrução dos vasos linfáticos locais. Os agentes causais mais comuns são os estreptococos β-hemolíticos do grupo A e os estafilococos coagulase-positivos; os pneumococos e o *Haemophilus influenzae* estão raramente envolvidos. As infecções estafilocócicas são geralmente mais localizadas e possuem maior probabilidade de apresentar um centro purulento; as infecções estreptocócicas espalham-se mais rapidamente, mas essas características não podem ser usadas para identificar o agente infeccioso. Um trauma ou infecção anterior (p. ex., varicela) geralmente funciona como uma porta de entrada. A septicemia é uma complicação em potencial.

Tratamento

O tratamento é feito com um antibiótico sistêmico apropriado.

5. Foliculite

Uma pústula em uma abertura folicular indica foliculite. Infecções foliculares mais profundas são chamadas de furúnculos (folículo único) e carbúnculos (múltiplos folículos). Os estafilococos e os estreptococos são os patógenos mais frequentes. As lesões são indolores e tendem a ocorrer na papada, normalmente nas nádegas e extremidades nas crianças. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) é, atualmente, uma causa crescente de foliculite e abscessos cutâneos. Aconselha-se a obtenção de culturas de foliculite persistente e resistente para detecção de SARM.

Tratamento

O tratamento consiste em medidas para remover a obstrução folicular — compressas tanto frias quanto úmidas por 24 h ou ceratolíticos como aqueles usados contra a acne. Antibióticos antiestafilocócicos orais ou tópicos podem ser necessários.

6. Abscesso

Um abscesso ocorre na parte profunda da pele, na parte inferior de um folículo ou de uma glândula apócrina e é diagnosticado como um nódulo eritematoso, firme, muito sensível à palpação, com bordas mal definidas. Os estafilococos são os agentes causais mais comuns.

Tratamento

O tratamento consiste na incisão e drenagem e, possivelmente, no uso de antibióticos sistêmicos. Estudos recentes sugerem que apenas a incisão e a drenagem podem ser adequadas para abscessos cutâneos causados por SARM e sem complicações em pacientes saudáveis.

7. Síndrome da pele escaldada

Essa afecção consiste na apresentação repentina de dor aguda na pele e coloração vermelho-vivo, com sinais mais evidentes na região perioral e periorbital, bem como nas áreas flexurais do pescoço, axilas, áreas poplíteas e antecubitais e na virilha. Qualquer pressão leve na pele resulta em dor intensa e na separação da epiderme, deixando uma camada lustrosa (estrato granuloso da epiderme) por baixo. A doença é causada por uma toxina circulante (esfoliatina) elaborada pelos estafilococos do grupo fágico II. A esfoliatina liga-se à desmogleina-1, resultando na separação das células na camada granuloso. Os estafilococos causadores podem ser isolados da nasofaringe, de um abscesso, fístula, hemocultura, etc., mas não da pele.

Tratamento

O tratamento é realizado com fármacos antiestafilocócicos sistêmicos.

Duong M et al.: Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. Ann Emerg Med 2009 Apr 29 [Epub ahead of print] [PMID: 19409657].

Stanley JR, Amagai M: Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. N Engl J Med 2006 Oct 26;355(17): 1800-1810 [PMID: 17065642].

Todd JK: Staphylococcal infections. Pediatr Rev 2005 Dec; 26(12): 444-50 [PMID: 16327025].

Quadro 14-7 Características clínicas da *Tinha capitis*

Microrganismos mais comuns	Aparência Clínica	Aparência Microscópica em KOH
Trichophyton tonsurans (90%)	Cabelo com quebra 2-3 mm de distância do folículo; "ponto preto"; pústula difusa; tipo dermatite seborreica; sem fluorescência	Hifas e esporos dentro do cabelo
Microsporum canis (10%)	Cabelo espesso e quebradiço com fluorescência amarelo-verde sob a lâmpada de Wood	Pequenos esporos fora do cabelo; hifas dentro do cabelo

INFECÇÕES FÚNGICAS DA PELE

1. Infecções dermatofíticas

Os dermatófitos aderem-se à camada superficial da epiderme, das unhas e do cabelo, onde se proliferam. Deve-se suspeitar de infecção fúngica se houver qualquer lesão avermelhada e escamosa.

Classificação e descobertas clínicas

A. *Tinha capitis*

Cabelo espesso e quebradiço com eritema e descamação do couro cabeludo subjacente são as características distintivas (Quadro 14-7). Na tinha endêmica, os cabelos são quebradiços na superfície do couro cabeludo, deixando a aparência de um ponto preto. Formação de pústula e uma massa mole e flutuante no couro cabeludo ocorrem nas infecções por *Microsporum canis* e *Trichophyton tonsurans*. Essa massa, chamada de *quérion*, indica uma resposta exacerbada do hospedeiro ao microrganismo. Também podem haver descamação difusa do couro cabeludo e pústulas. A cultura do fungo deve ser realizada em todos os casos suspeitos de *Tinha capitis*.

B. *Tinha corporis*

A *Tinha corporis* manifesta-se como placas anulares marginadas com uma fina escama e centro nítido ou como uma dermatite anular confluente. Os organismos mais comuns são *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* e *M. canis*. O diagnóstico é feito raspando-se as finas escamas da borda da lesão, dissolvendo-as em hidróxido de potássio (KOH) 20%, à procura de hifas.

C. *Tinha cruris*

Ocorrem lesões simétricas, com margens nítidas, nas áreas inguinais. Os microrganismos mais comuns são *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*.

D. *Tinha pedis*

O diagnóstico de *Tinha pedis* vem se tornando mais comum em crianças pré-púberes, embora seja observada mais comumente em indivíduos pós-púberes. Suas manifestações incluem solas dos pés vermelhas com descamação, bolhas no peito do pé ou fissuras entre os artelhos.

E. *Tinha unguium* (Onicomicose)

O afrouxamento da placa ungueal da matriz ungueal (onicólise), com descoloração amarela, é o primeiro sinal de invasão fúngica das unhas. Após isso, ocorre o espessamento da placa ungueal distal, seguido por descamação e um aspecto esfarelado de toda a superfície da placa ungueal. Os agentes causais mais comuns são o *T. rubrum* e o *T. mentagrophytes*. O diagnóstico é confirmado por exame com KOH e cultura fúngica. Normalmente, apenas uma ou duas unhas são acometidas. Se todas as unhas forem afetadas, o diagnóstico mais provável é psoríase, líquen plano ou traquioníquia idiopática, em vez de infecção fúngica.

Tratamento

O tratamento da dermatofitose é bem simples. Em caso de acometimento capilar, usa-se griseofulvina como tratamento de escolha. Antifúngicos tópicos não penetram no cabelo ou nas unhas em concentrações suficientes para eliminar a infecção. A absorção de griseofulvina pelo trato gastrintestinal aumenta com a ingestão de alimentos gordurosos; portanto, leite ou sorvete integral ingeridos juntamente com a medicação aumenta a absorção. A dosagem de griseofulvina é de 20 mg/kg/dia. Para infecções capilares, as culturas devem ser repetidas a cada quatro semanas, e o tratamento deve ser mantido por quatro semanas após cultivo com resultado negativo. Os efeitos colaterais são poucos, e o fármaco tem sido usado com sucesso no período neonatal. O itraconazol e a terbinafina são usados quando a resposta à griseofulvina não é satisfatória. Para as unhas, deve-se considerar a administração diária de ciclopirox tópico 8% (esmalte Penlac), assim como pulsoterapia com itraconazol administrado em três pulsos de uma semana intercalado por três semanas.

Tinha corporis, *Tinha pedis* e *Tinha cruris* podem ser tratadas de forma eficaz com medicamento tópico após exame cuidadoso para certificar-se de que não há acometimento capilar e das unhas. Recomenda-se o tratamento com qualquer imidazol, alilamina, benzilamina ou ciclopirox aplicados duas vezes diariamente por 3-4 semanas.

Andrews MD, Burns M: Common tinha infection in children. Am Fam Physician 2008;77:1415 [PMID: 18533375].

2. *Tinha versicolor*

Tinha versicolor é uma infecção superficial causada por Malassezia globosa — um fungo leveduriforme. Tipicamente, causa máculas hipopigmentadas policíclicas coalescentes e escamas muito finas em áreas de pigmentação induzida pelo sol. No inverno, as máculas policíclicas apresentam coloração marrom-avermelhada.

Tratamento

O tratamento consiste na aplicação de sulfeto de selênio (Selsun), suspensão a 2,5%, ou de antifúngicos tópicos. O sulfeto de

selênio deve ser aplicado no corpo todo, deixando-o agir durante a noite. O tratamento pode ser repetido em uma semana e, então, mensalmente após isso. Costuma ser um pouco irritante, e o paciente deve ser alertado sobre essa dificuldade.

3. Infecções por *Candida albicans*

Achados clínicos

Além de ser um invasor frequente nas assaduras, a *Candida albicans* também infecta a mucosa oral, onde se manifesta como manchas brancas espessas com base eritematosa ("sapinho"); os ângulos da boca, onde causa fissuras e exsudato branco (perlèche) e a região cuticular dos dedos, onde o espessamento da cutícula, eritema vermelho fosco e distorção do crescimento da placa ungueal sugerem o diagnóstico de paroníquia induzida por *Candida*. A dermatite causada por *Candida* é caracterizada por manchas eritematosas bem definidas, às vezes com áreas erodidas. Pústulas, vesículas ou pápulas podem aparecer como lesões satélites. Infecções semelhantes podem ser encontradas em outras áreas úmidas, como nas axilas e nas dobras do pescoço. Essa infecção é mais comum em crianças que foram recentemente tratadas com antibióticos.

Tratamento

Um creme tópico de imidazol é o fármaco de primeira escolha contra infecções causadas por *C. albicans*. Nas assaduras, o creme pode ser aplicado a cada 8-12 h. No caso de candidíase oral, deve-se aplicar suspensão de nistatina diretamente à mucosa, utilizando-se ou o dedo do pai ou da mãe ou um cotonete, já que ela não é absorvida e age topicamente. Na paroníquia induzida por *Candida*, o antifúngico é aplicado sobre a área, coberto com plástico para fins de oclusão, deixando-o agir durante a noite após certificar-se de que o plástico foi hermeticamente aplicado. A candidíase refratária responde a um regime curto de fluconazol oral.

INFECÇÕES VIRAIS DA PELE

1. Infecção por herpes simples

Achados clínicos

Grupos de vesículas doloridas ou erosões sobre uma base vermelha sugerem herpes simples. Testes rápidos de imunofluorescência para detecção do herpes-vírus simples (HSV) e vírus da varicela-zóster (VVZ) encontram-se disponíveis. Um esfregaço de Tzanck é obtido raspando-se a base de uma vesícula com uma lâmina nº 5, colocando os detritos em uma lâmina de vidro e corando as células epiteliais com corante de Wright. O esfregaço é positivo se houver visualização de células gigantes epidérmicas multinucleadas. Um esfregaço de Tzanck positivo indica infecção pelo herpes-vírus (HSV ou VVZ). Em lactentes e em crianças, as lesões produzidas pelo herpes simples tipo 1 geralmente aparecem na gengiva, nos lábios e na face. Haverá acometimento de um dedo (panarício herpético) se a criança chupar o polegar ou os dedos. As lesões de herpes simples tipo 2 aparecem nos genitais e na boca em adolescentes. A disseminação cutânea do herpes simples ocorre em pacientes com dermatite atópica (eczema herpético) e manifesta-se clinicamente como erosões muito sensíveis à palpação e em saca-bocado dentre as alterações eczematosas da pele.

Tratamento

O tratamento das infecções por HSV é discutido no Capítulo 38.

Drugge JM, Allen PJ: A nurse practitioner's guide to the management of herpes simples vírus-1 in children. Pediatr Nurs 2008;34:310 [PMID: 18814565].

2. Infecção por varicela-zóster

Achados clínicos

Um grupo de vesículas em um dermátomo, geralmente no tronco ou na face, sugere reativação da varicela-zóster. A varicela-zóster em crianças não é dolorosa e geralmente tem uma apresentação leve. Em pacientes com comprometimento da resistência de hospedeiro, o surgimento de uma borda eritematosa ao redor das vesículas é um bom sinal prognóstico. Por outro lado, bolhas grandes sem tendência de formação de crostas e de doença sistêmica implicam uma resposta insatisfatória do hospedeiro ao vírus. As lesões causadas pela varicela-zóster e pelo herpes simples sofrem o mesmo tipo de alterações: pápula, vesícula, pústula, crosta e cicatriz com leve depressão. As lesões da varicela primária aparecem em grupos e há, simultaneamente, muitos estágios diferentes de lesões (p. ex., pápulas), vesículas estranhamente dispostas sobre uma base eritematosa ("gota de orvalho" em pétala de rosa), erosões e crostas.

Tratamento

Pode-se usar anti-histamínicos para o prurido; banhos frios ou loções secantes, como calamina, são geralmente suficientes para o alívio dos sintomas. Em crianças imunodeprimidas, pode-se usar aciclovir intravenoso ou oral.

Weaver BA: Herpes-zoster overview: Natural history and incidence. J Am Osteopath Assoc 2009;109:S2 [PMID: 19553632].

3. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Achados clínicos

O tempo médio de início das lesões cutâneas após infecção por HIV adquirida no período perinatal é de quatro meses; após infecção adquirida via transfusão, é de 11 meses. Candidíase oral persistente e assadura recalcitrante causada por *Candida* são as características cutâneas mais frequentes na infecção por HIV em crianças. Ocorrem gengivoestomatite grave ou herpética recorrente, infecção por varicela-zóster e infecção por molusco contagioso. Piodermas estafilocócicos recorrentes, tinha da face e

onicomicose também são observados. A dermatite generalizada com características de seborreia (crosta láctea grave) é extremamente comum. Em geral, infecções cutâneas persistentes, recorrentes ou extensas devem levar à suspeita de infecção por HIV.

Tratamento

O tratamento de infecções pelo HIV é discutido no Capítulo 39.

Wananukul S et al.: Mucocutaneous findings in pediatric AIDS related to degree of immunosuppression. Pediatr Dermatol 2004;20:289 [PMID: 1286945].

TUMORES INDUZIDOS POR VÍRUS

1. Molusco contagioso

O molusco contagioso é um poxvírus que induz a proliferação da epiderme, formando uma pápula pálida. O molusco contagioso consiste em pápulas umbilicadas da cor da pele que aparecem em grupos em qualquer lugar do corpo. São comuns em lactentes e em pré-escolares, bem como em adolescentes sexualmente ativos.

Tratamento

O tratamento inclui imiquimode tópico, cantaridina tópica, cimetidina oral, crioterapia com nitrogênio líquido e curetagem. Se não tratadas, as lesões levam de meses a anos para curar.

2. Verrugas

As verrugas são pápulas da cor da pele com superfícies ásperas (verrucosas). São tumores intraepidérmicos causados por infecção com o papilomavírus humano (HPV). Existem mais de 100 tipos deste vírus de DNA, que fazem com que as células epidérmicas proliferem, resultando em crescimento verrucoso. Verrugas planas são mais lisas e menores que as verrugas comuns e geralmente são observadas na face. Alguns tipos de HPV estão associados a certos tipos de verrugas (p. ex., verrugas planas) ou a certas localizações (p. ex., verrugas genitais).

Tratamento

Nenhum tratamento para verrugas é ideal, e 30% delas desaparecem em seis meses, independentemente do tratamento escolhido. O nitrogênio líquido geralmente é usado para tratar as verrugas comuns. A lesão tratada deve permanecer branca durante 20 s. Tratamento agressivo com tempo de congelamento prolongado e pressão excessiva aplicada com um cotonete podem causar a formação de bolhas e de cicatrizes. O paciente deve ser acompanhado em intervalos de 2-3 semanas. Intervalos maiores entre os tratamentos resultam em eficácia reduzida. A administração de ácido salicílico tópico, imiquimode tópico e cimetidina oral também é uma opção. Verrugas plantares grandes em mosaico são tratadas de forma mais eficaz aplicando-se um emplastre de ácido salicílico 40%, cortado com uma tesoura para se adequar à lesão. O lado adesivo do emplastre é colocado sobre a lesão e preso adequadamente com fita adesiva. O emplastre e a fita devem ser colocados na segunda e removidos na sexta. Durante o fim de semana, o paciente deve imergir a pele em água morna por 30 minutos para amaciá-la. Depois, o tecido esbranquiçado e macerado deve ser aparado com pedra-pomes, tesoura para cutículas ou lixa de unha. Esse procedimento deve ser repetido todas as semanas e o paciente deve ser acompanhado a cada quatro semanas. A maioria das verrugas plantares resolve em 6-8 semanas quando tratadas dessa forma. O uso de *laser* de corante pulsado vascular é um tratamento adjuvante útil no caso de verrugas plantares.

Para verrugas planas, há relato de uma boa resposta ao gel de tretinoína 0,025% ou ao creme de imiquimode tópico (Aldara), aplicado uma vez ao dia durante 3-4 semanas.

A excisão cirúrgica, a eletrocirurgia e a cirurgia a *laser* com queimadura não específica devem ser evitadas; essas modalidades não têm taxas de cura maiores e resultam em formação de cicatrizes.

As verrugas venéreas (condilomas acuminados) (ver Capítulo 42) podem ser tratadas com imiquimode, resina de podófilo 25% em álcool ou podofilox (uma concentração menor de podofilina purificada), que é aplicada em casa. As lesões devem ser tingidas com podofilina no consultório médico e removidas com água após 4 h. Um novo tratamento pode ser necessário em 2-3 semanas. O podofilox é aplicado pelo paciente uma vez ao dia, de segunda à quinta, e o imiquimode é usado três vezes por semana em dias alternados. As lesões que não se encontram na mucosa vulvar, mas na pele adjacente, devem ser tratadas como verruga comum por meio de congelamento.

Nenhum tratamento de verrugas apresenta resultados imediatos e definitivos. Expectativas realistas devem ser estabelecidas e um acompanhamento adequado deve ser agendado.

Lio P: Warts, molluscum and things that go bump on the skin: A practical guide. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007;92:ep119 [PMID: 17644667].

INFESTAÇÕES POR INSETOS

1. Escabiose

Achados clínicos

Há suspeita de escabiose quando surgem trajetos lineares ao redor do punho, tornozelos, espaços entre os dedos, aréolas, pregas axilares anteriores, genitais ou face (em lactentes). Geralmente há escoriações, crostas cor de mel e pústulas decorrentes de infecção secundária. A identificação da fêmea do parasita ou de seus ovos e fezes é necessária para confirmar o diagnóstico. Raspe uma pápula ou um sulco que não foi coçado com uma lâmina nº 15 e examine microscopicamente em óleo de imersão para confirmar o diagnóstico. Em uma criança que se coça frequentemente, faça também a raspagem debaixo das unhas. Examine os pais para identificação de sulcos não coçados.

Tratamento

Permetrina 5% é atualmente o tratamento de escolha contra a escabiose. Deve ser aplicado em dose única antes de dormir. A necessidade de repetir o tratamento é rara.

2. Pediculoses (infestações por piolhos)

Achados clínicos

A presença de pápulas e pústulas com escoriação e história de coceira intensa à noite sugerem infestação pelo piolho do corpo humano. Este tipo de piolho pode ser encontrado nas costuras das roupas íntimas, mas não no corpo. No couro cabeludo, as lêndeas gelatinosas do piolho aderem fortemente aos fios de cabelo. O piolho pubiano pode ser encontrado nos pelos púbicos ou, então, máculas azuis-pretas podem ser encontradas espalhadas pela região pubiana (*maculae cerulea*). O piolho pubiano é geralmente encontrado nos cílios dos recém-nascidos.

Tratamento

O tratamento inicial contra os piolhos da cabeça normalmente é feito pelos pais com o uso de piretrina ou permetrina vendida sem receita médica. Se os piolhos da cabeça não forem erradicados após duas aplicações com um intervalo de sete dias entre esses produtos, o malation 0,5% é altamente eficaz. No entanto, é tóxico se ingerido, além de inflamável. Uma segunda aplicação 7-9 dias após o tratamento inicial pode ser necessária.

Diamantis AS, Morrell DS, Burkhart CN: Pediatric infestations. Pediatr Ann 2009;38:326 [PMID: 19588676].

3. Urticária papulosa

Achados clínicos

A urticária papulosa é caracterizada por grupos de pápulas eritematosas circundadas por um rubor urticário e distribuídas nos ombros, região superior dos braços e nádegas nos lactentes. Embora não seja uma infestação verdadeira, essas lesões indicam reações tardias de hipersensibilidade a picadas ou mordidas de insetos e podem ser reproduzidas por meio do teste de contato com o inseto responsável. Pulgas de cães e gatos são geralmente os responsáveis pelas lesões. Com menor frequência, são causadas por mosquitos, piolhos, sarna e ácaros de pássaros e de gramado. A sensibilidade é temporária, com duração de 4-6 meses. Normalmente, nenhum outro membro da família é afetado. Em geral, é difícil para os pais entenderem por que ninguém mais é afetado.

Tratamento

O tratamento lógico é remover o inseto causador do problema, embora, na maioria dos casos, seja muito difícil identificar a causa exata. Corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais controlam os sintomas.

Hernandez RG, Cohen BA: Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: A new approach to papulosa urticaria. Pediatrics 2006;118:e189 [PMID: 16751615].

DERMATITE (ECZEMA)

Os termos *dermatite* e *eczema* são atualmente usados de forma intercambiável em dermatologia, embora o termo *eczema* denote, de fato, uma dermatite exsudativa aguda. Todas as formas de dermatite, independentemente da causa, podem manifestar-se como edema agudo, eritema e extravasamento com formação de crostas, apenas eritema leve, ou liquenificação. A liquenificação é diagnosticada pelo espessamento da pele com uma superfície lustrosa e marcas profundas exageradas. É a resposta da pele à ação crônica de esfregar e coçar.

Embora as lesões das várias dermatoses sejam histologicamente não diferenciáveis, os clínicos dividiram o grupo de doenças chamado de dermatite em várias categorias com base nas causas conhecidas em alguns casos e nos diferentes histórias naturais em outros.

1. Dermatite atópica

Patogênese e achados clínicos

A dermatite atópica é uma afecção hereditária caracterizada por pele ressecada, presença de eczema e início antes dos 2 anos de idade. Muitos (mas não todos) pacientes passam por três fases clínicas. Na primeira — eczema infantil — a dermatite começa nas bochechas e no couro cabeludo e, com frequência, se manifesta como manchas ovais no tronco, posteriormente acometendo as superfícies extensoras das extremidades. Em geral, a idade de início é aos 2-3 meses e essa fase termina entre os 18 meses e os 2 anos de vida. Apenas um terço de todos os lactentes com eczema infantil progride para a fase 2 — eczema da infância ou flexura —, na qual ocorre acometimento predominantemente nas fossas antecubitais e poplíteas, pescoço, punhos e, às vezes, mãos ou pés. Essa fase dura dos 2 anos de idade até a adolescência. Somente um terço das crianças com eczema flexura característico progride para eczema da adolescência, que normalmente se manifesta por meio da continuação do eczema flexura crônico, junto com dermatite das mãos e/ou dos pés. A dermatite atópica é muito incomum após os 30 anos de idade.

A dermatite atópica resulta de uma interação entre os genes de susceptibilidade, ambiente do hospedeiro, defeitos na barreira cutânea, anomalias farmacológicas e resposta imune. O caso de alergênios alimentares e inalantes como causas específicas de dermatite atópica não tem forte embasamento. Existem novas evidências significativas de que o defeito primário na dermatite atópica é uma anomalia na formação da barreira cutânea devido a defeitos no gene que codifica a filagrina.

Alguns pacientes com dermatite atópica apresentam imunodeficiência com piodermas recorrentes, suscetibilidade incomum ao herpes-vírus simples, hiperimunoglobulinemia E, problemas na quimiotaxia dos neutrófilos e monócitos e comprometimento da função dos linfócitos T (ver Capítulo 31).

Um defeito na barreira epidérmica predispõe o paciente com dermatite atópica ao ressecamento e prurido na pele. A incapacidade de reter água no estrato córneo resulta em rápida evaporação da água, encolhimento do estrato córneo e rachaduras na barreira epidérmica. A pele, então, cria uma barreira ineficaz contra a entrada de vários irritantes. A dermatite atópica crônica normalmente apresenta infecção secundária por *S. aureus* ou *Streptococcus pyogenes*. Pacientes com dermatite atópica têm deficiência de peptídeos antimicrobianos em sua pele, que podem ser responsáveis pela suscetibilidade à infecção recorrente da pele.

Tratamento

A. Estágios agudos

A aplicação de compressas úmidas e corticosteroides tópicos de potência média é o tratamento de escolha para eczema atópico exsudativo agudo. O uso de compressas úmidas é descrito no início deste capítulo. Pode ocorrer superinfecção por *S. aureus,* e o uso de antibióticos sistêmicos adequados pode ser necessário. Se não houver a melhora esperada, culturas bacterianas devem ser obtidas para identificar a possibilidade de resistência ao tratamento-padrão.

B. Estágios crônicos

O tratamento tem por objetivo evitar agentes irritantes e repor água para a pele. Sabonetes ou xampus fortes não devem ser usados e o paciente deve evitar roupas de lã ou de qualquer tecido áspero. O banho deve ser reduzido para dois em dois ou três em três dias. É muito importante que a pele seja lubrificada duas vezes ao dia.

Cremes ou loções não perfumadas são bons lubrificantes. O petrolato puro é um lubrificante aceitável, mas algumas pessoas o acham muito gorduroso e no clima quente ele pode causar muita retenção de suor. O uso liberado de loção de Cetaphil quatro ou cinco vezes ao dia como substituto de sabonete também é satisfatório como meio de lubrificação. Um umidificador de ambiente geralmente é útil. Os corticosteroides tópicos devem ser limitados àqueles de potência média (ver Quadro 14-3). Não há razão para se utilizar corticosteroides de alta potência ou superpotentes na dermatite atópica. Na dermatite atópica com superinfecção, a administração de antibióticos sistêmicos pode ser necessária durante 10-14 dias.

Pomadas à base de tacrolimo e pimecrolimo são agentes imunossupressores tópicos eficazes na dermatite atópica. Devido a preocupações com o desenvolvimento de neoplasias malignas, o tacrolimo e o pimecrolimo devem ser reservados a crianças maiores de 2 anos de idade com dermatite atópica refratária aos esteroides tópicos de potência média. Há relatos de que não foi detectado alto risco de malignidade em indivíduos imunologicamente normais que fizeram uso desses produtos. As recomendações de uso provavelmente mudarão com o tempo. As falhas terapêuticas na dermatite atópica crônica são em sua maioria resultado da falta de adesão do paciente ao tratamento. Essa doença causa frustração, tanto para os pais como para as crianças. O retorno a uma vida normal para os pais e para as crianças é o principal objetivo do tratamento.

Cork MJ et al.: Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermato 2009;129:1892 [PMID: 19494826].

Nicol NH, Boguniewicz M: Successful strategies in atopic dermatitis management. Dermatol Nurs 2008 Oct;(Suppl 3) [PMID: 119102292].

2. Eczema numular

O eczema numular é caracterizado por várias lesões em formato de moeda simetricamente distribuídos, principalmente nas extremidades. Eles podem ser agudos, exsudativos e com crostas, ou secos e escamosos. O diagnóstico diferencial deve incluir *Tinha corporis*, impetigo e dermatite atópica.

Tratamento

As mesmas medidas aplicadas à dermatite atópica devem ser empregadas, embora talvez seja necessário o uso de esteroides tópicos mais potentes.

3. Dermatite de contato por irritante primário (dermatite de fralda)

A dermatite de contato é de dois tipos: de irritante primário e eczematosa alérgica. A dermatite de irritante primário desenvolve-se em poucas horas, atinge o pico de gravidade em 24 h e então desaparece. A dermatite de contato eczematosa alérgica (descrita na seção seguinte) apresenta início tardio de 18 h, tem seu pico em 48-72 h e geralmente dura até 2-3 semanas mesmo se a exposição ao antígeno responsável for interrompida.

A dermatite de fralda, a forma mais comum de dermatite de contato de irritante primário observada na clínica pediátrica, é causada por contato prolongado da pele com urina e fezes que contêm substâncias químicas irritantes, como ureia e enzimas intestinais.

Achados clínicos

O diagnóstico de dermatite de fralda se baseia no quadro de eritema e descamação da pele na região perínea e na história do contato prolongado com urina e fezes. Isso normalmente é observado no "bebê tranquilo" que dorme muitas horas durante a noite sem acordar. Em 80% dos casos de dermatite de fralda que duram mais de três dias, a área afetada está colonizada por *C. albicans* mesmo antes do aparecimento dos sinais clássicos da dermatite com margens definidas e de coloração vermelho-vivo com lesões satélites. A celulite perianal estreptocócica e a psoríase infantil devem ser incluídas no diagnóstico diferencial.

Tratamento

O tratamento consiste em trocar as fraldas frequentemente. A área só deve ser lavada após uma evacuação. A região deve ser lavada apenas com um pano e água morna. Como as fraldas de borracha e plásticas não permitem a evaporação do contactante e aumentam sua penetração na pele, elas devem ser evitadas, se possível. A secagem ao ar livre é útil. O tratamento de dermatite de fralda com curso de longa duração deve incluir a aplicação de nistatina ou de um creme de imidazol em cada troca de fralda.

Adam R: Skin care of the diaper area. Pediatr Dermatol 2008;25:427 [PMID: 18789081]

4. Dermatite alérgica de contato eczematosa (dermatite por hera venenosa)

Achados clínicos

Plantas como hera venenosa, sumagre venenoso e carvalho venenoso causam a maioria dos casos de dermatite alérgica de contato entre crianças. A dermatite alérgica de contato tem todas as características de hipersensibilidade tardia (mediada por linfócitos T). Diversas substâncias podem causar uma reação assim; sulfato

de níquel, dicromato de potássio e neomicina são as causas mais comuns. O níquel é encontrado, em determinado grau, em todos os metais. A alergia ao níquel geralmente é observada nas orelhas, sendo secundária ao uso de brincos, e próxima ao umbigo, devido aos botões de pressão em calças e fivelas de cintos. A verdadeira incidência da dermatite alérgica de contato nas crianças é desconhecida. As crianças geralmente apresentam dermatite aguda com formação de bolhas, extravasamento e formação de crostas. As bolhas são comumente lineares e de início agudo.

Tratamento

O tratamento da dermatite de contato em áreas localizadas é feito com corticosteroides tópicos potentes. No caso de acometimento generalizado grave, pode-se usar prednisona, 1-2 mg/kg/dia via oral durante 10-14 dias.

Lee PW, Elsaie ML, Jacob SE: Allergic contact dermatitis in children: Common allergens and treatment: A review. Curr Opin Pediatr 2009;21:491 [PMID: 19584724].

5. Dermatite seborreica

Achados clínicos

A dermatite seborreica é uma dermatite escamosa eritematosa acompanhada de produção exacerbada de sebo que ocorre em áreas ricas em glândulas sebáceas (face, couro cabeludo e períneo). Essa afecção comum ocorre predominantemente nos recém-nascidos e nos adolescentes, idades nas quais o estímulo hormonal de produção de sebo atinge o seu pico. Embora seja tentador especular que a produção excessiva de sebo cause a dermatite, a relação exata não está clara.

A dermatite seborreica do couro cabeludo nos lactentes é clinicamente semelhante à dermatite atópica, e a distinção pode ficar evidente somente após o acometimento de outras áreas. A psoríase também ocorre em áreas seborreicas em crianças mais velhas e deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Tratamento

A dermatite seborreica responde bem a corticosteroides tópicos de baixa potência.

Poindexter GB, Burkhart CN, Morrell DS: Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. Pediatr Ann 2009;38:333 [PMID: 19588677].

6. Caspa

Caspa é a descamação fisiológica ou seborreia leve na forma de escamas gordurosas do couro cabeludo. A causa é desconhecida. O tratamento é feito com xampus anticaspa.

7. Dermatite da pele seca (eczema asteatótico, xerose)

Crianças que vivem em climas áridos são suscetíveis ao ressecamento da pele, caracterizado por grandes escamas com rachaduras com bordas eritematosas. O estrato córneo depende da umidade ambiental para retenção de água; e com uma umidade abaixo de 30% o estrato córneo perde água, encolhe e racha. Essas rachaduras na barreira epidérmica permitem que substâncias irritantes entrem na pele, predispondo o paciente à dermatite.

Tratamento

O tratamento consiste em aumentar o teor de água na pele no ambiente externo imediato. Umidificadores domésticos são muito úteis nesse caso. Minimizar os banhos para de dois em dois ou três em três dias.

O uso frequente de sabonete prejudica a capacidade de retenção hídrica da pele e funciona como um álcali irritante; portanto, todos os sabonetes devem ser evitados. O uso frequente de emolientes (Cetaphil, Eucerin, Lubriderm) deve ser um componente importante do tratamento.

8. Ceratose pilosa

Pápulas foliculares contendo uma escama branca espessada caracterizam a ceratose pilosa. As lesões individuais são discretas e podem ser vermelhas. Elas são salientes nas superfícies extensoras das partes superiores dos braços e coxas e nas nádegas e bochechas. Em casos graves, as lesões podem ser generalizadas.

Tratamento

O tratamento é com ceratolíticos, como creme de ureia ou ácido láctico, seguido de hidratação da pele.

Hwang S, Schwartz RA: Keratosis pilaris: A common follicular hyperkeratosis. Cutis 2008;82:177 [PMID: 18856156].

9. Pitiríase alba

Áreas maculares brancas e escamosas com bordas indistintas são observadas sobre as superfícies extensoras das extremidades e nas bochechas em crianças com pitiríase alba. O bronzeamento exacerba essas lesões. A análise histológica mostra dermatite leve. Essas lesões podem ser confundidas com *Tinha versicolor*.

Tratamento

Corticosteroides tópicos de baixa potência podem reduzir qualquer componente inflamatório e podem acelerar o retorno da pigmentação normal.

In SI et al.: Clinical and histopathological characteristics of pityriasis alba. Clin Exp Dermatol 2009;34:591 [PMID: 19094127].

TUMORES CUTÂNEOS COMUNS

Se a pele se mover com o nódulo na palpação lateral, o tumor está localizado na derme; se a pele se mover sobre o nódulo, ele é subcutâneo. Setenta e cinco por cento dos nódulos em crianças são cistos epidermoides (60%) ou pilomatricomas (15%).

1. Cistos epidermoides

Achados clínicos

Os cistos epidermoides são o tipo mais comum de cisto cutâneo. Outros nomes para os cistos epidermoides são cistos epidérmicos, cistos de inclusão epidérmica e cistos "sebáceos". Esse último termo é equivocado, pois esses cistos não contêm nem sebo nem glândulas sebáceas. Os cistos epidermoides podem ocorrer em qualquer lugar, mas são mais comuns na face e no tronco superior. Em geral, surgem a partir do epitélio escamoso estratificado do infundíbulo folicular ou são revestidos deste. Clinicamente, os cistos epidermoides são nódulos dérmicos com um ponto central, representando o folículo associado ao cisto. Podem chegar a vários centímetros de diâmetro. Os cistos dermoides são áreas de sequestro da pele ao longo de linhas de fusão embrionária. Eles estão presentes ao nascimento e ocorrem mais frequentemente na parte lateral da sobrancelha.

Tratamento

Os cistos epidermoides podem romper, causando uma reação inflamatória de corpo estranho, ou podem infeccionar. As complicações infecciosas devem ser tratadas com antibióticos e drenagem. O tratamento de cistos dermoides, se desejado, é a excisão cirúrgica.

2. Pilomatricomas

São tumores benignos da matriz capilar. Mais comumente, são observados na face e no tronco superior. Eles são firmes e podem ser irregulares. Sua cor varia entre cor da pele e azul. A firmeza é secundária à calcificação do tumor.

Tratamento

O tratamento é por meio de excisão cirúrgica.

3. Granuloma anular

Círculos ou semicírculos violáceos de nódulos intradérmicos insensíveis à palpação observados sobre a região inferior das pernas e nos tornozelos, dorso das mãos e punhos e tronco, nessa ordem de frequência, sugerem granuloma anular. Histologicamente, a doença aparece como uma área central de morte tecidual (necrobiose) circundada por macrófagos e linfócitos.

Tratamento

Não é necessário nenhum tratamento. As lesões resolvem espontaneamente em 1-2 anos na maioria das crianças.

4. Granuloma piogênico

Essas lesões surgem 1-2 semanas após traumatismo na pele como uma pápula vermelho-escura com superfície ulcerada e com crosta que pode sangrar facilmente, mesmo no caso de traumatismo leve. Histologicamente, isso representa formação excessiva de novos vasos com ou sem inflamação (tecido de granulação). Deve ser considerado como uma resposta de cura anormal.

Quadro 14-8 Erupções papuloescamosas em crianças

Psoríase
Pitiríase rósea
Tinha corporis
Líquen plano
Pitiríase liquenoide (aguda ou crônica)
Dermatomiosite
Lúpus eritematoso
Pitiríase rubra *pilaris*
Sífilis secundária

Tratamento

Laser de corante pulsado para lesões muito pequenas ou curetagem seguida de eletrocauterização são os tratamentos de escolha.

5. Queloides

Queloides são cicatrizes de início tardio que continuam durante vários anos até progredirem para além das margens iniciais da ferida. A tendência de desenvolver queloides é hereditária. São geralmente encontrados na face, nos lóbulos auriculares, no pescoço, no peito e nas costas.

Tratamento

O tratamento inclui injeção intralesional com triancinolona acetonida, 20 mg/mL, ou excisão e injeção com corticosteroides. Para queloides maiores, a excisão seguida de radioterapia pós-operatória pode ser indicada.

Luba MC et al.: Common benign skin tumors. Am Fam Physician 2003;67:729 [PMID: 12613727].

Price HN, Zaenglein AL: Diagnosis and management of benign lumps and bumps in childhood. Curr Opin Pediatr 2007 Aug;19(4):420-424 [PMID: 17630606].

Viani Ga et al.: Postoperative strontium-90 brachytherapy in the prevention of keloids: results and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Apr 1;73(5):1510-1516 [PMID: 19101094].

ERUPÇÕES PAPULOESCAMOSAS

As erupções papuloescamosas (Quadro 14-8) compreendem pápulas ou placas com vários graus de descamação.

1. Pitiríase rósea

Patogênese e achados clínicos

Placas ovais de cor rosa a vermelha com escamas finas que tendem a alinhar-se com seu eixo longo paralelamente às linhas de tensão da pele (p. ex., "padrão de árvore natalina" nas costas) são lesões características da pitiríase rósea. Em 20-80% dos casos, a erupção generalizada é precedida em até 30 dias por uma placa solitária maior com descamação e com uma área central clara e margem escamosa (placa primária escapular). A placa primária escapular é clinicamente semelhante à impinge e pode ser

confundida com esta. Em indivíduos brancos, as lesões ocorrem principalmente no tronco; em negros, as lesões encontram-se principalmente nas extremidades e podem ser acentuadas nas áreas axilares e inguinais.

Essa doença é comum em crianças em idade escolar e em adolescentes e supostamente é viral em sua etiologia. O papel do herpes-vírus 7 na patogênese da pitiríase rósea é discutível. A afecção dura seis semanas e pode causar coceira.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é a sífilis secundária, e um teste VDRL deve ser feito se houver suspeita de sífilis, especialmente em pacientes de alto risco com acometimento das palmas das mãos ou solas dos pés. A linfadenopatia disseminada geralmente é observada na sífilis secundária.

Tratamento

A exposição à luz solar natural pode acelerar a resolução das lesões. Anti-histamínicos orais podem ser usados para a coceira. Geralmente não é necessário nenhum tratamento. Casos de pitiríase rósea com duração superior a 12 semanas devem ser encaminhados a um dermatologista para avaliação.

Chuch AA et al.: Interventions for pityriasis rosea. Cochrane Database Syst Rev 2007;(18):CD005068 [PMID: 17443568].

2. Psoríase

Patogênese e achados clínicos

A psoríase é caracterizada por pápulas eritematosas cobertas por escamas brancas e espessas. A psoríase em gota é uma forma comum em crianças, que geralmente se segue a um episódio de faringite estreptocócica durante 2-3 semanas. O início abrupto das pequenas pápulas (3-8 mm), observadas predominantemente no tronco e cobertas com escamas brancas e espessas, é característico da psoríase em gota. A psoríase crônica é marcada por placas espessas, grandes e escamosas (5-10 cm) nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e outros locais de traumatismo. São observadas depressões puntiformes na placa ungueal, bem como descoloração amarela da placa ungueal decorrente de onicólise. A psoríase ocorre frequentemente no couro cabeludo, cotovelos, joelhos, área periumbilical, orelhas, área sacral e genitais. Ela sempre deve ser incluída no diagnóstico diferencial de "dermatite" no couro cabeludo ou genitais das crianças.

A patogênese da psoríase é complexa e não está totalmente esclarecida. Possui inflamação imunomediada, é uma afecção familiar e genes de suscetibilidade à psoríase múltipla também foram identificados. Há *turnover* epidérmico elevado; a epiderme psoriática apresenta um tempo de *turnover* de 3-4 dias comparado a 28 dias na pele normal. Essas células epidérmicas de rápida proliferação produzem estrato córneo em excesso, dando origem a escamas espessas e opacas.

Diagnóstico diferencial

As erupções papuloescamosas que apresentam problemas de diagnóstico diferencial estão listadas no Quadro 14-8.

Quadro 14-9 Outras causas de queda capilar em crianças

Queda capilar com alterações no couro cabeludo
Atrofia:
Líquen plano
Lúpus eritematoso
Nódulos e tumores:
Nevo epidérmico
Nevo sebáceo
Espessamento:
Queimadura
Queda capilar com defeitos na haste (o cabelo não cresce o suficiente para ser cortado)
Monilétrix — faixas alternadas de áreas finas e grossas
Pelos anulados — faixas alternadas de pigmentação clara e escura
Pelos tortos — cabelos torcidos 180°, quebradiços
Tricorrexe invaginada (cabelo de bambu) — intussuscepção de um cabelo em outro
Tricorrexe nodosa — nódulos com cabelos fragmentados

Tratamento

Os corticosteroides tópicos são o tratamento inicial de escolha. A penetração dos esteroides tópicos através da barreira epidérmica aumentada na psoríase precisa ser tratada com preparações mais potentes, como pomada de fluocinonida 0,05% (Lidex) ou de clobetasol 0,05% (Temovate) duas vezes ao dia.

A segunda linha de tratamento é o uso de medicações tópicas com vitamina D3 como calcipotriol (Dovonex), ou a pomada mais recente, calcitriol (Vectical), aplicada duas vezes ao dia, ou a combinação de um esteroide tópico superpotente, duas vezes ao dia nos fins de semana, e de calcipotriol, duas vezes ao dia nos dias de semana durante oito semanas.

Retinoides tópicos como tazaroteno (0,1%, 0,5% creme, gel), podem ser usados em combinação com corticosteroides para ajudar a restabelecer a diferenciação epidérmica normal e o tempo de *turnover*. Entretanto, esses tratamentos podem ressecar a pele. Tratamento com antralina também é útil. A antralina é aplicada à pele por um período de curto contato (p. ex., 20 minutos uma vez ao dia) e então é removida com sabão neutro (p. ex., Dove). Um regime de tratamento de seis semanas é recomendado. Isso pode ser usado em combinação com corticosteroides tópicos.

O tratamento com alcatrão de carvão cru faz muita sujeira e mancha as roupas de cama. Os géis de alcatrão mais recentes (Esdtar, PsoriGel) e um produto de espuma (Scytera) causam menos manchas e são mais eficazes. Eles são aplicados duas vezes ao dia durante 6-8 semanas. Essas preparações são vendidas sem receita médica e normalmente não estão cobertas pelos planos de saúde.

A higiene do couro cabeludo com um xampu de alcatrão requer que se deixe o xampu agir por 5 minutos, removendo-o e então lavando com xampu comercial para remover as escamas. Talvez seja necessário usar o xampu diariamente até que a descamação diminua. Casos mais graves de psoríase são tratados com mais eficácia por um dermatologista. O tratamento com múltiplas medicações sistêmicas e com novos agentes biológicos (anticorpos, proteínas de fusão e citocinas recombinantes) é eficaz em casos mais graves e disseminados.

Benoit S, Hamm H: Childhood psoriasis. Clin Dermatol 2007 Nov-Dec;25(6):555-562 [PMID: 18021892].

Liu Y et al.: Psoriasis: Genetic associations and immune system changes. Genes Immunol 2007;8:1 [PMID: 17093502].

QUEDA DE CABELO (ALOPECIA)

A queda capilar em crianças (Quadro 14-9) causa muito estresse emocional nos pacientes e nos pais. É necessária uma queda de 60% do cabelo em uma única área até que a queda capilar seja detectada clinicamente. O exame deve iniciar com o couro cabeludo para determinar se inflamação, descamação ou alterações de infiltração estão presentes. Os cabelos devem ser examinados microscopicamente para identificação de quebra e defeitos estruturais e para verificar se os cabelos em crescimento ou remanescentes estão caindo. Colocar os cabelos removidos em um líquido (Permount) em uma lâmina para análise microscópica facilita o exame. As três doenças responsáveis pela maioria dos casos de queda capilar em crianças são: alopecia areata, *Tinha capitis* e arrancamento do cabelo.

Silverberg NB: Helping children cope with hair loss. Cutis 2006;78:333 [PMID: 17186792].

1. Alopecia areata

Achados clínicos

Queda total dos cabelos em uma área localizada é chamada de alopecia areata. Esta é a causa mais comum de queda capilar em crianças. Há suspeita de um mecanismo patogênico imunológico, uma vez que a infiltração intensa dos linfócitos precede a queda capilar. Em 95% das crianças com alopecia areata, o cabelo volta a crescer em 12 meses, embora 40% possam apresentar queda capilar novamente em 5-6 anos.

Uma forma rara e incomum de alopecia areata começa no occipício e se estende pelas margens capilares até o couro cabeludo frontal. Essa variedade, chamada de ofíase, geralmente resulta em perda capilar total (*alopecia totalis*). O prognóstico para o recrescimento do cabelo na ofíase é ruim.

Tratamento

O tratamento da alopecia areata é difícil. A administração de corticosteroides sistêmicos para suprimir a resposta inflamatória resulta em crescimento do cabelo, mas o cabelo pode cair novamente quando o fármaco for interrompido. Corticosteroides sistêmicos jamais devem ser usados por um período prolongado. Esteroides tópicos superpotentes, minoxidil (Rogaine) e antralina são opções de tratamento. Em crianças com *alopecia totalis*, o uso de uma peruca é útil na maioria das vezes.

Kos L, Conlon J: Na update on alopecia areata. Curr Opin Pediatr 2009 Aug;21(4):475-80 [PMID: 19502982].

Quadro 14-10 Reações medicamentosas comuns

Urticária	
	Barbitúricos
	Opioides
	Penicilinas
	Sulfonamidas
Erupção morbiliforme	
	Anticonvulsivantes
	Cefalosporinas
	Penicilinas
	Sulfonamidas
Erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	
	Anticonvulsivantes
	Fármacos anti-inflamatórios não esteroides
	Sulfonamidas
Síndrome de DRESS	
	Anticonvulsivantes
Fotodermatite	
	Psoralenos
	Sulfonamidas
	Tetraciclinas
	Tiazidas

DRESS, Erupções medicamentosas com febre, eosinofilia e sintomas sistêmicos.

2. Arrancamento dos cabelos

Achados clínicos

O arrancamento traumático dos cabelos faz com que as hastes capilares quebrem em diferentes pontos, com uma área mal definida de perda capilar, petéquias ao redor das aberturas foliculares e haste capilar enrugada no exame microscópico. Esse comportamento pode ser apenas um hábito, uma reação aguda ao estresse intenso — tricotilomania — ou sinal de outro transtorno psiquiátrico. Os pelos dos cílios e sobrancelhas podem ser arrancados, em vez do cabelo do couro cabeludo.

Tratamento

Se esse comportamento tiver uma longa história, uma avaliação psiquiátrica pode ser útil. Cortar ou passar óleo no cabelo para torná-lo escorregadiço auxilia na modificação desse comportamento.

Chamberlain SR et al.: Trichotillomania: neurobiology and treatment. Neurosci Biobehav Rev 2009 Jun;33(6):831-842 [PMID: 19428495].

ERITEMAS REACIONAIS

1. Eritema multiforme

Achados clínicos

O eritema multiforme inicia com pápulas que posteriormente desenvolvem um centro escuro e se tornam lesões com

descoloração central azulada ou bolhas, e as lesões — alvo características (lesões de íris), têm três círculos concêntricos de coloração variável. A lesão primária atinge as células endoteliais, com posterior destruição das células epidérmicas basais. O eritema multiforme às vezes é diagnosticado em pacientes com acometimento grave das mucosas, mas a síndrome de Stevens-Johnson é o diagnóstico mais comum quando ocorre acometimento grave da conjuntiva, da cavidade oral e da mucosa genital.

Há suspeitas de várias causas, especialmente da co-ocorrência do herpes-vírus simples; medicamentos, principalmente sulfonamidas e infecções por *Mycoplasma*. O eritema multiforme recorrente está geralmente associado à reativação do herpes vírus simples. Na forma leve, ocorre resolução espontânea em 10-14 dias, mas a síndrome de Stevens-Johnson pode durar 6-8 semanas.

Tratamento

O tratamento é sintomático em eritema multiforme sem nenhuma complicação. A remoção dos fármacos responsáveis é uma medida óbvia. Os anti-histamínicos orais, como hidroxizina, 2 mg/kg/dia via oral, são úteis. Compressas frias e curativos úmidos aliviam o prurido. Os esteroides não demonstraram ser eficazes. O tratamento crônico com aciclovir é eficaz na redução dos ataques em pacientes com eritema multiforme recorrente associado ao herpes.

Patel NN, Patel DN: Erythema multiforme syndrome. Am J Med 2009;122:623 [PMID: 19559161].

2. Erupções causadas por medicamentos

Os medicamentos podem produzir erupções cutâneas urticárias, morbiliformes, escarlatiniformes, pustulares, bolhosas ou fixas. A urticária pode aparecer minutos após a administração da medicação, mas a maioria das reações inicia 7-14 dias após a primeira administração do fármaco. Essas erupções podem ocorrer em pacientes que receberam esses fármacos por longos períodos, e as erupções continuam durante dias após a interrupção do fármaco. As erupções causadas por medicamentos com febre, eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de Dress) geralmente são observadas com a administração de anticonvulsivantes, mas podem ocorrer com outros fármacos. Os fármacos comumente implicados nas reações cutâneas estão listados no Quadro 14-10.

Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC: Drug-induced skin, nail and hair disorders. Drug Saf 2007;30:1011 [PMID: 17973540].

OUTROS DISTÚRBIOS CUTÂNEOS OBSERVADOS NA CLÍNICA PEDIÁTRICA

1. Estomatite aftosa

Erosões recorrentes na gengiva, nos lábios, na língua, no palato e na mucosa oral são geralmente confundidas com herpes simples. Um esfregaço da base de tal lesão corado com corante de Wright ajuda a descartar o herpes simples pela ausência de células gigantes epiteliais multinucleadas. Cultura para herpes simples também é útil no diagnóstico diferencial. A causa ainda é desconhecida, mas a citotoxicidade mediada por células T a vários antígenos virais foi sugerida.

Tratamento

Não existe nenhum tratamento específico para essa afecção. Enxaguar a boca com antiácidos líquidos fornece alívio na maioria dos pacientes. Corticosteroides tópicos em uma base de gel podem proporcionar um pouco de alívio. Em casos graves que interferem na alimentação, a prednisona, 1 mg/kg/dia via oral durante 3-5 dias, é o suficiente para evitar um episódio. A colchicina, 0,2-0,5 mg/dia, às vezes, reduz a frequência dos ataques.

Altenburg A, Zouboulis CC: Current concepts in the treatment of aphthous stomatitis. Skin Therapy Lett 2008;13:1 [PMID: 18839042].

2. Vitiligo

O vitiligo é caracterizado clinicamente pelo desenvolvimento de áreas de despigmentação. Estas, em geral, são simétricas e ocorrem principalmente nas superfícies extensoras. A despigmentação resulta da destruição de melanócitos. A razão para essa destruição é desconhecida, mas é provável que haja dano mediado imunologicamente, sendo, também, que o vitiligo às vezes ocorre em indivíduos com endocrinopatias autoimunes, deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) ou doença do enxerto *versus* hospedeiro.

Tratamento

O tratamento não é muito eficaz. Esteroides tópicos potentes, tacrolimo, ou ambos, durante quatro meses são o tratamento inicial. Calcipotriol tópico também vem sendo utilizado. Ondas de ultravioleta B de faixa estreita (UVB 311 nm) podem ser empregadas em casos graves.

Isenstein AL, Morrell DS, Burkhart CN: Vitiligo: Treatment approach in children. Pediatr Ann 2009;38:339 [PMID: 19588678].

15 Olho

Rebecca Sands Braverman, MD

A visão normal é um sentido que se desenvolve durante os primeiros 24 meses de vida e durante a infância. A oftalmologia pediátrica enfatiza a importância do diagnóstico e do tratamento precoces de doenças oculares, a fim de obter o melhor prognóstico possível. A doença ocular em crianças nem sempre se origina no sistema ocular, indicando doença sistêmica.

SINAIS E SINTOMAS INESPECÍFICOS COMUNS

Os sinais e sintomas inespecíficos geralmente ocorrem como queixa principal ou como elemento da história de uma criança com doença ocular. Cinco desses achados são descritos aqui, juntamente com um sexto — leucocoria —, que é menos comum, mas que frequentemente tem sérias implicações. Não hesite em procurar a ajuda de um oftalmologista pediátrico quando acreditar que o diagnóstico e o tratamento desses sinais e sintomas requerem uma vasta experiência clínica.

OLHO VERMELHO

Vermelhidão (congestão) da conjuntiva bulbar ou dos vasos mais profundos é uma queixa comum. Ela pode ser leve e localizada ou difusa e bilateral. As causas incluem corpos estranhos superficiais ou penetrantes, infecção, alergia e conjuntivite associada a doenças sistêmicas, como síndrome de Stevens-Johnson ou doença de Kawasaki. Agentes irritantes nocivos também causam congestão conjuntival. A hemorragia subconjuntival pode ser traumática ou espontânea ou pode estar associada à doença hematopoiética, a anomalias vasculares ou a processos inflamatórios. Raramente, um olho congesto decorre de um tumor intraocular ou orbital.

LACRIMEJAMENTO

O lacrimejamento em lactentes normalmente se deve a uma obstrução nasolacrimal, mas também pode estar associado a glaucoma congênito, no qual poderá ocorrer fotofobia e blefaroespasmo. Inflamação e doenças alérgicas e virais, ou irritação conjuntival e da córnea também podem causar lacrimejamento.

SECREÇÃO

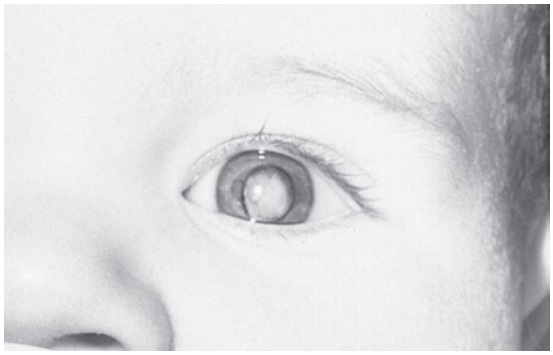
A secreção purulenta geralmente está associada à conjuntivite bacteriana. Em lactentes e em crianças pré-escolares e que apresentam obstrução nasolacrimal, pode aparecer uma secreção mucopurulenta com dacriocistite crônica de baixo grau. Há ocorrência de secreção aquosa em infecção viral, irite, corpos estranhos superficiais e obstrução nasolacrimal. A secreção mucoide pode indicar conjuntivite alérgica ou obstrução nasolacrimal. Uma secreção mucoide decorrente de uma alergia normalmente contém eosinófilos; uma secreção bacteriana purulenta contém leucócitos polimorfonucleares.

DOR E SENSAÇÃO DE CORPO ESTRANHO

Dor no olho ou ao seu redor pode ser causada por corpos estranhos, abrasões da córnea, lacerações, infecções agudas do globo ocular ou de seus anexos, irite e glaucoma de ângulo fechado. Erros de refração importantes, baixa capacidade de acomodação e doença sinusal podem se manifestar como cefaleias. A triquíase (cílios virados para dentro) e problemas com lentes de contato também causam desconforto ocular.

FOTOFOBIA

Aversão aguda à luz pode ocorrer em abrasões da córnea, presença de corpos estranhos e irite. Apertar um olho sob luz forte é um sinal comum de exotropia intermitente. A fotofobia está presente em lactentes com glaucoma, albinismo, aniridia e distrofias retinianas, como a acromatopsia. A fotofobia é comum após cirurgia ocular e após dilatação da pupila com agentes midriáticos e cicloplégicos. A fotofobia em indivíduos sem patologia ocular pode estar associada a enxaqueca, meningite e neurite óptica retrobulbar.



▲ **Figura 15-1** Leucocoria do olho esquerdo causada por membrana retrolental (vítreo primário hiperplásico persistente ou vasculatura fetal persistente).

LEUCOCORIA

Embora não seja um sinal ou uma queixa comum, a leucocoria (pupila branca) está associada a doenças graves e requer consulta imediata com um oftalmologista. As causas de leucocoria incluem retinoblastoma, retinopatia da prematuridade, membrana pupilar, catarata, opacidades vítreas, descolamento da retina, infecção por *Toxocara* e displasia retiniana (Figura 15-1).

ERROS DE REFRAÇÃO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

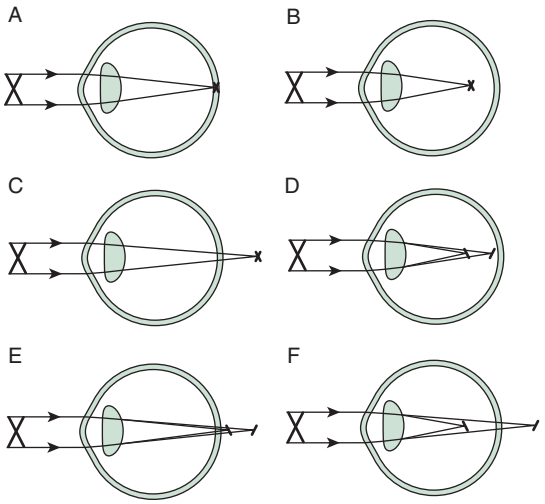
- Erros de refração importantes (miopia, hipermetropia, astigmatismo ou anisometropia) podem causar redução da acuidade visual, ambliopia e estrabismo.
- Os sinais e sintomas de erros de refração não corrigidos incluem visão turva, aperto dos olhos, cefaleias, cansaço em tarefas visuais e reprovação no teste de acuidade visual.

Patogênese

O erro de refração refere-se ao estado óptico do olho (Figura 15-2). O formato da córnea e, em menor grau, o formato do cristalino e o comprimento do olho influenciam o estado refracional ocular. As crianças com risco de erros de refração, que necessitam de correção com óculos de grau são aquelas nascidas prematuramente, com síndrome de Down, nascidas de pais com problemas de refração e aquelas com certas doenças sistêmicas, como síndrome de Stickler, de Marfan ou de Ehlers-Danlos.

Diagnóstico

Existem três erros de refração comuns: miopia, hipermetropia e astigmatismo. O estado refracional desigual entre ambos os olhos (anisometropia) pode causar ambliopia. O estado refracional



▲ **Figura 15-2** Diferentes estados refracionais do olho. **A:** Emetropia. Plano de imagem de raios luminosos paralelos incide sobre a retina. **B:** Miopia. O plano de imagem é focalizado antes da retina. **C:** Hipermetropia. O plano de imagem é focalizado depois da retina. **D:** Astigmatismo, do tipo míope. As imagens nos planos horizontal e vertical são focalizadas antes da retina. **E:** Astigmatismo, tipo hipermetrope. As imagens nos planos horizontal e vertical são focalizadas depois da retina. **F:** Astigmatismo, tipo misto. As imagens nos planos horizontal e vertical são focalizadas em qualquer lado da retina.

é determinado por um oculista por meio de um procedimento chamado de optometria. A determinação do estado refracional em uma criança na fase pré-verbal normalmente é um desafio. Se houver suspeita de problema importante de visão em uma criança pré-verbal, ela deverá ser encaminhada a um profissional especialmente treinado e familiarizado com o tratamento de crianças.

Tratamento

Nem todos os erros de refração necessitam ser corrigidos, mas erros graves podem causar ambliopia (visão reduzida com ou sem lesão orgânica). Os erros de refração em crianças são tratados mais comumente com óculos. Com menor frequência, são necessárias lentes de contato, geralmente para casos de erros de refração muito altos ou assimétricos ou para adolescentes que não querem usar óculos. A cirurgia refrativa a *laser* atualmente não é indicada para a correção de erros de refração na maioria das crianças.

MIOPIA (VISTA CURTA)

Para um indivíduo míope, os objetos próximos encontram-se focalizados, ao passo que aqueles mais distantes se tornam embaçados. Isso ocorre porque o plano de imagem é focalizado antes da retina. O início se dá geralmente em torno dos 8 anos de idade e pode progredir durante a adolescência e na idade adulta jovem.

Uma pessoa míope pode apertar o olho para produzir um efeito de orifício estenopeico, que melhora a visão à distância. Lentes divergentes melhoram a nitidez da visão à distância. Muitos estudos foram realizados na tentativa de reduzir ou interromper a progressão da miopia.

Colírios à base de atropina apresentam alguma eficácia, porém produzem muitos efeitos colaterais. Uma nova medicação, a pirenzepina, demonstrou ser promissora em estudos com animais. Estudos com humanos estão em desenvolvimento.

Siatkowski RM et al.; U.S. Pirenzepine Study Group: Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. J. AAPOS 2008;12(4):332-339 [PMID:18359651].

HIPERMETROPIA (VISÃO DE LONGE)

Afirmar que uma criança com hipermetropia possui visão para longe (não para perto) é um tanto capcioso, pois a criança consegue focalizar objetos próximos se a hipermetropia não for excessiva. Um alto grau de hipermetropia sem correção pode causar esotropia (desvio para dentro, ou "cruzamento", dos olhos) e ambliopia (ver as seções Ambliopia e Estrabismo, adiante). A maioria das crianças tem refração hipermetrópica, que começa a diminuir durante a fase de deambulação e não requer correção.

ASTIGMATISMO

Quando ou a córnea ou o cristalino não for perfeitamente esférico, a imagem não será focalizada com nitidez sobre um plano. Esquematicamente, haverá dois planos de foco. Ambos os planos podem ficar ou na frente ou atrás da retina, ou um dos planos pode ficar na frente da retina, e o outro, atrás dela. Esse estado refracional é descrito como astigmatismo. O astigmatismo excessivo não corrigido precocemente pode levar à redução da visão por ambliopia; no entanto, a correção da refração pode evitar que isso ocorra.

EXAME OCULAR

Uma história sugestiva de baixa visão ou mau alinhamento dos olhos, acuidade visual fora do nível esperado para uma determinada idade, mau posicionamento da pálpebra, reação ou formato anormal da pupila e presença de reflexo vermelho assimétrico/anormal requer encaminhamento a um oftalmologista.

As políticas referentes a exames oculares e testes de visão da AAP, da American Association for Pediatric Ophthalmology and Itrabismus (AAPOS) e da American Academy of Ophthalmology (AAO) podem ser acessadas pelo site http://aappolicy.aappublications.org/.

A identificação e o tratamento imediatos de problemas oculares podem evitar deficiência visual ao longo da vida. O exame ocular deve ser parte integrante de toda e qualquer consulta de puericultura.

É essencial examinar recém-nascidos com reflexo vermelho anormal causado por catarata ou tumores intraoculares, para detectar problemas de visão ou que possam comprometer sua vida. Ptose palpebral (pálpebra caída) com obstrução do eixo visual pode causar perda permanente da acuidade visual a partir da ambliopia de privação e/ou astigmatismo induzido, exigindo consulta urgente com um oftalmologista.

Do nascimento até os 3 anos de idade, o exame ocular deve incluir história de problemas oftalmológicos, avaliação da visão, exame das pálpebras e dos olhos, exame das pupilas, avaliação da motilidade ocular e verificação do reflexo vermelho.

O exame ocular de crianças maiores que 3 anos deve incluir história de problemas oftalmológicos, exame das pálpebras e dos olhos, exame das pupilas, avaliação da motilidade ocular e verificação do reflexo vermelho, além de teste de acuidade visual com os símbolos de Allen, Lea, Snellen, teste HOTV ou escala de Snellen. Deve-se procurar utilizar oftalmoscopia direta. O teste do estado de ambos os olhos pode ser realizado de diversas formas, incluindo o teste de acuidade estereoscópica com ponto E aleatório.

ANAMNESE

A avaliação inicia com a verificação da queixa principal e do histórico do problema atual. Os elementos da história incluem início da queixa, sua duração, se atinge apenas um olho ou ambos, tratamento realizado até o momento e sintomas sistêmicos associados. Se houver suspeita de alguma doença infecciosa, perguntar sobre possível contato com outras pessoas com sintomas semelhantes. Obtém-se a história oftalmológica, bem como a história perinatal e de desenvolvimento e qualquer história de alergia. A história familiar deve ser explorada, a fim de detectar doenças oculares que possam ser genéticas.

ACUIDADE VISUAL

O teste de acuidade visual é o mais importante teste de função visual isoladamente, e deve fazer parte de qualquer exame físico geral. A acuidade deve ser testada em cada olho individualmente usando um oclusor adesivo, para evitar que o paciente consiga espiar. O paciente deve usar óculos durante o teste de visão caso estes tenham sido prescritos no passado. Em crianças maiores que cooperam com o exame, o uso de um orifício estenopeico melhora a visão daquelas que não estejam usando os óculos prescritos.

Rastreio visual

O rastreio visual em pacientes pediátricos é um desafio, especialmente em crianças mais jovens e naquelas com atraso de desenvolvimento. A acurácia da triagem administrada a uma população em particular e os gastos em termos de tempo, equipamentos e pessoal necessários são alguns dos fatores que precisam ser levados em conta. O rastreio deve seguir as recomendações da AAP (htpp://www.aap.org). Os fatores de risco que devem ser avaliados, por interferirem no desenvolvimento normal da visão e que são ambliogênicos, incluem opacidades nos meios

transparentes, como cataratas, estrabismo e erros de refração que diferem entre um olho e o outro (anisometropia), ou que apresentam grande magnitude em ambos os olhos.

No recém-nascido adormecido, a presença de uma resposta blefaroespástica à luz forte é uma resposta adequada. Na sexta semana de vida, contato visual (olho no olho) com movimentos lentos que acompanham o examinador está em processo de estabelecimento e pode ser detectado. Em torno dos 3 meses de idade, o lactente deve demonstrar movimentos oculares fixadores e de acompanhamento para objetos a uma distância de ± 60-90 cm. Aos 6 meses, o interesse no movimento que ocorre na sala é a norma. A visão pode ser avaliada, a fim de detectar a presença ou ausência de comportamento de fixação e de acompanhamento, bem como se a visão é firme (não firme na presença de nistagmo) e mantida.

Na criança na fase verbal, o uso de ícones familiares permite um teste quantitativo. Os símbolos de Allen ou Lea com fotos familiares podem ser usados para avaliar crianças de 2-3 anos. Quando não for possível medir a acuidade visual ou avaliar o alinhamento no grupo em idade pré-escolar, o teste de esteropsia com pontos aleatórios (para percepção de profundidade) é eficaz na identificação de estrabismo manifesto e de ambliopia. Entretanto, esse teste pode não detectar alguns casos de ambliopia anisometrópica (erro de refração desigual entre os olhos) e de estrabismo de pequeno ângulo. Esse teste não foi projetado para detectar erros de refração.

Crianças de 4 anos geralmente aceitam "brincar" com a escala de Snellen (na qual a criança identifica a orientação da letra E, colocada em um dos quatro sentidos) ou o jogo com as letras HOTV (no qual essas 4 letras são mostradas individualmente a uma certa distância e relacionadas pela criança em uma prancha). Crianças alfabetizadas são avaliadas com a Tabela de Snellen. Os níveis normais de acuidade em crianças com desenvolvimento adequado são de aproximadamente 20/60 ou melhores em crianças menores que 2-3 anos, 20/40-20/30 em crianças de 3 anos, 20/30-20/25 em crianças de 4 anos e 20/20 em crianças alfabetizadas de 5-6 anos. Os critérios de encaminhamento para crianças de 3-5 anos incluem acuidade visual menor que 20/40 ou 10/20 em um dos olhos ou uma diferença de duas linhas entre os olhos. As crianças de 6 anos ou mais devem ser encaminhadas caso sua acuidade visual seja menor que 20/30 ou 20/15 em um dos olhos ou se uma diferença de duas linhas for percebida entre os olhos.

O examinador deve estar atento às duas situações nas quais o rastreio visual é dificultado pelo nistagmo. As crianças que necessitam executar torção da face ou do pescoço (na qual a cabeça é inclinada para a direita ou para a esquerda), a fim de reduzir o nistagmo, terão baixa acuidade visual quando avaliadas na ausência da postura compensatória da cabeça. Na presença de nistagmo latente, o teste de acuidade é um grande desafio (ver seção sobre Nistagmo mais adiante). O nistagmo surge ou piora quando um olho é tapado, comprometendo a visão central. Para minimizar o nistagmo, o oclusor deve ser segurado a uma distância de mais ou menos 30 cm na frente do olho que não está sendo testado. Testar ambos os olhos simultaneamente sem oclusão fornece uma medida melhor da acuidade visual do que quando um dos olhos é testado individualmente.

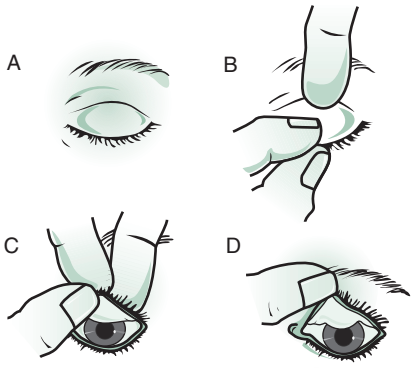
Métodos convencionais de rastreio visual em crianças de 3-5 anos que utilizam tabelas necessitam da cooperação da criança, bem como proficiência do avaliador na realização do teste. Outras modalidades de teste, como *photoscreening* e autorrefratores, vêm sendo empregadas em vários programas voluntários em escolas, creches e consultórios. O *photoscreening* não avalia diretamente a presença de ambliopia, mas os fatores ambliogênicos, que incluem estrabismo, opacidades nos meios transparentes, ptose palpebral e erros de refração. Os autorrefratores podem determinar se há erro de refração importante em um dos olhos ou se há diferença significativa entre os olhos. Alguns autorrefratores também conseguem detectar estrabismo e ptose palpebral. Se os resultados do teste sugerirem um fator ambliogênico, as crianças serão encaminhadas a um especialista para um exame ocular completo. Existem problemas com a sensibilidade e a especificidade dos instrumentos e acompanhamento insuficiente dos encaminhamentos feitos a oftalmologistas. O custo-benefício de várias modalidades de testes de rastreio visual ainda continua sendo investigado.

Tingley DH: Vision screening essentials: Screening today for eye disorders in the pediatric patient. Pediatr Rev 2007;28(2):54-61 [Review] [PMID: 17272521].

EXAME EXTERNO

O exame do segmento anterior do globo ocular e de seus anexos requer iluminação adequada e, normalmente, ampliação. Uma minilanterna fornece boa iluminação e deve ser usada na iluminação em linha reta e oblíqua. É necessário o uso de uma lâmpada de Wood ou de um filtro azul sobre a minilanterna para avaliação após aplicação de corante fluorescente. Pode ser necessário imobilizar a criança. Uma gota de anestésico tópico pode facilitar o exame.

Em casos de suspeita de corpo estranho, puxar a pálpebra inferior para baixo fornece uma excelente visualização do fundo de saco inferior (conjuntiva palpebral). A visualização do fundo de saco superior e da conjuntiva bulbar superior é possível fazendo o paciente olhar para baixo enquanto a pálpebra superior do globo é afastada e o examinador observa o recesso superior. É necessária uma iluminação com minilanterna. A pálpebra superior deve ser evertida para avaliação da conjuntiva tarsal superior (Figura 15-3).



▲ **Figura 15-3** Eversão da pálpebra superior. **A:** O paciente olha para baixo. **B:** Os dedos puxam a pálpebra para baixo e o dedo indicador ou um cotonete é colocado na borda tarsal superior. **C:** A pálpebra é puxada para cima sobre o dedo. **D:** A pálpebra é evertida.

Quando houver indicação para avaliação mais minuciosa da córnea, deve-se usar uma pequena quantidade de solução de fluoresceína no fundo de saco inferior. A luz azul tinge os defeitos de verde-amarelo. Padrões de coloração doença-específicos podem ser observados. Por exemplo, lesões de herpes simples do epitélio da córnea produzem um padrão dendrítico ou ramificado. Um corpo estranho alojado sob a pálpebra superior mostra uma ou mais linhas verticais de coloração na córnea devido ao movimento constante do corpo estranho em cima dela. O uso prolongado de lentes de contato produz um padrão de coloração central. Um padrão fino, difuso e pontilhado pode indicar ceratite viral ou toxicidade por medicação. Erosões pontilhadas do terço inferior da córnea podem ser observadas em blefarite estafilocócica ou ceratite de exposição secundária ao fechamento incompleto da pálpebra.

PUPILAS

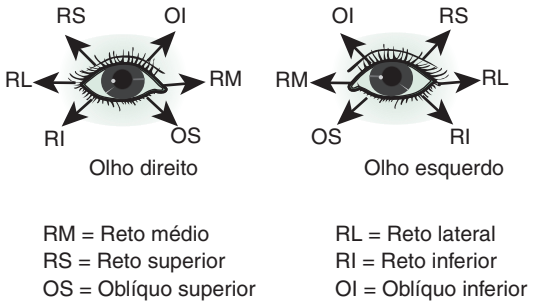
As pupilas das crianças devem ser examinadas para identificação de reação à luz, regularidade de seu formato e igualdade de tamanho, bem como para determinar a presença de defeito pupilar aferente. Esse defeito, que ocorre na doença de nervo óptico, é avaliado pelo teste de luz alternada (ver seção sobre Doenças do Nervo Óptico mais adiante). Pupilas irregulares estão associadas à irite, a trauma, a membranas pupilares e a defeitos estruturais, como coloboma da íris (ver seção sobre Coloboma da Íris mais adiante).

As pupilas variam de tamanho de acordo com as condições de iluminação e também conforme a idade. Em geral, os lactentes têm pupilas mióticas (contraídas). As crianças têm pupilas maiores que os lactentes ou os adultos, e os idosos têm pupilas mióticas.

A anisocoria — diferença de tamanho entre as duas pupilas — pode ser fisiológica se a diferença de tamanho for de até 1 mm, na claridade ou no escuro. A anisocoria ocorre em síndrome de Horner, paralisia do terceiro nervo, pupila tônica de Adie, irite e trauma. A medicação também pode alterar o tamanho da pupila ou sua reatividade. Por exemplo, o contato com substâncias semelhantes à atropina (alcaloides da beladona) causa dilatação das pupilas com pouca ou nenhuma reação pupilar. Anti-histamínicos sistêmicos e adesivos de escopolamina, dentre outros medicamentos, podem dilatar as pupilas e interferir na acomodação (focalização).

Quadro 15-1 Função e enervação de cada um dos músculos extraoculares

Músculo	Função	Enervação
Reto médio	Adutor	Oculomotor (terceiro nervo)
Reto lateral	Adutor	Abducente (sexto nervo)
Reto inferior	Depressor, adutor, extorsor	Oculomotor
Reto superior	Elevador, adutor, intorsor	Oculomotor
Oblíquo inferior	Elevador, abdutor, extorsor	Oculomotor
Oblíquo superior	Depressor, abdutor, intorsor	Troclear (quarto nervo)



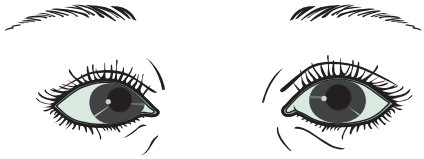
▲ **Figura 15-4** Posições cardinais do olhar e músculos testados nesses campos do olhar. A seta indica a posição na qual cada músculo é testado.

AVALIAÇÃO DE ALINHAMENTO E DE MOTILIDADE

Deve-se avaliar o alinhamento e a motilidade, porque a ambliopia está associada ao estrabismo — mau alinhamento dos eixos visuais dos olhos. Além do alinhamento, as rotações oculares devem ser avaliadas nas seis posições cardinais (Quadro 15-1; Figura 15-4). Um pequeno brinquedo é um alvo interessante para testar rotações oculares em lactentes; uma minilanterna funciona bem com crianças maiores.

O alinhamento pode ser avaliado de diversas maneiras. Em ordem crescente de precisão, estes métodos são observação, teste do reflexo luminoso na córnea e teste de cobertura. A observação inclui a emissão de uma opinião fundamentada sobre o alinhamento adequado dos olhos. A avaliação do reflexo luminoso na córnea (teste de Hirschberg) é realizada direcionando-se um raio de luz nos olhos do paciente, observando os reflexos em cada córnea e estimando se esses "reflexos" estão aparentemente posicionados de forma adequada. Se o reflexo luminoso é percebido na porção temporal da córnea, há suspeita de esotropia (Figura 15-5). A reflexão nasal da luz sugere exotropia (desvio para fora). A precisão desses testes aumenta com ângulos crescentes de mau alinhamento.

Outra forma de avaliar o alinhamento é o uso do teste de cobertura, no qual o paciente focaliza um alvo enquanto um olho fica coberto. Na presença de esotropia ou exotropia, o olho com desvio fará um movimento de correção para focalizar o alvo quando o olho anteriormente encarregado da fixação for coberto. O outro olho é testado de forma semelhante. Quando o oclusor é removido do olho que acabou de ser descoberto, um movimento de refixação daquele olho indica uma foria,



▲ **Figura 15-5** Deslocamento temporal do reflexo luminoso indicando esotropia (desvio para dentro) do olho direito. Deslocamento nasal do reflexo indica exotropia (desvio para fora) do olho esquerdo.



Olhos alinhados (mantidos em posição por fusão).



Posição do olho coberto na ortoforia (posição sem fusão). O olho direito coberto não se moveu.



Posição do olho coberto na esoforia (posição sem fusão). Com o oclusor, o olho direito apresenta desvio para dentro. Após remoção do oclusor, o olho direito retoma imediatamente sua posição alinhada.



Posição do olho coberto na exoforia (posição sem fusão). Com o oclusor, o olho direito apresenta desvio para fora. Após remoção do oclusor, o olho direito retoma imediatamente sua posição alinhada.

▲ **Figura 15-6** Teste de cobertura. Solicita-se ao paciente que focalize um alvo no nível dos olhos a uma distância de ±6 m. Observe que na presença de estrabismo constante (i.e., tropia, em vez de foria), o desvio persiste quando o oclusor é removido. (Reimpressa, com permissão, de Riordan-Eva P, Whitcher J: *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, 17th Ed. McGraw-Hill, 2008.)

ou desvio latente, se o alinhamento for restabelecido. Se o olho descoberto estabelecer uma fixação e ainda houver estrabismo, então aquele olho pode ser considerado como dominante, e o olho não preferido pode ser amblíope. Se o olho continuar apresentando desvio após a remoção do oclusor, nota-se a presença de uma tropia (Figura 15-6). Um olho com desvio que é cego ou que apresenta uma visão muito ruim não focaliza um alvo. Consequentemente, é possível que haja resultados espúrios no teste de cobertura, assim como no caso de desinteresse por parte do paciente, no caso de estrabismo de pequeno ângulo e no caso de inexperiência na utilização de testes de cobertura.

Teste do reflexo vermelho

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O oftalmoscópio é o instrumento necessário para avaliar o reflexo vermelho do olho.
- O exame simultâneo de ambas as pupilas é chamado de teste de Brückner.

Achados clínicos

O examinador deve visualizar uma luz vermelha arredondada em ambos os olhos. O reflexo vermelho de cada olho pode ser comparado simultaneamente quando o observador está a uma distância de aproximadamente 1,22 m do paciente. O maior diâmetro de luz é mostrado através do oftalmoscópio, e nenhuma correção (configuração zero) é inserida no oftalmoscópio a menos que seja para compensar o erro de refração não corrigido do examinador. Um quadro do reflexo vermelho está disponível na AAP.

Diagnóstico diferencial

O teste do reflexo vermelho (teste de Brückner) é útil na identificação de distúrbios como opacidades nos meios transparentes (p. ex., cataratas), erros de refração importantes, tumores, como retinoblastoma, e estrabismo.

Tratamento

Uma diferença na qualidade dos reflexos vermelhos entre os olhos indica um teste de Brückner positivo e requer encaminhamento a um oftalmologista.

American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists: Red reflex examination in neonates, infants, and children. Pediatrics 2008 Dec;122(6):1401-1404 [Review]. Erratum in: Pediatrics 2009;123(4):1254 [PMID: 19047263].

EXAME OFTALMOSCÓPICO

Um oftalmoscópio direto permite a visualização do fundo do olho. À medida que a pupila do paciente se contrai, fica mais difícil visualizar o fundo do olho. Embora se ensine que a dilatação da pupila pode precipitar um ataque de glaucoma de ângulo fechado em um adulto suscetível, as crianças muito raramente estão predispostas ao fechamento angular. Exceções incluem aquelas com deslocamento do cristalino, cirurgia prévia ou olho previamente comprometido pela membrana retrolental, como na retinopatia da prematuridade. Portanto, se não for possível visualizar o fundo do olho adequadamente devido a uma pupila miótica, o uso de um agente dilatador (p. ex., uma gota de fenilefrina 2,5% ou tropicamida 0,5% ou 1% em cada olho) deve proporcionar midríase (dilatação) adequada. Em lactentes, uma

gota de uma combinação de fenilefrina 1% com ciclopentolato (Cyclomydril) é mais segura. As estruturas a serem observadas durante a oftalmoscopia incluem disco óptico, vasos sanguíneos, reflexo macular e retina, bem como a transparência dos meios vítreos. Aumentando a quantidade de lente convexa digitada no aparelho, o ponto focal desloca-se da porção anterior da retina até o cristalino e finalmente até a córnea.

TRAUMA OCULAR

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Uma história cuidadosa dos eventos que levam a uma lesão ocular é crucial no diagnóstico e no tratamento de trauma ocular.
- O exame do olho traumatizado pode ser difícil em crianças devido à baixa cooperação e ao grande desconforto.
- Se for difícil determinar a extensão da lesão ocular ou se ela ameaçar a visão, será necessário encaminhar o paciente urgentemente a um oftalmologista.

CORPOS ESTRANHOS NOS OLHOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Um corpo estranho no olho/globo ocular ou nos anexos pode ser difícil de visualizar devido ao seu tamanho pequeno ou a sua localização.
- O médico deve sempre manter um alto índice de suspeita a respeito de um corpo estranho oculto ou intraocular caso a história sugerir isso. Nesses casos, deve-se considerar o encaminhamento a um oftalmologista.

Prevenção

Óculos de proteção ou óculos de grau podem ajudar a prevenir lesões oculares, e seu uso deve ser encorajado durante a participação em atividades que ofereçam risco de lesão ocular, como esmerilar metal ou martelar ou serrar madeira.

Achados clínicos

Corpos estranhos no globo ocular e na conjuntiva palpebral geralmente causam desconforto e olho vermelho. A história pode sugerir a origem do corpo estranho, como, por exemplo, estar perto de um esmeril ou a céu aberto em um dia com vento quando há uma repentina sensação de corpo estranho associada a lacrimejamento, vermelhidão e dor. Dor com piscamento sugere que o corpo estranho talvez esteja preso entre a pálpebra e o olho.

Ampliação sob uma lâmpada de fenda pode ser necessária para a avaliação. Corpos estranhos que se alojam na conjuntiva palpebral superior são mais facilmente visualizados ao everter a pálpebra sobre si mesma e remover o corpo estranho com um cotonete. A superfície da conjuntiva (conjuntiva palpebral) da pálpebra inferior não apresenta problemas de visualização. Após a simples remoção de um corpo estranho que supostamente não está contaminado, não há necessidade de nenhum outro tratamento caso não tenha ocorrido nenhuma abrasão na córnea.

Diagnóstico diferencial

Abrasão na córnea, úlcera na córnea, ruptura/laceração do globo ocular.

Complicações

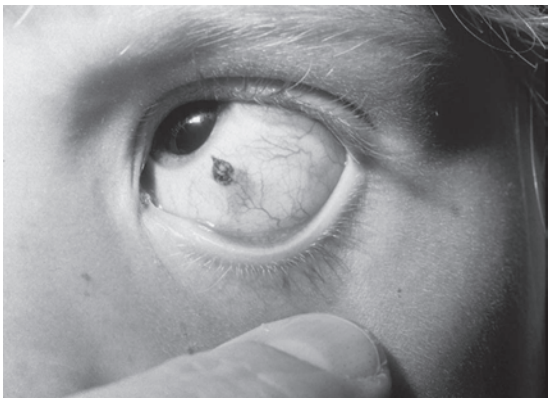
Dor, infecção e provável perda visual devido à formação de retrações cicatriciais.

Tratamento

Quando se percebe corpos estranhos na conjuntiva bulbar ou na córnea (Figura 15-7), a remoção é facilitada pelo uso de um anestésico tópico. Se o corpo estranho não estiver muito aderido, ele



A



B

▲ **Figura 15-7** **A:** Corpo estranho na córnea localizado na borda nasal. **B:** Corpo estranho subconjuntival de grafite.

pode ser removido com o uso de uma solução irrigadora (Dacriose ou soro fisiológico) ou com um cotonete após instilação de um anestésico tópico. Caso contrário, uma espátula ou agulha é usada para remover o corpo estranho. Isso deve ser feito sob aumento e iluminação adequados. Aplica-se, então, uma pomada antibiótica. Corpos estranhos ferrosos geralmente apresentam um anel de ferrugem, que pode ser removido com a visualização sob lâmpada de fenda em crianças que cooperam ou sob anestesia, se necessário.

Prognóstico

Normalmente excelente se o tratamento ocorrer logo após a lesão.

ABRASÃO DA CÓRNEA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Uma abrasão na córnea resulta em perda da camada mais superficial das células da córnea, causando dor ocular intensa, lacrimejamento e blefaroespasmo.
- Um evento incitativo em geral é identificado como a causa de uma abrasão na córnea.

Patogênese

As crianças em geral sofrem abrasões na córnea acidentalmente enquanto brincam com seus irmãos ou com animais de estimação ou durante a participação em esportes. Usuários de lentes de contato frequentemente desenvolvem abrasões na córnea em razão de lentes mal colocadas, por dormir sem retirar as lentes e pelo uso de lentes danificadas.

Prevenção

Cuidados apropriados com as lentes de contato e supervisão dos pais podem evitar atividades que levam à abrasão da córnea.

Achados clínicos

O sintoma de uma abrasão na córnea é dor ocular repentina e intensa, em geral, após um evento desencadeante, como enfiar o dedo acidentalmente no olho. Redução da visão secundária à dor e ao lacrimejamento são queixas comuns. Edema palpebral, lacrimejamento, congestão da conjuntiva e pouca cooperação durante o exame ocular devido à dor são sinais comuns de uma abrasão da córnea. Instila-se fluoresceína no olho e utiliza-se uma lâmpada com filtro azul de cobalto ou de Wood para iluminar o olho afetado. A área com abrasão será tingida de amarelo vivo.

Diagnóstico diferencial

Corpos estranhos no olho ou nos seus anexos, úlcera na córnea, laceração da córnea.

Complicações

Possível perda de visão decorrente de infecção na córnea e formação de restrições cicatriciais.

Tratamento

Pomada oftálmica, como a pomada de eritromicina, lubrifica a superfície da córnea, prevenindo infecções. O uso de oclusores no olho afetado em casos de abrasão extensa pode oferecer conforto, mas não é recomendado para abrasões da córnea causadas pelo uso de lentes de contato ou outras fontes potencialmente contaminadas. De acordo com relatos, abrasões extensas da córnea resultam em dor na sobrancelha ipsilateral. Se houver dor na sobrancelha, ela pode ser tratada com um agente ciclopégico tópico, como, por exemplo, ciclopentolato 1%. É necessário um acompanhamento diário até a cura completa da abrasão.

Prognóstico

Excelente se não ocorrerem infecção e formação de cicatrizes na córnea.

CORPOS ESTRANHOS INTRAOCULARES E LESÕES OCULARES PERFURANTES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Trauma grave pode resultar na penetração de corpos estranhos ou na retenção de corpos estranhos no olho, sendo considerado uma emergência oftalmológica.

Patogênese

Corpos estranhos intraoculares e lesões penetrantes ocorrem mais comumente quando se está próximo de projéteis de alta velocidade, como para-brisa quebrado durante um acidente com veículo automotor, esmerilação de metal sem o uso de óculos de proteção e fogos de artifício detonados de forma imprópria.

Prevenção

Utilização de protetores para os olhos durante atividades que causem risco de lesão ocular.

Achados clínicos

Há dor ocular repentina; pode haver perda de visão, bem como trauma em múltiplos órgãos.

Corpos estranhos intraoculares e lacerações da córnea e da esclera (rompimento do globo ocular) requerem encaminhamento urgente a um oftalmologista. O diagnóstico pode ser difícil se os sinais evidentes de perfuração da córnea (câmara anterior rasa com hifema, catarata traumática e pupila irregular) não estiverem presentes (Figura 15-8). Além disso, material radiotransparente, como vidro, não é visualizado em radiografias.



▲ **Figura 15-8** Laceração da córnea com pupila irregular e perda vítrea.

A TC pode ser útil na avaliação do trauma ocular, incluindo lesão óssea e ferimento por corpo estranho. A RM não fornece detalhes ósseos e deve ser evitada se houver suspeita de corpo estranho magnético.

Diagnóstico diferencial

Abrasão da córnea, corpo estranho superficial nos olhos ou nas pálpebras.

Complicações

Perda de visão, infecção intraocular, perda do olho.

Tratamento

Em casos de suspeita de corpo estranho intraocular ou perfuração do globo ocular, é melhor manter a criança em repouso, proteger suavemente o olho com um protetor de metal ou copo plástico recortado e manter a extensão do exame ao mínimo necessário, a fim de evitar extravasamento do conteúdo intraocular. Nessas circunstâncias, não se deve administrar nada via oral à criança caso haja a necessidade de exame ocular sob anestesia ou de reparo cirúrgico.

Prognóstico

Depende da extensão do trauma.

TRAUMA ORBITÁRIO CONTUSO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Trauma contuso à órbita e aos tecidos moles pode produzir o chamado olho roxo ou equimose (áreas hemorrágicas pretas ou arroxeadas) das pálpebras.

Patogênese

Traumas orbitários causados por soco, colisão com outro jogador durante atividades esportivas e quedas são etiologias comuns de lesões orbitárias contusas. A síndrome compartimental da órbita, que pode resultar de trauma orbitário grave, é causada por hemorragia no interior da órbita ou edema orbitário grave (ou ambos) e pode levar à perda visual permanente.

Prevenção

Proteção dos olhos durante atividades esportivas e supervisão adequada das crianças em seus domicílios e na escola.

Achados clínicos

Trauma contuso na órbita pode resultar em fraturas orbitárias. O assoalho da órbita é um local comum para uma fratura (chamada de fratura por explosão). Uma fratura específica que ocorre principalmente em crianças após trauma orbitário contuso é chamada de fratura por explosão *white-eyed* (como olho branco) Ela resulta de uma fratura de órbita em galho verde com aprisionamento dos músculos extraoculares. É chamada de *white-eyed* porque a lesão no tecido mole orbitário externo pode parecer mínima, mas o paciente sente dor intensa durante o movimento ocular, náusea, vômito e restrição dos movimentos oculares.

Deve-se suspeitar de fratura por explosão em paciente com sintomas de visão dupla, dor na movimentação dos olhos e restrição dos movimentos dos músculos oculares após trauma orbital contuso. As imagens tomográficas de uma fratura do assoalho da órbita geralmente revelam herniação de gordura orbitária ou do músculo reto inferior para dentro do seio maxilar. A avaliação da motilidade ocular, da integridade do globo ocular e da pressão intraocular determinará a extensão da lesão orbitária contusa. Pode ser necessária uma consulta ao oftalmologista para determinar a extensão total das lesões do paciente.

A síndrome de compartimento da órbita é uma emergência que requer tratamento imediato. Os pacientes apresentam edema importante ou equimose palpebral (dificultando a abertura das pálpebras), proptose e, possivelmente, neuropatia óptica traumática aguda com consequente redução na visão ou defeito papilar aferente. Os exames de neuroimagem podem revelar hemorragia retrobulbar e proptose.

A neuroimagem de uma fratura do assoalho orbitário em galho verde geralmente revela distorção do músculo extraocular aprisionado em uma pequena fratura orbitária.

Diagnóstico diferencial

Fratura orbitária com ou sem aprisionamento muscular, ruptura do globo ocular, síndrome compartimental da órbita, neuropatia óptica isquêmica ou traumática.

Tratamento

A síndrome de compartimento da órbita requer cantotomia lateral da pálpebra urgente e cantólise, a fim de descomprimir a órbita. Não deve haver demora no atendimento para se obter imagens da órbita, pois o tratamento imediato pode evitar perda visual permanente.

Pacientes com sinais clínicos de aprisionamento muscular necessitam de reparo cirúrgico urgente para ajudar a prevenir lesão isquêmica permanente no músculo extraocular acometido. Grandes fraturas podem precisar de reparo para evitar enoftalmo — aspecto de afundamento do globo para dentro da órbita. Esse reparo pode ser realizado de forma não emergencial.

Compressas frias ou bolsas de gelo por períodos curtos (10 minutos por vez) são recomendadas em crianças maiores nas primeiras 24 h após a lesão, a fim de reduzir hemorragia e edema.

Prognóstico

O prognóstico depende da gravidade do trauma contuso, das lesões oculares associadas e da extensão das fraturas orbitárias.

Tse R et al.: The white-eyed medial blowout fracture. Plast Reconstr Surg 2007;119:277 [PMID: 17255684].

LACERAÇÕES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O exame das pálpebras revela a extensão e a gravidade da laceração traumática.
- Lacerações do terço nasal da pálpebra e que acometem a margem da pálpebra apresentam risco de lesão ao sistema lacrimal e subsequente lacrimejamento crônico.

Patogênese

As lacerações das pálpebras e do sistema lacrimal geralmente resultam de mordidas de cães, acidentes de carro, quedas e brigas.

Prevenção

Supervisão das crianças no domicílio e na escola.

Achados clínicos

As lacerações de pálpebra podem ser de espessura parcial ou total em termos de profundidade, dependendo da extensão da lesão. Corpos estranhos, como vidro ou cascalho, podem estar presentes, dependendo do mecanismo de lesão.

Diagnóstico diferencial

As lacerações nas pálpebras podem ou não acometer o sistema do ducto nasolacrimal ou a margem palpebral. A lesão do globo ocular também pode estar associada a lacerações palpebrais.

Complicações

O reparo cirúrgico inadequado das lacerações da margem palpebral pode causar mau posicionamento palpebral, o que leva à irritação ocular superficial crônica e à possível formação de cicatrizes na córnea.



▲ **Figura 15-9** Laceração na pálpebra inferior direita e no canalículo.

Tratamento

Exceto nos casos de lacerações superficiais distantes do globo ocular, o reparo em crianças é feito de maneira mais adequada na sala de cirurgia sob anestesia geral. Deve-se dar especial atenção a lacerações na margem palpebral, à perda tecidual importante, a lacerações de espessura total, a lacerações que possam afetar o músculo elevador da pálpebra superior e àquelas que possam acometer o canalículo (Figura 15-9). O reparo dessas lesões é feito de maneira mais adequada por um oftalmologista, podendo necessitar de intubação das vias nasolacrimais com tubos de silicone.

Prognóstico

Depende da gravidade da lesão, da perda tecidual e da adequação do reparo cirúrgico.

QUEIMADURAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Queimaduras térmicas ou químicas graves podem resultar em perda visual permanente, ectrópio ou entrópio da pálpebra e formação de cicatrizes na conjuntiva e no fundo de saco.

Patogênese

Queimaduras químicas com agentes ácidos fortes e alcalinos podem causar cegueira e constituem uma emergência oftalmológica. Exemplos incluem queimaduras causadas pela explosão de pilhas/baterias e derramamento de limpador de ralo e de alvejante. Queimaduras nas pálpebras podem ocorrer em crianças na fase de deambulação por meio do contato com um cigarro aceso. A córnea geralmente é afetada. O *babyliss* ou a prancha de alisamento (chapinha) pode causar queimaduras semelhantes. As queimaduras da conjuntiva e da córnea podem ser térmicas, por radiação ou químicas. A energia radiante causa ceratite por radiação ultravioleta. Exemplos típicos são a queimadura por solda elétrica

e as queimaduras associadas à prática de esquiar sem óculos de proteção sob luz solar forte.

Prevenção

Uso de proteção nos olhos durante atividades que ofereçam risco em potencial de exposição a produtos químicos perigosos, energia radiante ou na presença de condições que possam levar a explosões.

Achados clínicos

Queimaduras térmicas superficiais causam dor, lacrimejamento e congestão dos olhos. Defeitos epiteliais na córnea podem ser diagnosticados por meio do uso de fluoresceína, que tinge as áreas da córnea em que o epitélio está ausente. O padrão de coloração da fluoresceína revela uma aparência uniformemente pontilhada do epitélio da córnea na ceratite por radiação ultravioleta.

Diagnóstico diferencial

Abrasão da córnea, irite.

Complicações

Uma lesão importante na córnea, especialmente se associada a uma queimadura por agentes alcalinos, pode resultar em formação de cicatrizes e perda de visão. A formação de cicatrizes nas pálpebras pode levar à exposição crônica, a olho seco, à irritação e a entrópio ou ectrópio.

Tratamento

Agentes alcalinos costumam penetrar mais profundamente que os ácidos no tecido ocular, resultando, em geral, em lesões graves. Dano aos vasos da conjuntiva deixa o olho com uma aparência esbranquiçada, resultando em isquemia ocular. O tratamento imediato consiste em irrigação abundante e remoção dos precipitados logo que possível após a lesão. A estabilização inicial da lesão é feita com antibióticos tópicos e com tampões sobre o olho afetado. Um agente cicloplégico, como ciclopentolato 1%, pode ser adicionado se houver acometimento da córnea, a fim de reduzir a dor decorrente do espasmo ciliar e da irite, que podem acompanhar a lesão. O paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista após os primeiros socorros.

Prognóstico

Depende da gravidade da lesão.

HIFEMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O exame com lâmpada de fenda ou até mesmo com uma minilanterna pode revelar uma camada de sangue na câmara anterior. Outras lesões do globo ocular e da órbita podem estar presentes.
- O hifema pode ser microscópico ou preencher completamente a câmara anterior (Figura 15-10).



▲ **Figura 15-10** Hifema preenchendo aproximadamente 20% da câmara anterior.

Patogênese

Trauma contuso do globo ocular pode causar hifema ou sangramento na câmara anterior a partir do rompimento de um vaso localizado próximo à raiz da íris ou no ângulo da câmara anterior.

Prevenção

Uso de proteção para os olhos e supervisão adequada no domicílio e na escola.

Achados clínicos

O trauma contuso suficientemente forte a ponto de causar hifema pode estar associado a uma lesão ocular adicional, incluindo irite, subluxação do cristalino, edema retiniano ou descolamento da retina e glaucoma. Em pacientes com anemia falciforme ou traço falciforme, até mesmo aumentos moderados na pressão intraocular podem levar rapidamente à atrofia óptica e à perda visual permanente. Portanto, todos os afro-americanos cujo *status* falciforme seja desconhecido devem ser testados caso haja constatação de hifema. Esses pacientes necessitam de acompanhamento complementar no diagnóstico e no tratamento do hifema.

Diagnóstico diferencial

As causas não traumáticas do hifema incluem xantogranuloma juvenil e discrasias sanguíneas. O hifema é raramente percebido no recém-nascido após um nascimento complicado.

Complicações

Aumento da pressão intraocular, glaucoma, coloração permanente da córnea e perda da visão.

Tratamento

Colocar um protetor sobre o olho, elevar a cabeça e providenciar encaminhamento a um oftalmologista.

Prognóstico

O prognóstico será pior se a pressão intraocular estiver alta, se o paciente tiver doença falciforme ou se houver outras lesões oculares.

Salvin JH: Systematic approach to pediatic ocular trauma. Curr Opin Ophthalmol 2007;18(5):366-372 [PMID: 17700228].

TRAUMATISMO CRANIANO POR ABUSO E TRAUMATISMO NÃO ACIDENTAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Traumatismo craniano por abuso, comumente conhecido como síndrome do bebê sacudido, é uma forma de traumatismo não acidental caracterizado por um conjunto de achados no exame clínico, como traumatismo cranioencefálico, hemorragia retiniana e fraturas de ossos longos e de costelas.
- A história que leva ao diagnóstico da síndrome do bebê sacudido geralmente é vaga e pouco relacionada à extensão da lesão.

Patogênese

O mecanismo de lesão tardia é tido como uma sacudida para frente e para trás de crianças jovens, resultando em lesões cerebrais e oculares. Acredita-se atualmente que as lesões também possam resultar da sacudida e/ou da contusão. Lesões adicionais podem decorrer de lesões medulares e hipoxia.

Achados clínicos

As vítimas normalmente apresentam acometimento de múltiplos órgãos, que incluem, mas não se restringem a traumatismo cranioencefálico, fraturas ósseas e hemorragia retiniana. A apresentação pode variar de irritabilidade à êmese, alteração do estado mental ou parada cardiorrespiratória.

Os exames de neuroimagem do cérebro, bem como exame dos ossos, são usados para diagnosticar a síndrome do bebê sacudido. A consulta com um oftalmologista e a dilatação das pupilas são necessárias para documentar hemorragias retinianas. As hemorragias podem ser unilaterais ou bilaterais e estar localizadas no polo posterior ou na periferia. Embora as hemorragias retinianas tenham resolução quase sempre rápida, aquelas que afetam o vítreo não têm. Se houver coágulo sanguíneo sobre a mácula, poderá ocorrer ambliopia de privação com necessidade de cirurgia intraocular por um especialista em retina. Outros achados oculares associados a traumatismo não acidental incluem equimose palpebral, hemorragia subconjuntival, hifema, pregas retinianas, retinosquise e edema do nervo óptico. Também pode ocorrer esotropia de início agudo.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da síndrome do bebê sacudido obviamente possui ramificações legais e está sujeito a debate na literatura. O diagnóstico diferencial inclui, mas não se restringe a hemorragias retinianas secundárias a quedas, convulsões, compressão torácica durante reanimação cardiorrespiratória, discrasias sanguíneas e síndrome de Terson, entre outros. Um esforço de equipe entre o médico de atendimento primário, neurocirurgião, ortopedista, oftalmologista e assistente social geralmente é necessário para determinar a verdadeira causa das lesões do paciente.

Complicações

A gravidade das lesões determina o desfecho a longo prazo. Hemorragias retinianas intensamente difusas, neuropatia óptica traumática associada e lesão cortical afetam negativamente a possibilidade de uma visão normal.

Tratamento

É necessário o tratamento de quaisquer lesões sistêmicas. O curso de tratamento mais frequente para resolução das hemorragias retinianas é a observação por parte de um oftalmologista. Hemorragias vítreas ou pré-retinianas importantes que não se resolvem depois de várias semanas podem necessitar de tratamento cirúrgico por um especialista em retina.

Prognóstico

Depende da gravidade das lesões oculares e cerebrais.

Christian CW, Block R; Committee on Child Abuse and Neglect; American Academy of Pediatrics: Abusive head trauma in infants and children. Pediatrics 2009;123(5):1409-1411 [PMID: 19403508].

Levin AV: Retinal hemorrhages: Advances in understanding. Pediatr Clin North Am 2009;56(2):333-344 [PMID: 19358919].

PREVENÇÃO DE LESÕES OCULARES

Espingardas de ar comprimido, bolas de *paintball* e fogos de artifício são responsáveis por muitas das lesões oculares graves em crianças. Lesões decorrentes do golfe podem ser muito graves. Cordas de *bungee-jumping* foram associadas a vários tipos de trauma ocular grave, incluindo abrasão da córnea, laceração da íris, hifema, hemorragia vítrea, descolamento da retina e cegueira. O uso desses itens e as atividades relacionadas devem ser evitados ou supervisionados de perto. Óculos de proteção devem ser usados em laboratórios e em aulas de técnicas industriais e durante a operação de limpadores de neve, cortadores de grama elétricos e ferramentas elétricas ou durante o uso de martelos e pregos.

Lesões oculares decorrentes de atividades esportivas podem ser evitadas pelo uso de protetores oculares. Óculos para a prática de esportes e viseiras plásticas de policarbonato evitam lesões em jogos que utilizem projéteis rápidos como bolas de tênis ou raquetes ou nos quais os competidores possam mover os cotovelos de um lado para o outro ou cutucar os olhos.

Deve-se recomendar que indivíduos cegos de um olho sempre usem óculos de grau de policarbonato e óculos de proteção em todos os esportes. Atividades de alto risco, como boxe e artes marciais, devem ser evitadas por crianças cegas de um olho.

Heimmel MR, Murphy MA: Ocular injuries in basketball and baseball: What are the risks and how can we prevent them? Curr Sports Med Rep 2008;7(5):284-288 [PMID: 18772689].

Matter KC, Sinclair SA, Xiang H: Use of protective eyewear in U.S. children: Results from the National Health Interview Survey. Ophthalmic Epidemiol 2007;14(1):37-43 [PMID: 17365816].

DISTÚRBIOS DAS ESTRUTURAS OCULARES

DOENÇAS DAS PÁLPEBRAS

As pálpebras podem ser afetadas por várias doenças dermatológicas e infecciosas.

Blefarite

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Blefarite é a inflamação da margem palpebral caracterizada por detritos encobertos por uma crosta na base dos cílios, eritema das margens palpebrais e irritação ocular.

Prognóstico

A blefarite é causada por inflamação da margem palpebral, obstrução da glândula de Meibom, hipercrescimento bacteriano e desequilíbrio do filme lacrimal.

Prevenção

A higiene das pálpebras é essencial para evitar ou controlar a blefarite. A limpeza das pálpebras com água ajuda a diminuir a carga bacteriana nas margens palpebrais e cílios, ao passo que compressas mornas ajudam a soltar as secreções das glândulas de Meibom.

Achados clínicos

Os pacientes podem apresentar sintomas de olho seco, margens palpebrais vermelhas e irritadas, conjuntivite e redução da visão devido a erosões ou vascularização na córnea. Quando a blefarite é acompanhada de congestão conjuntival, há a chamada blefaroconjuntivite. Os estafilococos são a causa bacteriana mais comum.

Diagnóstico diferencial

Calázio, hordéolo e blefarite causada por rosácea.

Complicações

Formação de cicatrizes permanentes na córnea e nas margens palpebrais em casos graves.

Tratamento

O tratamento inclui lavagem das pálpebras, várias vezes por semana, com xampu de bebê que não provoque ardência nos olhos, compressas mornas sobre as pálpebras e aplicação de pomada antibiótica tópica, como eritromicina ou bacitracina, na hora de deitar.

Prognóstico

Geralmente bom.

Calázio

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Calázio é a inflamação das glândulas de Meibom, que pode produzir um nódulo sensível à palpação no tarso da pálpebra superior ou da inferior.
- O calázio costuma ser recorrente, se a higiene das pálpebras não for boa.

Patogênese

Obstrução das glândulas de Meibom das margens palpebrais com consequente inflamação, fibrose e formação de granuloma.

Prevenção

Ver seção anterior sobre Blefarite.

Achados clínicos

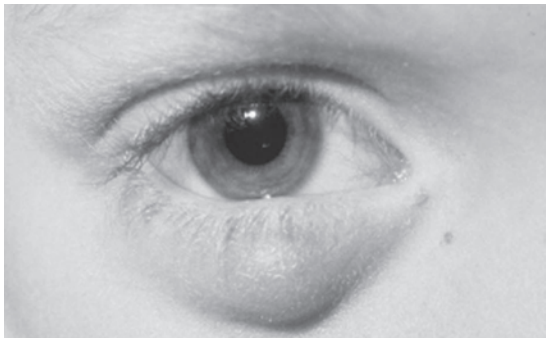
Nódulo palpebral de tamanho variável e eritema localizado da conjuntiva palpebral correspondente, que pode estar associado a lipogranuloma amarelo (Figura 15-11).

Diagnóstico diferencial

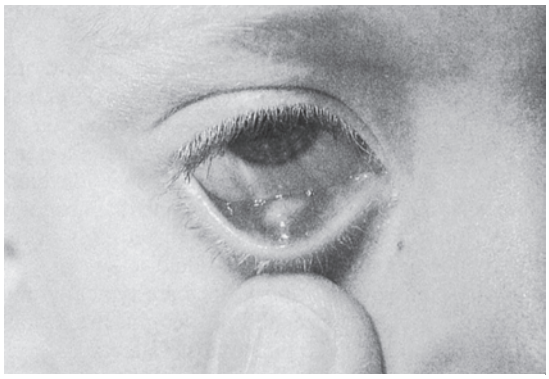
Hordéolo, blefarite.

Tratamento

Ver seção anterior sobre Blefarite. Óleo de linhaça via oral também pode reduzir o risco de recorrência do calázio. Se uma incisão e uma curetagem forem necessárias devido à lentidão na resolução da lesão, a criança deverá ser submetida à anestesia geral. A solução oftalmológica tópica de azitromicina 1% também pode ajudar a reduzir as taxas de recorrência do calázio, porém isso ainda está sendo investigado.



A



B

▲ **Figura 15-11** Calázio. **A:** Pálpebra inferior direita, visualização externa. **B:** Superfície conjuntival da pálpebra inferior direita.

Prognóstico

Geralmente bom.

DOENÇA PALPEBRAL VIRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções virais das pálpebras podem resultar em vesículas ou pápulas palpebrais.

Patogênese

O herpes-vírus simples pode acometer as pálpebras durante a primoinfecção pelo herpes simples. Ocorrem lesões vesiculares com base eritematosa. O herpes-zóster causa doença vesicular associada à erupção de pele no dermátomo do ramo oftálmico do nervo trigêmeo. Lesões de molusco contagioso são geralmente pápulas umbilicadas. Se estiverem próximas à margem palpebral, as lesões podem romper-se e causar conjuntivite.

Prevenção

Evitar contato físico com indivíduos com infecções virais ativas.

Achados clínicos

Um *rash* vesicular é o sinal mais comum de doença palpebral viral. Deve-se administrar fluoresceína tópica em ambos os olhos, seguida de exame com luz azul de cobalto para determinar se há acometimento da córnea ou da conjuntiva. Herpes simples ou herpes-zóster pode ser diagnosticado por meio de cultura viral rápida (24-48 h) ou detecção de antígeno nas lesões cutâneas (3 h).

Diagnóstico diferencial

Impetigo.

Complicações

Conjuntivite, ceratite (infecção da córnea).

Tratamento

A infecção primária por blefaroconjuntivite causada pelo herpes-vírus simples deve ser tratada com aciclovir sistêmico (uma formulação líquida está disponível), valaciclovir ou fanciclovir. Quando a conjuntiva ou a córnea é afetada, o tratamento deve incluir trifluridina, 1%, ou vidarabina, 3%.

O tratamento do herpes-zóster ocular com análogos de nucleosídeos em até 5 dias após o seu início pode reduzir a morbidade. Quando há vesículas de herpes-zóster na ponta do nariz (sinal de Hutchinson), pode ocorrer acometimento ocular, incluindo irite.

As lesões causadas por molusco contagioso podem ser cauterizadas ou extirpadas.

Prognóstico

Geralmente bom, a menos que a córnea seja afetada.

INFECÇÕES PALPEBRAIS DIVERSAS

Pediculose

A pediculose das pálpebras (*Phthiriasis palpebrarum*) é causada pelo *Phthirus pubis*. As lêndeas e os piolhos adultos podem ser vistos nos cílios, com o uso de lente de aumento. A remoção mecânica e a aplicação de iodeto de fosfolina ou de pomada à base de óxido de mercúrio às margens palpebrais podem ser eficazes. Outras regiões do corpo afetadas também podem ser tratadas. Os familiares e demais contatos também podem ser infectados (ver Capítulo 14).

Papilomavírus

O papilomavírus pode infectar a pálpebra e a conjuntiva. As verrugas podem ser recorrentes, múltiplas e difíceis de tratar. As modalidades de tratamento incluem crioterapia, cauterização, *laser* de CO_2 e cirurgia.



▲ **Figura 15-12** Hordéolo e blefarite, pálpebra superior esquerda.

Infecção estafilocócica

Infecções estafilocócicas localizadas das glândulas de Zeis nas pálpebras causam terçol (hordéolo) (Figura 15-12). Quando a infecção coalesce e aponta para dentro ou para fora, ela pode desaparecer ou necessitar de incisão. A lesão é sensível à palpação e vermelha. Compressas mornas ajudam a acelerar a fase aguda. Alguns profissionais receitam pomada antibiótica tópica. A blefarite, quando coexistente, deve ser tratada.

PTOSE PALPEBRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A ptose palpebral resulta em uma pálpebra caída, que pode ser uni ou bilateral. Se a pupila estiver obstruída, poderá haver ambliopia de privação.

Patogênese

Ptose — uma pálpebra superior caída (Figura 15-13) — pode ser congênita ou adquirida, mas geralmente é congênita em crianças devido a um defeito no músculo elevador. Outras causas de ptose são miastenia grave, lesões palpebrais, paralisia do terceiro nervo e síndrome de Horner (ver próxima seção). A ptose pode estar associada ao astigmatismo e à ambliopia.



▲ **Figura 15-13** Ptose congênita grave, pálpebra superior esquerda.

Prevenção

Prevenção de lesões.

Achados clínicos

Uma associação às vezes observada com a ptose congênita é o fenômeno de Marcus Gunn. A redução intermitente da ptose ocorre durante mastigação ou sucção, devido à sincinesia ou acionamento simultâneo do músculo pterigoide externo ou do interno (enervado pelo nervo trigêmeo) e do músculo elevador (enervado pelo nervo oculomotor).

Diagnóstico diferencial

Ptose congênita, ptose traumática, ptose neurogênica (paralisia do nervo oculomotor), síndrome de Horner.

Complicações

Ambliopia de privação e astigmatismo induzido.

Tratamento

A correção cirúrgica é indicada para ptose moderada a grave. Casos leves necessitam de cirurgia menos frequentemente. O aspecto estético será melhor se a cirurgia for protelada até que a maior parte do crescimento facial tenha ocorrido, em geral em torno dos 5 anos de idade.

Prognóstico

O prognóstico depende de haver ou não ambliopia e se esta é tratada adequadamente.

SÍNDROME DE HORNER

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A síndrome de Horner, que pode ser congênita ou adquirida, apresenta sinais de pupilas desiguais (anisocoria), ptose palpebral, heterocromia da íris e anidrose.

Patogênese

A síndrome é causada por uma anomalia ou lesão da cadeia simpática. A variedade congênita resulta, na maioria das vezes, de tocotraumatismo. Casos adquiridos podem ocorrer em crianças submetidas à cirurgia cardiotorácica ou que tiveram traumatismo ou malformação vascular do tronco cerebral. O mais preocupante é a síndrome de Horner causada por neuroblastoma da cadeia simpática na região apical do pulmão.

Prevenção

Evitar lesão à cadeia simpática durante cirurgia cardiotorácica e parto.



▲ **Figura 15-14** Síndrome de Horner congênita. Ptose, miose e heterocromia. A íris de cor mais clara fica no lado esquerdo afetado.

Achados clínicos

Os pais podem perceber pupilas desiguais ou olhos de cor diferente. O exame dos olhos com minilanterna pode revelar pupilas desiguais (anisocoria), heterocromia da íris e ptose palpebral do olho afetado.

A ptose geralmente é leve com prega bem definida na pálpebra superior. Isso a diferencia da ptose congênita, que normalmente apresenta uma prega na pálpebra. Outro achado importante da síndrome congênita de Horner é a heterocromia de ambas as íris, com a íris de cor mais clara ipsilateral à lesão (Figura 15-14). Pode ocorrer anidrose nos casos congênitos e adquiridos. É importante ressaltar que nem todos os três sinais precisam estar presentes para estabelecer o diagnóstico. Um excelente teste para isso é a proporção entre ácido vanililmandélico e creatinina na amostra aleatória de urina.

A avaliação farmacológica das pupilas com cocaína tópica e hidroxianfetamina ou epinefrina ajuda a determinar se a síndrome de Horner se deve a uma lesão pré-gangliônica ou pós-gangliônica da cadeia simpática. Existem estudos preliminares que sugerem que a apraclonidina tópica também pode ser útil no diagnóstico da síndrome de Horner. O exame físico, incluindo palpação do pescoço e do abdome para detecção de massas, e a RM das estruturas da cabeça, do pescoço, do tórax e do abdome devem ser considerados.

Diagnóstico diferencial

Ptose congênita ou neurogênica, anisocoria fisiológica.

Complicações

Dependem da etiologia. A ptose em geral é leve e raramente resulta em ambliopia.

Tratamento

É necessário tratar qualquer doença de base. A ptose e a visão devem ser monitoradas por um oftalmologista.

Prognóstico

Depende da etiologia. A visão geralmente é normal.

TIQUES PALPEBRAIS

Tiques palpebrais podem ocorrer como um fenômeno temporário que dura de vários dias a meses. Embora um tique possa ser um achado isolado em uma criança saudável, ele também pode ocorrer em crianças com tiques múltiplos, transtorno de deficit de atenção/hiperatividade ou síndrome de Tourette. O consumo de cafeína pode causar ou exacerbar os tiques palpebrais. Se o distúrbio tiver duração curta, não precisa de tratamento.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NASOLACRIMAL

OBSTRUÇÃO DO DUCTO NASOLACRIMAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A obstrução nasolacrimal ocorre em até 6% dos lactentes.
- A maioria dos casos tem resolução espontânea durante o primeiro ano de vida.

Patogênese

A obstrução em qualquer parte do sistema de drenagem pode resultar da canalização incompleta do ducto ou de obstruções membranosas. A obstrução nasolacrimal também pode ocorrer em indivíduos com anomalias craniofaciais ou síndrome de faixa amniótica.

Prevenção

Não aplicável nesse caso.

Achados clínicos

A obstrução do ducto nasolacrimal se manifesta por meio de lacrimejamento e secreção mucoide do olho afetado. Os sinais e sintomas incluem lacrimejamento (epífora), secreção mucoide, principalmente pela manhã, eritema de uma ou ambas as pálpebras e conjuntivite (Figura 15-15). Sensibilidade à luz e blefarospasmo sugerem possível glaucoma congênito e exigem encaminhamento urgente a um oftalmologista.

Diagnóstico diferencial

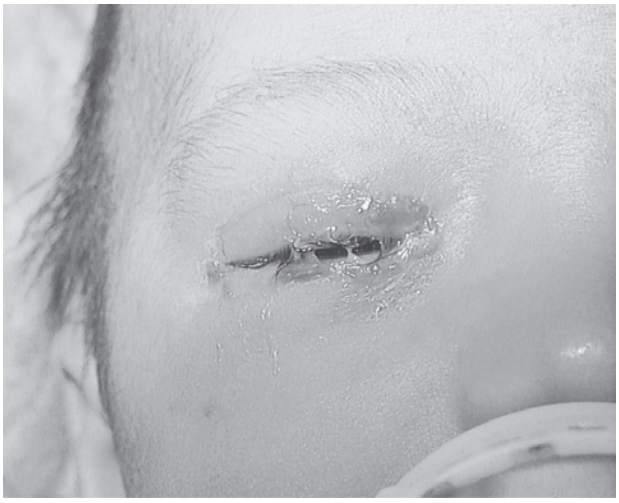
O diagnóstico diferencial do lacrimejamento inclui obstrução do ducto nasolacrimal, glaucoma congênito, corpos estranhos, distúrbios nasais e, em crianças maiores, alergias.

Complicações

Dacriocistite, celulite pré-septal, celulite orbitária.

Tratamento

Massagem sobre o saco nasolacrimal pode eliminar detritos e desobstruir, embora a eficácia da massagem em resolver a obstrução nasolacrimal seja polêmica. A limpeza das pálpebras e da área cantal medial reduz a possibilidade de infecção e irritação.



▲ **Figura 15-15** Obstrução nasolacrimal, olho direito. Acúmulo de detritos nas pálpebras superior e inferior.

Pode haver superinfecção, e o tratamento com antibióticos tópicos pode ajudar a diminuir a secreção.

O tratamento cirúrgico baseia-se no uso de sondas, que são eficazes em 80% dos casos ou mais; entretanto, a taxa de sucesso pode decair após a criança atingir 1 ano de idade. Outros procedimentos cirúrgicos, incluindo infracção do corneto nasal, dilatação com balão e intubação com cateter de silicone, poderão ser necessários caso o uso de sonda não seja bem-sucedido. Com frequência bem menor, usa-se dacriocistorrinostomia.

Prognóstico

Geralmente bom com tratamento cirúrgico.

Kushner BJ: Primary surgical treatment of nasolacrimal duct obstruction in children younger than 4 years of age. J AAPOS 2008;12(5):427-428 [PMID: 18929303].

Repka MX et al.; Pediatric Eye Disease Investigator Group: Balloon catheter dilation and nasolacrimal duct intubation for treatment of nasolacrimal duct obstruction after failed probing. Arch Ophthalmol 2009;127(5):633-639 [PMID: 19433712].

DACRIOCISTOCELE CONGÊNITA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Presença de proeminência nodular sobre o saco nasolacrimal/pálpebras mediais que pode ser azulada, ocorrendo logo após o nascimento.
- A dacriocistite geralmente ocorre devido à superinfecção bacteriana.



▲ **Figura 15-16** Dacriocistocele no lado esquerdo. Massa azulada descolorida saliente do saco nasolacrimal aumentado. Observe o canto medial deslocado para cima.

Patogênese

Acredita-se que a dacriocistocele congênita resulte de obstruções proximais e distais ao saco nasolacrimal.

Prevenção

Intervenção precoce usando sonda no ducto nasolacrimal pode prevenir a dacriocistite.

Achados clínicos

Ao nascimento, o saco nasolacrimal está distendido e tem uma tonalidade azulada que geralmente leva a um diagnóstico errôneo de hemangioma. O saco tenso e inchado desloca o canto para cima (Figura 15-16). Pressionar o nódulo com o dedo pode causar refluxo de lágrimas, de muco ou de secreção purulenta a partir do ponto inferior da pálpebra. Pode haver um cisto no ducto intranasal sob o corneto inferior na valva de Hasner. Esses cistos podem estar associados a desconforto respiratório.

Diagnóstico diferencial

Hemangioma palpebral, encefalocele basal.

Complicações

Dacriocistite, celulite orbitária, sepse, desconforto respiratório.

Tratamento

Massagem e compressas mornas raramente são eficazes. Sondagem do ducto nasolacrimal e marsupialização endoscópica do cisto intranasal sob anestesia geral podem ser necessárias. Hospitalização e uso de antibióticos sistêmicos são indicados se houver dacriocistite. Recomenda-se consulta com um otorrinolaringologista para diagnóstico e tratamento de um cisto intranasal associado.

Prognóstico

Geralmente bom.

Wong RK, VanderVeen DK: Presentation and management of congenital dacryocystocele. Pediatrics 2008;122(5):e1108-e1112 [Epub 2008 Oct 27] [PMID: 18955412].

DACRIOCISTITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A dacriocistite é uma infecção do saco nasolacrimal, resultando em eritema e edema sobre este.

Patogênese

As dacriocistites aguda e crônica são caracteristicamente causadas por bactérias que colonizam o aparelho respiratório superior, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus* sp.

Prevenção

Tratamento da obstrução do ducto nasolacrimal.

Achados clínicos

A dacriocistite aguda manifesta-se como inflamação, edema, dor à palpação e dor sobre o saco lacrimal (localizado abaixo do tendão cantal). Pode ocorrer febre. A infecção pode apontar para fora (Figura 15-17). Uma secreção purulenta e lacrimejamento podem ser esperados, uma vez que a causa da infecção é quase sempre a obstrução nasolacrimal.

Sinais de dacriocistite crônica são detritos mucopurulentos nas pálpebras e nos cílios, lacrimejamento, congestão da conjuntiva palpebral e refluxo de pus nos pontos quando se aplica pressão sobre o saco. A dacriocistite crônica e os episódios recorrentes de dacriocistite de baixo grau são causados pela obstrução nasolacrimal.

Diagnóstico diferencial

Dacriocistocele, celulite pré-septal.

Complicações

Celulite pré-septal, celulite orbitária, sepse.



▲ **Figura 15-17** Dacriocistite aguda em lactente de 11 semanas de vida.

Tratamento

O tratamento da dacriocistite aguda grave é feito com antibióticos intravenosos após tentativas de identificação do agente causal por meio de cultura e coloração. Em casos mais leves, pode-se tentar o uso de antibióticos orais. A administração de antibiótico tópico é complementar e também é usada em infecções crônicas recorrentes. Compressas mornas são úteis. Depois que o episódio agudo regride — e em casos crônicos —, a obstrução nasolacrimal deve ser tratada cirurgicamente. Se não puder ser drenada através da porção intranasal do ducto nasolacrimal, pode ser necessária a drenagem externa. Isso deve ser feito como último recurso, pois pode haver desenvolvimento de fístula.

Prognóstico

Geralmente bom.

DOENÇAS DA CONJUNTIVA

A conjuntivite pode ser infecciosa, alérgica ou associada a doença sistêmica. Trauma, irritação da conjuntiva e inflamação intraocular também podem causar congestão dos vasos conjuntivais, que pode ser confundida com conjuntivite.

OFTALMIA NEONATAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A oftalmia neonatal (conjuntivite no recém-nascido) ocorre durante o primeiro mês de vida.

Patogênese

Pode ser causada por inflamação resultante da profilaxia com nitrato de prata ao nascimento, infecção bacteriana (gonocócica, estafilocócica, pneumocócica ou por clamídia) ou infecção viral. Nos países desenvolvidos, a *Chlamidia* é a causa mais comum. A conjuntivite neonatal pode ameaçar a visão se causada por *Neisseria gonorrhoeae*. O herpes simples é uma causa rara, mas séria, de conjuntivite neonatal, pois pode indicar infecção sistêmica pelo herpes simples.

Prevenção

O tratamento de infecções maternas antes do parto pode prevenir a oftalmia neonatal. Embora não haja uma medicação profilática capaz de eliminar todos os casos de conjuntivite neonatal, iodopovidona pode oferecer uma cobertura maior contra os organismos que causam essa doença do que o nitrato de prata ou pomada de eritromicina. O nitrato de prata não é eficaz contra *Chlamydia*. A escolha do agente profilático



▲ **Figura 15-18** Oftalmia neonatal devido à infecção por *Chlamydia trachomatis* em lactente de 2 semanas de idade. Observe a inflamação acentuada da pálpebra e da conjuntiva.

geralmente é determinada pela epidemiologia local e custos. A pomada oftalmológica de eritromicina é rotineiramente aplicada logo após o nascimento para ajudar a prevenir a oftalmia neonatal.

Achados clínicos

A oftalmia neonatal é caracterizada por vermelhidão e edema das pálpebras e da conjuntiva e por secreção (Figura 15-18). Coloração de Gram, coloração de Giemsa para corpos elementares, amplificação por reação em cadeia de polimerase para *Chlamydia* e herpes-vírus simples e culturas bacterianas e virais auxiliam no estabelecimento de um diagnóstico etiológico.

Diagnóstico diferencial

Conjuntivite química/tóxica, conjuntivite viral, conjuntivite bacteriana, conjuntivite por clamídia.

Complicações

A *Chlamydia* pode causar pneumonite de início tardio. Infecções gonocócicas podem causar cegueira por meio de endoftalmite, bem como sepse.

Tratamento

O tratamento dessas infecções requer antibióticos sistêmicos específicos, porque elas podem causar infecções graves em outros órgãos. Os pais devem ser examinados e receber tratamento quando um patógeno sexual estiver presente.

Prognóstico

Depende do agente infeccioso, bem como da rapidez do tratamento.

CONJUNTIVITE BACTERIANA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Em geral, a conjuntivite bacteriana é acompanhada por secreção purulenta.

Patogênese

As causas bacterianas comuns de conjuntivite em crianças maiores incluem espécies de *Haemophilus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* e *S. aureus*.

Prevenção

Lavar as mãos e ter precaução com contatos.

Achados clínicos

Secreção purulenta e congestão conjuntival de um ou de ambos os olhos. Esses sintomas podem estar associados a uma infecção das vias respiratórias superiores. A linfodenopatia regional não é um achado comum na conjuntivite bacteriana, exceto em casos de síndrome oculoglandular devido a *S. aureus*, estreptococos β-hemolíticos do grupo A, *Mycobacterium tuberculosis* ou micobactérias atípicas, *Francisella tularensis* (o agente causal da tularemia) e *Bartonella henselae* (o agente causal da doença de arranhadura de gato).

Diagnóstico diferencial

Conjuntivite viral, alérgica, traumática ou química/tóxica.

Complicações

A conjuntivite bacteriana geralmente é autolimitada, a menos que seja causada por *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis*, que podem apresentar manifestações sistêmicas.

Tratamento

Se a conjuntivite não estiver associada a doença sistêmica, antibióticos tópicos, como eritromicina, polimixina-bacitracina, sulfacetamida, tobramicina e fluoroquinolonas, são adequados. O tratamento sistêmico é recomendado para conjuntivite associada a *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*.

Prognóstico

Geralmente bom.

Rose P: Management strategies for acute infective conjunctivitis in primary care: A systematic review. Expert Opin Pharmmacother 2007;8(12):1903-1921 [PMID: 17696792].

CONJUNTIVITE VIRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Crianças com conjuntivite viral normalmente apresentam congestão da conjuntiva de um ou de ambos os olhos e secreção ocular aquosa.

Patogênese

Infecção por adenovírus geralmente está associada a faringite, uma reação folicular e congestão da conjuntiva palpebral, e adenopatia pré-auricular (febre faringoconjuntival). Há ocorrências de epidemias de ceratoconjuntivite adenoviral. A conjuntivite pode ocorrer como parte de um sarampo agudo. O herpes-vírus simples pode causar conjuntivite ou blefaroconjuntivite.

Prevenção

Lavar as mãos e ter precaução com contatos.

Achados clínicos

Secreção aquosa associada a congestão conjuntival de um ou de ambos os olhos. Um *rash* vesicular nas pálpebras sugere herpes-vírus simples.

Diagnóstico diferencial

Conjuntivite bacteriana, alérgica, traumática ou química/tóxica.

Complicações

Em geral, a conjuntivite viral é autolimitada. A conjuntivite herpética pode resultar em ceratite, que pode afetar a acuidade visual. Conjuntivite herpética com acometimento da córnea deve ser tratada, e o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista.

Tratamento

O tratamento da conjuntivite adenoviral é de suporte. Crianças com suspeita de ceratoconjuntivite adenoviral são consideradas contagiosas 10-14 dias após o dia de início. Elas não devem frequentar a escola, nem atividades em grupo, enquanto seus olhos permanecerem vermelhos e lacrimejantes. Precauções rígidas com a higiene das mãos são recomendadas.

A conjuntivite herpética pode ser tratada com gotas de trifluridina, 1%, ou pomada de vidarabina, 3%. Aciclovir oral pode ser usado como profilaxia em crianças para reduzir a recorrência de doença ocular por herpes simples ou durante a infecção primária para diminuir a duração e gravidade da infecção.

Prognóstico

Geralmente bom.

CONJUNTIVITE ALÉRGICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de olhos vermelhos, lacrimejantes e que coçam, geralmente associada a outros sintomas de alergia, como espirros e rinite.

Prevenção

Redução da exposição a alergênios. Isso pode ser feito por meio da lavagem das mãos após lidar com cães/gatos, lavagem da roupa e banho ao voltar da rua quando a contagem de pólen estiver elevada.

Achados clínicos

A história de coceira, lacrimejamento e vermelhidão nos olhos é essencial para estabelecer o diagnóstico de conjuntivite alérgica. Vermelhidão da conjuntiva, lacrimejamento e secreção podem ser parte da história, mas não precisam estar presentes ao exame para estabelecimento do diagnóstico. A conjuntivite primaveril é uma forma sazonal de conjuntivite alérgica, que ocorre principalmente na primavera e no verão, e está associada ao lacrimejamento, ao prurido e à secreção fibrosa. A conjuntivite primaveril alérgica é mais comum em homens. Ela pode manifestar-se como papilas gigantes com aspecto de paralelepípedo (Figura 15-19) na conjuntiva palpebral, como nódulos ao redor do limbo corneano e até mesmo como úlceras de córnea estéreis. O uso de lentes de contato pode induzir uma conjuntivite que se assemelha à forma palpebral de conjuntivite primaveril.

Tratamento

Soluções oftálmicas tópicas que combinam anti-histamínico e estabilizadores de membrana de mastócitos, incluindo olopatadina



▲ **Figura 15-19** Conjuntivite primaveril. Papilas com aspecto de paralelepípedo na conjuntiva tarsal superior.

Quadro 15-2 Medicações comuns para alergia ocular

Nome genérico	Nome comercial	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais	Dosagem	Indicações
Trometamina lodoxamida 0,1%	Alomide	Estabilizador de membrana de mastócitos	Ardência ou ferroada temporária	1 gota 4 vezes/dia — reduzir gradualmente	Ceratoconjuntivite primaveril
Cromolina sódica 4%	Crolom, Opticrom	Estabilizador de membrana de mastócitos	Ardência ou ferroada temporária	1 gota 4-6 vezes/dia	Ceratoconjuntivite primaveril
Olopatadina	Patanol	Estabilizador de membrana de mastócitos, antagonista de receptor H_1	Cefaleia, ardência ou ferroada	2 vezes/dia (intervalo 6-8 h)	Prurido causado por conjuntivite alérgica
Trometamina cetorolaco 0,5%	Acular	Fármaco anti-inflamatório não esteroide	Ardência ou ferroada temporária	1 gota 4 vezes/dia	Prurido causado por conjuntivite alérgica sazonal
Cloridrato de levocabastina 0,05%	Livostin	Antagonista de receptor H_1	Ardência ou ferroada temporária, cefaleia	1 gota 4 vezes/dia	Alívio de sintomas da conjuntivite alérgica sazonal
Cloridrato de nafazolina 0,1%	AK-Con, Naphcon, Opcon, Vasocon	Descongestionante ocular, vasoconstritor	Midríase, vermelhidão intensa, irritação, desconforto, ceratite pontilhada, pressão intraocular alta, tontura, cefaleia, náusea, nervosismo, hipertensão, fraqueza, efeitos cardíacos, hiperglicemia	Varia de acordo com a preparação	Alívio temporário da vermelhidão causada por irritantes oculares leves
Maleato de feniramina	Componente de AKCon A, Opcon A, Naphcon A	Anti-histamínico		1 gota a cada 3-4 h, conforme a necessidade	Alívio dos sintomas da conjuntivite alérgica sazonal

0,1%, cloridrato de epinastina 0,05% e fumarato de cetotifeno 0,025%, são muito eficazes no tratamento da conjuntivite alérgica. Outros agentes disponíveis incluem uma combinação de vasoconstritor tópico mais um anti-histamínico (antazolina-nafazolina), um anti-inflamatório não esteroide, como cetorolaco de trometamina 0,5%, um estabilizador de membrana de mastócitos, como trometamina lodoxamida 0,1%, ou um corticosteroide, como prednisolona 0,125% (Quadro 15-2). Os corticosteroides devem ser usados com cautela, pois seu uso prolongado causa glaucoma ou catarata em alguns pacientes. Anti-histamínicos sistêmicos e exposição restrita a alergênios também podem ajudar a reduzir os sintomas.

Prognóstico

Geralmente bom.

DOENÇAS MUCOCUTÂNEAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica são doenças sistêmicas que afetam a pele e as mucosas oral e urogenital e que frequentemente afetam os olhos.
- O acometimento ocular pode resultar em cicatrizes permanentes na conjuntiva, mau posicionamento das pálpebras, síndrome do olho seco grave e perda permanente da visão.

Achados clínicos

Na síndrome de Stevens-Johnson, as alterações conjuntivais incluem eritema e lesões vesiculares que frequentemente se rompem. A coloração da conjuntiva e/ou da córnea com fluoresceína sugere comprometimento ocular grave e alto risco de sequela ocular, incluindo simbléfaro (aderências) entre as bordas expostas das conjuntivas bulbar (olho) e palpebral (pálpebra).

Diagnóstico diferencial

Conjuntivite viral ou bacteriana.

Complicações

Pode haver comprometimento ocular grave, causando cicatrizes permanentes na conjuntiva e levando ao mau posicionamento das pálpebras, triquíase (cílios em contato com a superfície do olho) e perda de visão devido à irritação ocular crônica e à deficiência extrema de filme lacrimal.

Tratamento

O tratamento da conjuntivite associada à doença mucocutânea depende de sua gravidade. Lágrimas artificiais e pomada fornecem conforto, e um corticosteroide tópico pode ajudar a evitar aderências e olho seco em casos graves. A lise das aderências ou o uso de um anel escleral por um oftalmologista poderá ser necessário. O tratamento cirúrgico de casos graves com enxertos de membrana amniótica pode evitar comprometimento visual, reduzindo o risco de olho seco devido à destruição de glândulas produtoras de lágrimas/células caliciformes, simbléfaro e triquíase. A ciclosporina tópica pode ajudar a reduzir a reação inflamatória que leva à destruição das glândulas produtoras de lágrimas/células caliciformes e à subsequente síndrome do olho seco.

Prognóstico

Depende da gravidade da doença de base. O prognóstico visual reservado é feito em casos graves.

Chang YS et al.: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Acute ocular manifestations, causes, and management. Cornea 2007;26:123 [PMID: 17251797].

Gregory DG: The ophthalmologic management of acute Stevens-Johnson syndrome. Ocul Surf 2008;6(2):87-95 [PMID: 18418506].

PROBLEMAS DA ÍRIS

COLOBOMA DA ÍRIS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O coloboma da íris é um defeito do desenvolvimento devido ao fechamento incompleto da fissura embrionária anterior.
- O coloboma da íris pode ocorrer como um defeito isolado ou juntamente com várias anomalias cromossômicas e síndromes.

Achados clínicos

O exame das pupilas com uma minilanterna revela um formato de buraco de fechadura na pupila, em vez da configuração arredondada normal (Figura 15-20). A dilatação da pupila por um oftalmologista é necessária para determinar se o coloboma está afetando estruturas anexas do olho, como a retina. Se a retina estiver acometida, a visão poderá ser fraca. Uma avaliação genética geralmente é recomendada devido à alta taxa de síndromes genéticas associadas.

Diagnóstico diferencial

Microftalmia, aniridia, trauma prévio da íris.



▲ **Figura 15-20** Coloboma da íris localizado na região inferior.

Complicações

Baixa visão e, raramente, descolamento secundário da retina podem necessitar de intervenção cirúrgica.

Tratamento

Pacientes com coloboma devem ser monitorados por um oftalmologista para detecção de sinais de ambliopia, erros de refração importantes e estrabismo.

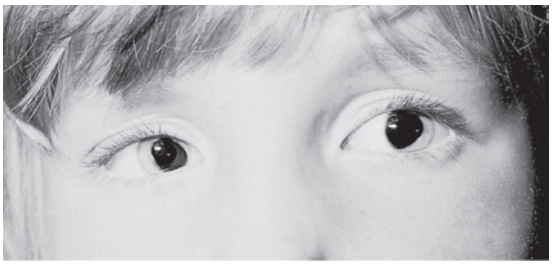
Prognóstico

Depende do comprometimento de outras estruturas oculares. A acuidade visual tem prognóstico reservado se houver um grande coloboma na retina.

ANIRIDIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A aniridia é uma anomalia bilateral que resulta na ausência da maior parte da íris (Figura 15-21).



▲ **Figura 15-21** Aniridia bilateral. O que resta da íris aparece na porção temporal de cada olho.

Patogênese

A aniridia pode ocorrer como uma doença autossômica dominante ou como uma forma esporádica associada ao tumor de Wilms. O gene da aniridia está localizado na região do cromossomo 11p13. Aniridia, anomalias urogenitais e atraso no desenvolvimento têm sido relacionados à deleção do 11p.

Achados clínicos

Exames com lâmpada de fenda ou com minilanterna revelam a ausência parcial ou total da íris. Há presença de fotofobia, nistagmo e baixa visão na aniridia. A ultrassonografia abdominal é indicada na forma esporádica de aniridia para diagnóstico do tumor de Wilms. Também há indicação de avaliação genética. Observam-se, com frequência, catarata, alterações na córnea, hipoplasia macular e glaucoma.

Diagnóstico diferencial

Microftalmia, coloboma da íris, trauma prévio da íris.

Complicações

Baixa visão, catarata e glaucoma.

Tratamento

Um oftalmologista deverá determinar se há catarata ou glaucoma em pacientes com aniridia. Geralmente há indicação de tratamento cirúrgico. Se houver confirmação de tumor de Wilms, é necessário tratamento por um oncologista.

Prognóstico

Os pacientes costumam apresentar baixa visão.

ALBINISMO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O albinismo é causado por melanogênese insuficiente, geralmente como uma doença autossômica recessiva; porém existe uma forma ligada ao cromossomo X.

Patogênese

A tirosinase é uma enzima essencial para a produção de melanina. Muitos casos de albinismo completo são causados por mutações do gene da tirosinase. O albinismo com um pouco de produção de pigmento, especialmente em pessoas de descendência africana, é mais comumente causado por mutações do gene *p*.

Achados clínicos

Os indivíduos afetados em geral são "legalmente cegos" e apresentam nistagmo (ver seção sobre Nistagmo mais adiante). A cor da íris, da pele e dos cabelos varia conforme o tipo e a gravidade do albinismo, bem como a raça do indivíduo. Transiluminação da íris é a transmissão anormal da luz através de uma íris com pigmentação insuficiente. Isso pode ser evidente ou pode ser necessário de exame com lâmpada de fenda com retroiluminação para detectar áreas focais de transiluminação. Outras anomalias oculares incluem hipoplasia foveal, projeções anormais das vias ópticas, estrabismo e acuidade estereoscópica deficiente.

Diagnóstico diferencial

O albinismo pode estar associado a outras manifestações sistêmicas. Sangramento ocorre em indivíduos com síndrome de Hermansky-Pudlak (cromossomo 10q23 ou 5q13), na qual o albinismo oculocutâneo está associado a anomalias plaquetárias. A síndrome de Chédiak-Higashi (cromossomo 1q42-44) é caracterizada por defeitos nos neutrófilos, infecções recorrentes e albinismo oculocutâneo. Outras doenças associadas ao albinismo são as síndromes de Waardenburg, de Prader-Willi e de Angelman.

Complicações

Baixa visão, estrabismo, erros de refração importantes e anomalias do campo visual.

Tratamento

Crianças com albinismo devem ser avaliadas por um oftalmologista pediátrico, a fim de que sua função visual seja otimizada. Dispositivos para baixa visão, como telescópios, lupas de mesa e livros com letras maiores, geralmente são necessários. "Professores de visão" nas escolas, bem como especialistas oftálmicos treinados no tratamento de pacientes com visão comprometida podem ajudar a aumentar a habilidade do paciente de realizar atividades do dia a dia e de ser funcional na sociedade. Os pais e os pacientes devem ser alertados para a necessidade do uso de protetor solar e roupas de proteção para ajudar a prevenir o câncer de pele.

Prognóstico

A visão é subnormal na maioria dos indivíduos.

OUTRAS ANOMALIAS DA ÍRIS

A heterocromia, ou a diferença na cor da íris, pode ocorrer na síndrome de Horner congênita, após irite ou com tumores e nevos da íris e uso de prostaglandinas tópicas. O melanoma maligno da íris também pode causar heterocromia da íris. Nódulos adquiridos na íris (nódulos de Lisch), que ocorrem na neurofibromatose tipo 1, geralmente se tornam aparentes em torno dos 8 anos de idade. Quando observados no exame com lâmpada de fenda, os nódulos de Lisch têm 1-2 mm de diâmetro e normalmente uma cor bege, embora sua aparência possa variar. Xantogranuloma da íris em co-ocorrência com xantogranuloma juvenil pode causar hifema e glaucoma. Os pacientes com xantogranuloma juvenil devem ser avaliados por um oftalmologista para detecção de comprometimento ocular.

GLAUCOMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O glaucoma é causado por pressão intraocular alta e resulta em perda da visão devido à lesão do nervo óptico, à formação de cicatrizes na córnea e à ambliopia.
- O glaucoma pediátrico pode ser congênito ou adquirido, com bloqueio pupilar ou fechamento angular e unilateral ou bilateral.
- O glaucoma pode ser classificado anatomicamente em dois tipos: de ângulo aberto e de ângulo fechado.

Achados clínicos

Os sinais de glaucoma que se manifestam no primeiro ano de vida incluem buftalmo (aumento do globo ocular devido à rigidez escleral no olho do lactente), bem como lacrimejamento, fotofobia, blefaroespasmo, enevoamento da córnea devido a edema e depressão do nervo óptico. Após os 3 anos de idade, geralmente ocorrem apenas alterações no nervo óptico. Os achados podem ser uni ou bilaterais. Em geral, um olho vermelho e inflamado não é característico de glaucoma congênito ou infantil.

Dor repentina no olho, vermelhidão, enevoamento da córnea e perda de visão sugerem possível bloqueio pupilar ou glaucoma de ângulo fechado. Recomenda-se o encaminhamento urgente a um oftalmologista. Deve-se realizar uma avaliação genética se outras anomalias sistêmicas forem observadas.

O glaucoma também ocorre em síndromes oculares e sistêmicas. Aniridia e disgênese do segmento anterior são exemplos disso. Síndromes sistêmicas associadas ao glaucoma incluem a síndrome de Sturge-Weber, a síndrome oculocerebrorrenal de Lowe e a síndrome de Pierre Robin. O glaucoma também pode ocorrer com hifema, irite, deslocamento do cristalino, tumor intraocular e retinopatia da prematuridade.

Diagnóstico diferencial

Buftalmo é considerado glaucoma até que se prove o contrário. Os sinais e sintomas do glaucoma são muito variáveis e devem ser avaliados imediatamente por um oftalmologista em caso de suspeita.

Tratamento

Depende da causa, mas a cirurgia é geralmente indicada. Medicações tópicas, que ajudam a reduzir a pressão intraocular, apresentam pouca eficácia contra o glaucoma pediátrico.

Prognóstico

Geralmente ruim no glaucoma associado a buftalmo congênito. Em geral, o prognóstico é reservado.

Bussières JF et al.: Retrospective cohort study of 163 pediatric glaucoma patients. Can J Ophthalmol 2009;44(3):323-327 [PMID: 19491991].

Papadopoulos M et al.; BIG Eyes Study Investigators: The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(9):4100-4106 [PMID: 17724193].

UVEÍTE

A inflamação do trato uveal pode ser subdividida de acordo com o tecido uveal acometido (íris, coroide ou retina) ou pela localização (uveíte anterior, intermediária ou posterior). Talvez a forma mais frequentemente diagnosticada de uveíte na infância seja a iridociclite traumática ou a irite.

UVEÍTE ANTERIOR/IRIDOCICLITE/IRITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A iridociclite associada à artrite idiopática juvenil pode ser assintomática a despeito da inflamação ocular intensa.

Patogênese

A iridociclite associada à artrite idiopática juvenil ocorre mais frequentemente em meninas com artrite pauciarticular e com um resultado positivo no teste de anticorpos antinucleares. Doença inflamatória intestinal também está associada à irite — talvez mais comumente com a doença de Crohn do que com a colite ulcerativa. Outras causas de uveíte anterior em crianças incluem sífilis, tuberculose, sarcoidose, febre recorrente (borreliose) e doença de Lyme, sendo que todas, exceto a última, causam uveíte posterior. Espondiloartropatias juvenis, incluindo espondilite anquilosante, síndrome de Reiter e artrite psoriática, também estão associadas à uveíte anterior. Uma porcentagem considerável dos casos possui etiologia desconhecida.

Achados clínicos

Congestão dos olhos, fotofobia, dor e visão embaçada geralmente acompanham a irite (uveíte anterior ou iridociclite). Uma exceção é a irite associada à artrite reumatoide juvenil (ver Capítulo 27). O olho, em tais casos, apresenta-se calmo e assintomático, porém o exame com lâmpada de fenda revela inflamação da câmara anterior com células inflamatórias (*flare* proteico). Crianças com artrite idiopática juvenil devem ser avaliadas de acordo com um esquema recomendado pela AAP (http://www.aap.org). Crianças com doença de Crohn ou colite ulcerativa devem ser submetidas periodicamente a exames oftalmológicos para detectar inflamação ocular, que pode ser assintomática, e catarata associada ao uso de corticosteroides sistêmicos.

Outros achados oculares do segmento anterior incluem conjuntivite, episclerite e infiltração estéril da córnea.

Achados do segmento posterior podem incluir retinocoroidopatia serosa central, panuveíte (inflamação de todo o tecido

uveal), coroidite, neuropatia óptica isquêmica, vasculite retiniana, neurorretinite e uveíte intermediária (ver seção sobre Uveíte Intermediária mais adiante).

Pode ocorrer desenvolvimento de catarata subcapsular posterior em pacientes com ou sem inflamação ocular. A maioria, se não a totalidade, desses pacientes tem sido tratada com corticosteroides como parte de um tratamento a longo prazo de sua doença autoimune.

Diagnóstico diferencial

Iridociclite devido a doença autoimune, trauma, infecção, malignidade ou etiologia idiopática.

Complicações

Redução permanente da visão devido a cataratas, a glaucoma secundário e à ceratopatia em faixa.

Tratamento

O tratamento com um corticosteroide tópico e um agente cicloplégico tem por objetivo reduzir a inflamação e prevenir ou retardar o início de catarata e glaucoma. O metotrexato e outros agentes imunossupressores podem ser usados em casos refratários. Os agentes do fator de necrose antitumoral sistêmica, como etanercepte, infliximabe e adalimumabe, são promissores no tratamento de casos refratários de uveíte.

Prognóstico

Depende da gravidade da inflamação ocular, do desenvolvimento de catarata e do glaucoma secundário.

UVEÍTE POSTERIOR

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os termos *coroidite*, *retinite* e *retinocoroidite* denotam as camadas teciduais principalmente acometidas pela uveíte posterior. Os agentes infecciosos são a causa mais comum de uveíte posterior na população pediátrica.

Achados clínicos

Crianças com uveíte posterior frequentemente apresentam manifestações sistêmicas de uma infecção congênita. Exemplos incluem surdez, atraso no desenvolvimento, catarata, retinopatia "em sal e pimenta" e doenças cardíacas observadas na rubéola congênita.

A sorologia e o exame da retina por um oftalmologista são usados para identificar a causa da uveíte posterior. Toxoplasmose ativa (ver Capítulo 41) produz uma lesão branca que se parece com "um farol na neblina" devido à vitreíte sobrejacente. Lesões inativas têm uma borda hiperpigmentada. Lesões-satélite brancas e contíguas sugerem reativação da doença.

A retinopatia granulosa "em sal e pimenta" é característica da rubéola congênita. Em lactentes, o complexo TORCH (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus [CMV] e herpes simples), além da sífilis, deve ser considerado em infecções congênitas que causam a coriorretinite.

A coriomeningite linfocitária congênita é diagnosticada por imunofluorescência de anticorpos ou pelo teste Elisa. O vírus da coriomeningite linfocitária congênita também pode estar presente na coriorretinite. O vírus é transmitido aos humanos pelo consumo de alimentos contaminados com urina ou fezes de roedores. As manifestações da doença lembram muito as da toxoplasmose congênita. Se possível, gestantes devem evitar exposição a roedores.

A candidíase ocular ocorre principalmente em um hospedeiro imunodeprimido ou em um lactente na unidade de tratamento intensivo neonatal sob hiperalimentação. A coriorretinite causada por *Candida* manifesta-se como lesões retinianas lanuginosas, multifocais e amarelo-esbranquiçadas que podem disseminar-se para o vítreo e produzir a chamada vitreíte "bola de fungo ou de algodão".

A síndrome da necrose retiniana é causada em geral pelo vírus da varicela-zóster e ocasionalmente pelo herpes-vírus simples. Os pacientes podem apresentar perda de visão e olho vermelho e dolorido. A oftalmoscopia pode revelar áreas da retina com manchas brancas uni ou bilaterais, embainhamento arterial, opacidade vítrea, cicatrizes retinianas atróficas, descolamento da retina e comprometimento do nervo óptico.

A infecção por CMV deve ser considerada como causa da retinite em pacientes imunodeprimidos e infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana). A retinite por CMV manifesta-se como uma lesão retiniana branca, caracteristicamente, mas nem sempre, associada à hemorragia ou como uma lesão granulosa de aspecto indolente com hemorragia e uma periferia branca. Manchas em algodão (infartos da camada de fibra nervosa) também ocorrem com frequência em pacientes HIV-positivos.

Em pré-escolares e em crianças maiores, as infecções por *Toxocara canis* ou *Toxocara cati* (larva *migrans* ocular; ver Capítulo 41) ocorrem pela ingestão de solo contaminado com ovos de parasitas. A doença normalmente é unilateral. Os sinais e sintomas comuns incluem olho congesto, leucocoria e baixa visão. O exame de fundo de olho pode mostrar endoftalmite (abscesso vítreo) ou granuloma localizado. O diagnóstico baseia-se no aspecto da lesão e no teste sorológico com Elisa para *T. canis* e *T. cati*.

Diagnóstico diferencial

Uveíte posterior devido a doença autoimune, trauma, infecção, malignidade ou etiologia idiopática.

Complicações

Perda permanente da visão devido à formação de cicatrizes retinianas e ao descolamento da retina.

Tratamento

A toxoplasmose congênita deve ser tratada com antimicrobianos sistêmicos (ver Capítulo 41). Estudos têm mostrado desfechos oftálmicos e neurológicos melhores com o tratamento

prolongado. Outros agentes infecciosos, como *Candida*, varicela e CMV, podem necessitar de injeções sistêmicas e intraoculares de agentes antimicrobianos, bem como cirurgia de retina. O tratamento da toxocaríase inclui injeções perioculares de corticosteroide e vitrectomia.

Prognóstico

O prognóstico de visão depende da gravidade do comprometimento retiniano e sistêmico.

UVEÍTE INTERMEDIÁRIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A uveíte intermediária ou *pars planitis* é descrita como inflamação localizada na periferia anterior distante da retina e da base vítrea.

Achados clínicos

Pacientes com *pars planitis* geralmente se queixam de redução da visão e moscas volantes. Também podem apresentar histórico de olho vermelho e desconforto ocular. Os pacientes com uveíte intermediária geralmente têm baixa visão. Uma duração prolongada da doença pode levar à ambliopia de privação e ao estrabismo.

A dilatação das pupilas é necessária para observação de inflamação e exsudação, conhecida como *snow-bank* da *pars plana* e vitreíte. Exame com lâmpada de fenda e fundoscopia geralmente revelam sinais crônicos de inflamação associados à uveíte intermediária, incluindo edema macular, catarata, pressão intraocular elevada, pupila irregular, aderência da íris ao cristalino e ceratopatia em faixa.

Diagnóstico diferencial

A uveíte intermediária geralmente é idiopática, embora haja várias etiologias a serem investigadas. Infecções por *Toxocara* com granuloma periférico podem estar associadas à uveíte intermediária, assim como doença intestinal, esclerose múltipla e sarcoidose. O retinoblastoma e outras neoplasias podem imitar a uveíte, causando a chamada síndrome mascarada.

Complicações

Redução da visão devido a edema macular, moscas volantes no vítreo, catarata e glaucoma.

Tratamento

O esquema de tratamento mais comum para a uveíte intermediária inclui injeções subtenonianas de corticoide, vitrectomia por um cirurgião de retina e imunossupressão sistêmica. O glaucoma secundário geralmente requer cirurgia para colocação de tubos de derivação.

Prognóstico

Depende da gravidade da doença e das complicações secundárias associadas, como glaucoma e catarata.

Madigan WP et al.: A review of pediatric uveitis: Part I. Infectious causes and the masquerade syndromes. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45(3):140-149 [PMID: 18524191].

Madigan WP et al.: A review of pediatric uveitis: Part II. Autoimmune diseases and treatment modalities. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45(4):202-219 [PMID: 18705618].

MANIFESTAÇÕES OCULARES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) diminuiu significativamente a incidência de retinite causada pelo CMV.
- Infecções oculares são manifestações importantes da Aids (ver Capítulo 39).
- Quando a contagem dos linfócitos T CD4 fica abaixo de 200/μL, as infecções oculares oportunistas aumentam nestes pacientes.

Patogênese

Os patógenos que comumente causam infecção ocular incluem o CMV e o vírus da varicela-zóster. A síndrome da necrose retiniana aguda (ver seção anterior sobre Uveíte Posterior) é uma retinite necrosante grave que normalmente resulta em cegueira em pacientes com Aids. Acredita-se que a maioria dos casos seja causada pelo vírus da varicela-zóster. Outros agentes envolvidos são os do herpes simples tipos 1 e 2.

Pacientes com contagem de CD4 abaixo de 50/μL apresentam maior risco de retinite por CMV e necessitam de uma avaliação ocular completa por um oftalmologista. Várias anomalias retinianas podem aparecer, como manchas em algodão, hemorragia retiniana, microaneurismas, perivasculite e redução da acuidade visual decorrente de maculopatia isquêmica.

A uveíte de recuperação imune associada à HAART pode resultar em redução da visão e necessitar de tratamento.

Diagnóstico diferencial

Redução da visão devido à uveíte de recuperação imune, retinite por CMV ou síndrome da necrose retiniana.

Complicações

Cicatrizes na retina, descolamento da retina e cegueira.

Tratamento

É necessário tratamento com antirretrovirais, mas o prognóstico é ruim. A retinite por CMV ativa deve ser tratada com antivirais intravenosos. O ganciclovir é o tratamento inicial comum; pode ser necessário foscarnete se houver resistência. O ganciclovir intravítreo ou implante de ganciclovir juntamente com valganciclovir pode ser necessário em casos graves ou em indivíduos intolerantes ao tratamento intravenoso.

Prognóstico

A retinite viral geralmente tem um prognóstico ruim.

Holland GN: AIDS and ophthalmology: The first quarter century. Am J Ophthalmol 2008;145(3)397-408 [PMID: 18282490].

Kedhar SR, Jabs DA: Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Herpes 2007;14(3):66-71 [PMID: 18371289].

Thorne JE et al.: Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with AIDS. Ophthalmology 2007;114:591 [PMID: 17123624].

DISTÚRBIOS DA CÓRNEA

ENEVOAMENTO DA CÓRNEA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O enevoamento da córnea pode ser causado por anomalias do desenvolvimento, distúrbios metabólicos, trauma e infecção.

Achados clínicos

A córnea pode ter uma aparência branca e enevoada no exame com microlanterna. O reflexo vermelho pode estar reduzido ou ausente.

Diagnóstico diferencial

Enevoamento da córnea, lacrimejamento, blefaroespasmo e fotofobia em um recém-nascido são sinais de glaucoma congênito até que se prove o contrário. Trauma direto à córnea durante um parto com fórceps pode resultar em enevoamento da córnea e ambliopia importante. Anomalias sistêmicas, como atraso no desenvolvimento e insuficiência hepática ou renal, sugerem distúrbios metabólicos, como mucopolissacaridoses, doença de Wilson e cistinose. Ocorre infiltração na córnea em infecções virais, doença palpebral por estafilococos, distrofias da córnea e ceratite intersticial devido à sífilis congênita.

Uma avaliação completa por um oftalmologista é necessária e deve ser realizada com urgência quando há suspeita de glaucoma congênito.

Complicações

Há probabilidade de perda de visão devido à ambliopia de privação.

Tratamento

Depende da doença de base. Talvez seja necessário tratamento cirúrgico do glaucoma e possível transplante de córnea.

Prognóstico

Depende da extensão do comprometimento da córnea, bem como da resposta ao tratamento cirúrgico. Os transplantes de córnea apresentam uma frequência de rejeição muito alta e, consequentemente, um prognóstico ruim.

CERATITE VIRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Herpes simples, herpes-zóster e adenovírus podem infectar a córnea.
- Quando o epitélio da córnea é afetado, pode-se observar um padrão dendrítico ou ameboide na coloração com fluoresceína.

Achados clínicos

Os pacientes geralmente apresentam olho vermelho e dolorido. A fotofobia e a redução da visão também são queixas comuns. Febre, mal-estar e sintomas de infecção do aparelho respiratório superior podem estar presentes.

A administração de fluoresceína à córnea afetada revela áreas de coloração quando analisada sob luz azul. Também é possível perceber redução da acuidade visual, fotofobia e conjuntivite. O exame com lâmpada de fenda pode mostrar infiltrados brancos sob o epitélio da córnea.

Diagnóstico diferencial

Abrasão da córnea, úlcera bacteriana da córnea, irite.

Tratamento

Antivirais tópicos, como trifluridina e vidarabina, são indicados quando a infecção por herpes simples estiver limitada ao epitélio da córnea, embora o tratamento sistêmico adicional seja necessário em recém-nascidos. Corticosteroides tópicos podem ser um complemento útil ao tratamento antiviral quando houver doença do estroma. O uso de corticosteroides na presença de doença herpética deve ser receitado apenas por um oftalmologista em

razão do risco de piorar a doença. Aciclovir oral administrado na fase inicial (primeiros 5 dias) pode ser útil no tratamento de doença ocular causada por herpes-zóster. A profilaxia com aciclovir é útil na prevenção de ceratite epitelial herpética recorrente (ver seção anterior sobre Conjuntivite Viral) e ceratite do estroma causada por herpes simples.

A conjuntivite adenoviral pode progredir para ceratite 1-2 semanas após seu início. A visão pode ficar reduzida. Na maioria dos casos, não é necessário nenhum tratamento, já que a ceratite adenoviral em geral é autolimitada. Entretanto, o adenovírus é altamente contagioso e de fácil disseminação (ver seção anterior sobre Conjuntivite Viral).

Prognóstico

O comprometimento da córnea por herpes simples pode ser recorrente e levar à cegueira.

ÚLCERAS DA CÓRNEA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Talvez haja redução da visão, dor, congestão dos olhos, infiltrado branco na córnea ou úlcera (Figura 15-22) e hipópio (pus na câmara anterior).
- Úlceras bacterianas da córnea em crianças saudáveis que não usam lentes de contato geralmente são secundárias a trauma decorrente de abrasão na córnea ou de corpo estranho penetrante.

Achados clínicos

Uma úlcera da córnea aparece como uma mancha branca na superfície da córnea que cora com fluoresceína. Sintomas associados incluem dor e redução da visão. Os sinais normalmente incluem congestão conjuntival, fotofobia, lacrimejamento e secreção purulenta.



▲ **Figura 15-22** Úlcera da córnea. Observe infiltrado branco localizado na córnea inferior.

Diagnóstico diferencial

Ceratite viral, abrasão da córnea, corpo estranho penetrante.

Complicações

Poderá haver perda permanente da visão em decorrência da formação de cicatrizes na córnea. Talvez seja necessário um transplante de córnea.

Tratamento

Encaminhamento imediato a um oftalmologista é necessário para cultura e tratamento com antibióticos.

Prognóstico

Depende do tamanho da úlcera e se há comprometimento da córnea central.

DISTÚRBIOS DO CRISTALINO

Distúrbios do cristalino incluem anomalias na transparência ou na posição. Opacidade do cristalino (catarata) pode afetar a visão, dependendo de sua densidade, tamanho e posição. O potencial visual também é influenciado pela idade de início e pelo sucesso do tratamento da ambliopia.

CATARATA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- As cataratas em crianças podem ser uni ou bilaterais, aparecer como defeitos isolados ou estar acompanhadas de outras doenças oculares ou de doença sistêmica (Figura 15-23).

Achados clínicos

As queixas de apresentação podem incluir leucocoria, má fixação e estrabismo ou nistagmo (ou ambos). A ausência de reflexo



▲ **Figura 15-23** Catarata causando leucocoria.

vermelho no recém-nascido pode sugerir a possibilidade de catarata, especialmente se a pupila tiver sido dilatada para exame. Isso requer encaminhamento urgente a um oftalmologista.

Em geral há indicação de investigação laboratorial de causas infecciosas e metabólicas de catarata congênita. Tal investigação inclui culturas ou testes sorológicos para toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes-vírus simples e sífilis, bem como de avaliação para detecção de erros metabólicos, como ocorrências com galactosemia ou síndrome de Lowe.

Diagnóstico diferencial

Enevoamento da córnea, tumor intraocular, descolamento da retina.

Complicações

Cataratas em crianças estão geralmente associadas à ambliopia de privação grave.

Tratamento

O diagnóstico e o tratamento precoces são necessários para prevenir a ambliopia de privação em crianças menores de 9 anos, considerando que elas são visualmente imaturas. Cataratas visualmente importantes devem ser removidas antes da sexta semana de vida para prevenir a ambliopia de privação. A recuperação com lente intraocular é comum, especialmente em cataratas removidas após a idade de 2 anos. Todavia, lentes de contato e óculos ainda desempenham um papel importante, assim como a oclusão do olho com melhor visão, no tratamento da ambliopia.

Prognóstico

A acuidade visual depende de quando a catarata foi diagnosticada e tratada. O glaucoma geralmente está associado a cataratas infantis e pode resultar em prognóstico ruim se não controlado.

DESLOCAMENTO DO CRISTALINO/DESVIO DO CRISTALINO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O deslocamento não traumático do cristalino é geralmente bilateral.
- A subluxação causa erros de refração importantes, difíceis de corrigir.

Patogênese

Doenças sistêmicas, incluindo síndrome de Marfan, homocistinúria, síndrome de Weill-Marchesani, deficiência de sulfito oxidase, hiperlisinemia, sífilis e síndrome de Ehlers-Danlos, geralmente estão associadas ao deslocamento do cristalino.

Achados clínicos

O exame com lâmpada de fenda revela mau posicionamento do cristalino. A refração normalmente revela astigmatismo importante. Uma avaliação oftálmica completa, bem como uma avaliação genética e metabólica podem ser necessárias.

Diagnóstico diferencial

Desvio do cristalino devido à doença sistêmica *versus* trauma.

Complicações

O desvio do cristalino pode causar redução da visão e ambliopia devido a erros de refração induzidos. Uma outra preocupação oftalmológica é o glaucoma com bloqueio pupilar, no qual um cristalino malposicionado e instável interfere no fluxo normal do humor aquoso do corpo ciliar (posterior à pupila), onde é produzido, até a malha trabecular (anterior ao plano pupilar).

Tratamento

A lensectomia cirúrgica pode ser necessária se a acuidade visual não melhorar significativamente com o uso de óculos ou de lentes de contato. Distúrbios metabólicos e/ou genéticos subjacentes necessitam de uma abordagem multidisciplinar.

Prognóstico

Depende da gravidade do deslocamento do cristalino e da necessidade de lensectomia.

Haider S, Qureshi W, Ali A: Leukocoria in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45(3):179180 [PMID: 18524199].

DISTÚRBIOS DA RETINA

HEMORRAGIAS RETINIANAS NO RECÉM-NASCIDO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hemorragias retinianas são comumente observadas em recém-nascidos saudáveis.
- As hemorragias retinianas ocorrem mais frequentemente após um parto natural, mas também podem manifestar-se após parto por sucção ou cesariana.

Achados clínicos

O exame com dilatação da retina revela hemorragias uni ou bilaterais, que podem ocorrer em qualquer local da retina. Podem manifestar-se como hemorragias em forma de pontos, em forma de manchas, sub-retinianas ou pré-retinianas. Também podem irromper para dentro do vítreo.

Diagnóstico diferencial

Ver seção anterior sobre Traumatismo Craniano por Abuso e Traumatismo Não Acidental.

Tratamento

Recomenda-se observação, uma vez que as hemorragias retinianas do recém-nascido geralmente desaparecem no primeiro mês de vida.

Prognóstico

Excelente.

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lactentes com peso ao nascer menor que 1.500 g ou idade gestacional de 32 semanas ou menos necessitam de exame da retina por um oftalmologista para detecção de retinopatia da prematuridade.
- Estudos de análise de custo determinaram que a triagem e a fotoablação a *laser* da retinopatia da prematuridade continuam sendo intervenções médicas com boa relação custo-benefício.
- O termo de política conjunta da AAP, da AAO e da AAPOS sobre exames de triagem em lactentes prematuros para detecção de retinopatia da prematuridade está disponível em http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/2/572.

Patogênese

Bebês prematuros com vascularização incompleta da retina apresentam risco de desenvolver vascularização retiniana periférica anormal, o que pode levar ao descolamento da retina e à cegueira. A causa desse distúrbio — incluindo o papel do suplemento de oxigênio no período neonatal — ainda não está totalmente esclarecida. Estudos recentes sugerem que o fator de crescimento do endotélio vascular pode ter um papel crucial no desenvolvimento da retinopatia da prematuridade, e métodos para sua modulação estão sendo investigados. Outros fatores de risco que predispõem à retinopatia da prematuridade grave são displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, sepse, apneia e bradicardia, além de mutações do gene da doença de Norrie. Indivíduos brancos do sexo masculino, lactentes com doença de zona 1 e lactentes com peso ao nascer e idade gestacional muito baixos apresentam maior risco de desenvolver retinopatia da prematuridade grave com necessidade de tratamento.

Prevenção

O risco de perda de visão devido à retinopatia da prematuridade pode ser reduzido pela triagem oportuna dos bebês prematuros por um oftalmologista.

Quadro 15-3 Estágios da retinopatia da prematuridade

Estágio I	Linha ou borda de demarcação dividindo a retina vascular da avascular.
Estágio II	Crista. A linha do estágio I adquire volume e torna-se saliente acima da retina superficial, formando uma crista.
Estágio III	Crista com proliferação fibrovascular extrarretiniana.
Estágio IV	Descolamento subtotal da retina.
Estágio V	Descolamento total da retina.

Achados clínicos

O estudo conhecido como CRYOROP (Crioterapia para Retinopatia da Prematuridade) desenvolveu uma nomenclatura padrão para descrever a progressão e a gravidade da RDP (Quadro 15-3). Como os vasos sanguíneos retinianos emanam do nervo óptico e não cobrem totalmente a retina em desenvolvimento até o final da gravidez, o nervo óptico é usado como marco central. A zona mais imatura da retina, a zona 1, é o círculo imaginário concêntrico mais posterior em torno do nervo óptico. Logo após vem a zona 2, seguida pela zona 3. A doença de zona 1 apresenta, por definição, maior risco que a doença de regiões mais anteriores. De forma semelhante, os estágios dos vasos anormais são numerados de zero, ou simplesmente vascularização incompleta, até os estágios I a V.

As recomendações de quando o primeiro exame ocular deve ser realizado são apresentadas no termo de política conjunta publicado por AAP, AAO e AAPOS e se baseiam na idade gestacional ao nascimento (http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/2/572). A frequência de exames de acompanhamento depende dos achados e dos fatores de risco para desenvolvimento da doença. A maioria dos lactentes é avaliada a cada 1-2 semanas. A RDP geralmente é resolvida quando o lactente atinge 40 semanas da idade gestacional estimada. Os exames podem ser interrompidos quando as retinas estiverem totalmente vascularizadas ou quando o lactente tiver 4 semanas de idade gestacional e nunca tiver tido doença pré-limiar ou algo pior, ou apresentar vascularização até a zona 3 e nunca tiver tido doença de zona 1 ou 2.

Complicações

Baixa visão, descolamento da retina.

Tratamento

O tratamento cirúrgico da RDP é indicado quando há RDP de zona 1 em qualquer estágio e doença *plus*, RDP de zona 1 estágio III sem doença *plus*, RDP de zona 2 estágio II ou III e doença *plus*. O tratamento da RDP feito em até 72 h pode reduzir a ocorrência de desfechos visuais desfavoráveis em até 50%. O tratamento com diodo de *laser* substituiu a crioterapia em larga escala, porque fornece melhor acesso para tratamento da doença de zona 1, causando menos inflamação. No entanto, alguns pacientes ainda progridem para descolamento da retina, que pode ter um prognóstico muito ruim para a visão. O tratamento cirúrgico para o descolamento da retina envolve introflexão escleral

ou vitrectomia com preservação do cristalino por um oftalmologista especializado em cirurgia vitreorretiniana.

Prognóstico

A maioria dos casos de RDP não progride para descolamento da retina e não necessita de tratamento. Contudo, a RDP continua sendo uma das principais causas de cegueira em crianças. Aquelas com história de RDP apresentam um risco muito maior de desenvolverem estrabismo, ambliopia, miopia e glaucoma que crianças saudáveis.

Dunbar JA et al.: Cost-utility analysis of screening and laser treatment of retinopathy of prematurity. J AAPOS 2009;13(2):186-190 [PMID: 19393519].

Sylvester CL: Retinopathy of prematurity. Semin Ophthalmol 2008;23(5):318-323 [PMID: 19085434].

RETINOBLASTOMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O retinoblastoma é a neoplasia maligna intraocular primária mais comum na infância, com uma incidência estimada em 1:17.000 e 1:34.000 nascimentos vivos (ver Capítulo 29).
- A maioria dos pacientes o apresenta antes dos 3 anos de idade.

Patogênese

As formas genéticas do retinoblastoma são autossômicas dominantes com grande penetração. A doença pode consistir em uma massa solitária ou tumores múltiplos em um ou em ambos os olhos. Todos os casos bilaterais e alguns casos unilaterais são causados por mutações germinativas; entretanto, a maioria dos casos unilaterais é causada por uma mutação retiniana somática. Em ambas as situações, a mutação ocorre no gene do retinoblastoma (*Rb*) no cromossomo 13q14. Este é um gene supressor de tumor. Uma cópia com mutação pode ser adquirida de uma forma autossômica dominante (mutação germinativa). Se ocorrer uma segunda mutação espontaneamente em qualquer célula, é provável que haja tumorigênese. Indivíduos com mutação germinativa apresentam risco para o desenvolvimento de tumores, e não de retinoblastoma (tumores pineais, osteossarcoma e outros sarcomas de tecidos moles). Deve-se inferir que todas as crianças com retinoblastoma uni ou bilateral tenham a forma germinativa, devendo ser acompanhadas de forma expectante para a detecção de outros tumores no olho não afetado e em locais extraoculares. Aproximadamente 15% dos pacientes com doença unilateral têm mutações germinativas.

Achados clínicos

O sinal inicial mais comum em uma criança com retinoblastoma previamente não diagnosticado é a leucocoria (ver Figura 15-1). A avaliação do reflexo vermelho pupilar é importante, embora um reflexo vermelho normal não exclua o retinoblastoma. O exame requer oftalmoscopia indireta com depressão escleral e dilatação das pupilas realizadas por um oftalmologista. Outras manifestações iniciais incluem estrabismo, olho vermelho, glaucoma ou pseudo-hipópio (aspecto de material semelhante a pus na câmara anterior).

Testes genéticos estão disponíveis para pacientes com retinoblastoma. Uma vez que a mutação causal é encontrada em um indivíduo afetado, os membros não afetados da família devem ser avaliados para determinar seu risco pessoal e reprodutivo. Isso evita muitos exames desnecessários sob anestesia em parentes jovens de pacientes com retinoblastoma.

Diagnóstico diferencial

Doença de Coats, uveíte, endoftalmite.

Complicações

Óbito, se não tratado adequadamente.

Tratamento

O objetivo do tratamento é preservar o olho e a maior parte da visão possível. A quimiorredução é usada para reduzir o volume tumoral inicial. O tratamento local com fotocoagulação a *laser*, crioterapia, radioterapia em placa ou termoterapia pode preservar a visão e poupar a enucleação e radiação do paciente.

Prognóstico

Geralmente bom, exceto nos países em desenvolvimento, onde as crianças, em geral, sucumbem devido à falta de tratamento.

Lin P, O'Brien JM: Frontiers in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 2009;148(2):192-198 [Epub 2009 May 24] [PMID: 19477707].

DESCOLAMENTO DA RETINA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Um descolamento da retina pode manifestar-se como reflexo vermelho anormal ou ausente.
- Crianças maiores podem queixar-se de visão reduzida, lampejos, moscas volantes ou defeitos do campo de visão.

Patogênese

As causas comuns são trauma e miopia de alto grau. Outras causas são RDP, síndrome de Marfan e síndrome de Stickler.

Achados clínicos

Os sintomas do descolamento são moscas volantes, lampejos e perda do campo visual; entretanto, as crianças geralmente não

conseguem avaliar ou verbalizar seus sintomas. Um descolamento pode não ser descoberto até que a criança seja encaminhada após resultado insatisfatório no teste de visão, até que o estrabismo se sobreponha ou até que a leucocoria seja observada.

Diagnóstico diferencial

Tumor intraocular.

Complicações

Perda de visão, glaucoma, estrabismo.

Tratamento

O tratamento do descolamento da retina é cirúrgico. Em crianças com distúrbios que predisponham ao descolamento da retina ou com uma história familiar significativa, exames sob anestesia por um oftalmologista, com tratamento profilático com *laser*, são geralmente recomendados.

Prognóstico

Depende da localização e da duração do descolamento.

RETINOPATIA DIABÉTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A retinopatia diabética é uma complicação vascular específica do diabetes melito. Os pacientes com diabetes tipo 1 ou dependente de insulina apresentam maior risco de desenvolver retinopatia proliferativa grave com consequente perda de visão do que aqueles com diabetes tipo 2 ou não dependente de insulina.
- A relação custo-benefício dos exames de triagem para retinopatia diabética em crianças requer uma avaliação mais detalhada.

Prevenção

O controle do diabetes é a melhor maneira de prevenir as complicações oculares.

Achados clínicos

O início agudo do diabetes pode ser acompanhado por visão turva repentina devido à miopia e à catarata.

Em crianças maiores que 9 anos, o encaminhamento a um oftalmologista para a triagem de retinopatia deve ocorrer 3-5 anos após o início do diabetes. Ambas as doenças podem ser reversíveis com um bom controle glicêmico. Crianças jovens com diabetes tipo 1 devem ser acompanhadas para detecção da síndrome de Wolfram ou DIDMOAD, síndrome na qual o diabetes melito ocorre em conjunto com diabetes insípido, atrofia óptica e surdez.

Complicações

Perda de visão devido à hemorragia vítrea, edema macular, glaucoma neovascular, catarata ou descolamento da retina.

Tratamento

A retinopatia diabética proliferativa grave requer fotocoagulação panretiniana a *laser* ou cirurgia vitreorretiniana (ou ambas). A catarata geralmente requer remoção cirúrgica e colocação de lente intraocular. As injeções intraoculares de esteroides têm sido usadas para tratar o edema macular em adultos, mas seu papel não está bem estabelecido em crianças.

Prognóstico

Depende da gravidade da retinopatia e das complicações associadas.

Huo B et al.: Clinical outcomes and cost-effectiveness of retinopathy screening in youth with type 1 diabetes. Diabetes Care 2007;30:362 [PMID: 17259509].

DOENÇAS DO NERVO ÓPTICO

NEUROPATIA ÓPTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A função do nervo óptico é avaliada verificando-se acuidade visual, visão colorida, resposta pupilar e campos visuais.

Achados clínicos

A função deficitária do nervo óptico resulta em visão central ou periférica reduzida, visão colorida reduzida, estrabismo e nistagmo. Distúrbios do nervo óptico podem ser resultado de malformação congênita, malignidade, inflamação, infecção, distúrbios metabólicos e trauma.

O exame da lanterna oscilante é usado para avaliar a função de cada nervo óptico. É realizado por meio da incidência alternada de uma luz em frente de cada pupila, para verificar a presença de defeito pupilar aferente ou defeito pupilar de Marcus Gunn. Uma resposta anormal no olho afetado é a dilatação da pupila quando a luz é direcionada para dentro desse olho após ser aplicada no outro olho com seu nervo óptico saudável. Isso resulta da menor condução ao longo do nervo óptico do olho afetado que, em consequência, resulta em menor contração da pupila de ambos os olhos do que ocorre quando a luz é aplicada ao olho não afetado. *Hippus* — movimentos de dilatação



▲ **Figura 15-24** Mielinização estendendo-se da parte superior do nervo óptico até a retina.

e de contração da pupila — pode ser confundido com defeito pupilar aferente.

O nervo óptico é avaliado quanto ao tamanho, ao formato, à cor e à vascularidade. Eventualmente, ocorre mielinização após a entrada da cabeça do nervo óptico. O nervo óptico tem um aspecto branco, com borda plumosa (Figura 15-24). A mielinização sobre a retina pode estar associada à miopia e à ambliopia. Os defeitos anatômicos do nervo óptico incluem defeitos colobomatosos e depressões.

Tratamento

É necessário o tratamento da doença de base que leva à neuropatia óptica.

Prognóstico

Depende da gravidade da neuropatia óptica e da doença de base.

HIPOPLASIA DO NERVO ÓPTICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A hipoplasia do nervo óptico pode estar associada à ausência do septo pelúcido e à disfunção hipotálamo-hipofisária, que é conhecida como displasia septo-óptica ou síndrome de Morsier.
- Crianças com displasia septo-óptica e hipocortisolismo apresentam risco de morte súbita durante doença febril decorrente de distúrbio termorregulador e de desidratação resultante de diabetes insípido.

Patogênese

A hipoplasia do nervo óptico pode ocorrer em lactentes de mães diabéticas e também tem sido associada ao uso de álcool ou à ingestão de quinino ou fenitoína durante a gravidez. Anatomicamente, o nervo óptico pode variar entre ausente (aplasia) e próximo do tamanho total, com defeito segmentar.

Achados clínicos

A função visual com hipoplasia do nervo óptico varia de levemente reduzida à ausência de percepção luminosa. Se apenas um olho for afetado, a criança geralmente apresenta estrabismo. Se ambos os olhos forem acometidos, o nistagmo é comumente o sinal de apresentação. A oftalmoscopia é realizada para visualizar diretamente os nervos ópticos e para determinar a gravidade da hipoplasia. A neuroimagem do cérebro e consulta com um endocrinologista são recomendadas para todos os pacientes com hipoplasia do nervo óptico bilateral.

Tratamento

A ambliopia sensorial e erros de refração importantes devem ser tratados por um oftalmologista. Pode ser necessária a cirurgia do estrabismo em alguns pacientes. Anomalias endócrinas devem ser tratadas conforme a necessidade.

Prognóstico

Hipoplasia do nervo óptico bilateral grave apresenta um prognóstico ruim.

PAPILEDEMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O papiledema (edema do nervo óptico) está associado à pressão intracraniana elevada devido a qualquer causa como tumor, craniossinostose ou infecção intracraniana.

Patogênese

Hidrocefalia e tumores intracranianos são causas comuns de papiledema. No pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana idiopática), a neuroimagem é normal, mas pode haver papiledema, cefaleia e tinido pulsante. O papiledema ocorre praticamente de forma semelhante em meninos e meninas e, às vezes, está associado à obesidade ou à infecção do aparelho respiratório superior. Outras causas associadas são infecções virais, uso e interrupção de corticoterapia, infecção sinusal, trauma, uso de tetraciclina, hormônio de crescimento e trombose do seio venoso. No início do distúrbio, o paciente pode não perceber uma alteração na visão, embora o ponto cego possa estar aumentado. O escurecimento temporário da visão (amaurose fugaz) pode ocorrer à medida que o processo se torna mais duradouro.

Efeitos adicionais sobre a visão ocorrem quando o papiledema se torna crônico e leva à atrofia óptica. Os exames complementares e o tratamento têm por objetivo encontrar a causa subjacente sistêmica ou do SNC.

Achados clínicos

A visualização direta do nervo óptico por oftalmoscopia revela um disco elevado com margens indistintas, aumento do diâmetro do vaso e hiperemia. Hemorragias e exsudatos estão presentes em casos mais graves. As alterações observadas podem ser sutis a marcantes. Alterações na cabeça do nervo óptico são bilaterais e geralmente simétricas.

Diagnóstico diferencial

Pseudopapiledema, drusas do nervo óptico.

Tratamento

O tratamento da hipertensão intracraniana idiopática pode ser farmacológico — por exemplo, usando acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica ou um corticosteroide. A punção lombar diagnóstica também pode ser curativa. A fenestração da bainha do nervo óptico e a derivação ventriculoperitoneal são intervenções cirúrgicas utilizadas quando as medidas conservadoras não são bem-sucedidas.

Complicações

Atrofia óptica e perda de visão.

Prognóstico

Depende da etiologia de base, da duração e do controle da pressão intracraniana elevada.

PAPILITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A papilite é uma forma de neurite óptica observada no exame oftalmoscópico como inflamação da cabeça do nervo óptico.
- A neurite óptica em pacientes pediátricos pode ser idiopática ou associada à esclerose múltipla, à encefalomielite disseminada aguda, à doença de Devic ou à doença de arranhadura de gato.

Achados clínicos

A papilite pode ter a mesma aparência que o papiledema. Entretanto, a papilite pode ser unilateral, e o papiledema é quase sempre bilateral. A papilite pode ser diferenciada do papiledema por meio de um defeito pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn), pelo seu maior efeito na redução da acuidade visual e da visão colorida e pela presença de um escotoma central. O papiledema que ainda não é crônico não tem um efeito tão marcante na visão. Como a pressão intracraniana elevada pode causar papiledema e paralisia do sexto nervo (abducente), o papiledema pode ser diferenciado da papilite se houver esotropia e perda de abdução. Contudo, a esotropia também pode desenvolver-se de forma secundária em um olho que perdeu a visão devido à papilite. No pseudopapiledema (uma variante normal do disco óptico), o disco tem aspecto elevado, com margens indistintas e um padrão vascular normal. O pseudopapiledema, às vezes, ocorre em indivíduos hipermetropes. A neurite retrobulbar — inflamação de um nervo óptico, mas com uma cabeça de nervo de aspecto normal — está associada à dor e a outros achados de papilite.

Os exames adicionais do paciente com papilite incluem punção lombar e análise do líquido cerebrospinal. A infecção por *B. henselae* pode ser detectada por teste sorológico. A RM é o exame de imagem de escolha. Uma RM anormal está associada a um desfecho visual pior.

Diagnóstico diferencial

Infiltração neoplásica do nervo óptico.

Complicações

Redução de acuidade visual, visão colorida, visão periférica e sensibilidade ao contraste.

Tratamento

O tratamento da doença de base e o uso de corticosteroides sistêmicos fazem-se necessários.

Prognóstico

Depende do processo da doença de base.

ATROFIA ÓPTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A atrofia óptica é a palidez do nervo óptico observada na oftalmoscopia.

Achados clínicos

A atrofia óptica é encontrada em crianças mais frequentemente após comprometimento neurológico durante o período perinatal. Um exemplo seria um bebê prematuro que desenvolve hemorragia intraventricular. Hidrocefalia, glioma do nervo óptico, craniossinostose, certas doenças neurológicas e toxinas, como

álcool metílico, podem causar atrofia óptica, assim como o fazem certos erros inatos do metabolismo, papiledema de longa duração ou papilite.

O exame direto do nervo óptico por meio da oftalmoscopia revela uma cabeça do nervo óptico com coloração creme ou branca com possível depressão. O exame de neuroimagem pode ser necessário para delinear anomalias do SNC.

Complicações

Perda de visão, redução da visão periférica e sensibilidade ao contraste.

Tratamento

Recomenda-se tratamento da doença de base.

Prognóstico

Depende da gravidade da atrofia do nervo óptico e dos deficits neurológicos associados.

DOENÇAS DA ÓRBITA

CELULITE PERIORBITÁRIA E ORBITÁRIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A fáscia das pálpebras junta-se com o septo orbitário fibroso para isolar a órbita das pálpebras.
- O septo orbitário ajuda a reduzir o risco de uma infecção palpebral disseminar-se para a órbita.
- As infecções que se desenvolvem anteriormente ao septo orbitário são chamadas de pré-septais.
- A celulite orbitária denota infecção posterior ao septo orbitário e pode causar complicações graves, como neuropatia óptica isquêmica aguda ou abscesso cerebral.

Patogênese

A celulite pré-septal (periorbitária) geralmente se desenvolve a partir de uma fonte exógena local, como abrasão palpebral, a partir de outras infecções (hordéolo, dacriocistite ou calázio) ou a partir de lesões infeccionadas de varicela ou de picadas de insetos. Os patógenos mais comuns são o *S. aureus* e o *S. pyogenes* cultivados a partir dessas fontes. As infecções pré-septais em crianças menores de 3 anos também ocorrem em decorrência de bacteriemia, embora isso seja muito menos comum desde que a vacinação contra o *Haemophilus influenzae* foi disponibilizada. A bacteriemia por *S. pneumoniae* ainda é uma causa eventual dessa infecção. Crianças com celulite periorbitária a partir de suspeita de bacteriemia devem ser examinadas para detecção de focos adicionais de infecção.

A celulite orbitária quase sempre se desenvolve a partir de infecção sinusal contígua, porque as paredes dos três seios paranasais compõem porções das paredes orbitárias, e a infecção pode ultrapassar essas paredes ou disseminar-se via sistema venoso fortemente anastomótico. O conteúdo orbitário pode apresentar fleimão (celulite orbitária) ou pode haver aparecimento de pus franco na órbita (abscesso orbitário). Os agentes patogênicos são aqueles da sinusite aguda ou crônica — flora respiratória e anaeróbios. O *S. aureus* também está geralmente envolvido.

A frequência de celulite orbitária e pré-septal por *S. aureus* resistente à meticilina aumentou nos últimos anos.

Achados clínicos

Crianças com celulite pré-septal geralmente apresentam pálpebras eritematosas e edemaciadas, dor e febre baixa. A visão, os movimentos oculares e o olho em si são normais. A redução da visão, a restrição dos movimentos oculares e o defeito papilar aferente sugerem celulite orbitária.

A celulite orbitária manifesta-se como sinais de doença periorbitária, bem como proptose (olho saliente), restrição dos movimentos oculares e dor na movimentação dos olhos. A febre geralmente é alta. É necessária TC ou RM para estabelecer a extensão da infecção na órbita e seios paranasais.

Diagnóstico diferencial

Neoplasia primária ou metastática da órbita, pseudotumor da órbita (inflamação orbitária idiopática), corpo estranho na órbita com infecção secundária.

Complicações

A celulite pré-septal pode progredir para celulite orbitária. A celulite orbitária pode resultar em perda permanente da visão devido à neuropatia óptica compressiva. A proptose pode causar exposição da córnea, ressecamento e formação de cicatrizes. A celulite orbitária grave pode levar à trombose do seio cavernoso, à disseminação intracraniana e ao óbito.

Tratamento

O tratamento para a infecção por celulite pré-septal e orbitária é feito com antibióticos sistêmicos. O tratamento de infecções orbitárias pode necessitar de drenagem cirúrgica do abscesso subperiosteal, além do uso de antibióticos intravenosos. A drenagem dos seios paranasais infectados geralmente faz parte do tratamento.

Prognóstico

A maioria dos pacientes tem um bom desfecho com tratamento imediato.

Goldstein SM, Shelsta HN: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus periorbital cellulitis: A problem here to stay. Ophthal Plast Reconstr Surg 2009;25(1): 77 [PMID: 19273945].

ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- As anomalias faciais podem afetar a órbita e o sistema visual.
- As anomalias craniofaciais ocorrem em craniossinostoses e síndromes, como de Treacher Collins e de Pierre Robin.
- A síndrome alcoólica fetal está associada a alterações semelhantes nos anexos oculares.

Achados clínicos

Anomalias oculares associadas à doença craniofacial que afeta as órbitas incluem comprometimento visual, proptose, exposição da córnea, hipertelorismo (órbitas com grande espaçamento), estrabismo, ambliopia, coloboma palpebral, papiledema, erros de refração e atrofia óptica.

Tratamento

Anomalias orbitárias e oculares associadas a anomalias craniofaciais geralmente requerem uma abordagem multidisciplinar. O tratamento pode incluir cirurgia orbitária e do estrabismo. Os oftalmologistas também tratam ambliopia, erros de refração e exposição da córnea, quando presentes.

Baranello G et al.: Visual function in nonsyndromic craniosynostosis: Past, present, and future. Childs Nerv Syst 2007;23(12):1461-1465 [Epub 2007 Aug 15] [PMID: 17701186].

TUMORES DA ÓRBITA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tanto lesões benignas como malignas ocorrem em órbitas de crianças.
- O tumor benigno mais comum é o hemangioma capilar (Figura 15-25).
- O tumor maligno primário mais comum da órbita é o rabdomiossarcoma.

Achados clínicos

Hemangiomas capilares podem estar localizados superficialmente nas pálpebras ou profundamente na órbita e podem causar ptose, erros de refração e ambliopia. Lesões mais profundas podem causar proptose. Os hemangiomas capilares em lactentes inicialmente aumentam de tamanho antes de involuir em torno dos 2-4 anos.



▲ **Figura 15-25** Hemangioma palpebral superior direito causando ptose.

Cistos dermoides orbitários variam de tamanho e geralmente são encontrados no lado temporal da fronte e da borda orbitária, ou na região supranasal. Essas lesões são firmes, bem encapsuladas e móveis. A ruptura do cisto causa uma reação inflamatória grave.

O linfangioma que afeta a órbita é geralmente pouco encapsulado, aumenta de tamanho na infecção respiratória superior e é suscetível à hemorragia. Outros tumores benignos da órbita são pseudotumor orbitário, neurofibroma, teratoma e tumores nos ossos, no tecido conectivo e no tecido neural.

O rabdomiossarcoma orbitário (ver Capítulo 29) cresce rapidamente e desloca o globo ocular. A média de idade na apresentação é de 6-7 anos. Em geral, o tumor é inicialmente confundido com edema orbitário devido a trauma insignificante.

Também ocorrem tumores com metástase para a órbita; o neuroblastoma é o mais comum. O paciente pode apresentar proptose, equimose orbitária (olhos de guaxinim), síndrome de Horner ou opsoclonia (movimentos oculares rápidos). Sarcoma de Ewing, leucemia, linfoma de Burkitt e o grupo de doenças denominado histiocitose X podem acometer a órbita.

Exame de visão, de movimentos oculares, das pálpebras e das órbitas geralmente mostra ambliopia, mau posicionamento das pálpebras, estrabismo e proptose. O uso de TC ou RM é necessário para delinear a localização e o tamanho dos tumores orbitais.

Diagnóstico diferencial

Pseudotumor orbital (inflamação idiopática da órbita), celulite orbitária.

Tratamento

O tratamento de hemangiomas capilares inclui observação e corticosteroides intralesionais ou sistêmicos. O tratamento é indicado se a lesão é grande o suficiente para causar ambliopia. Astigmatismo induzido ou ambliopia (ou ambos) são tratados com óculos e oclusores, respectivamente. O tratamento de dermoides orbitais é por meio de excisão.

O rabdomiossarcoma é tratado com radiação e quimioterapia após o diagnóstico ser confirmado pela biópsia. Com um diagnóstico rápido e um tratamento adequado, a taxa de sobrevida

de pacientes com rabdomiossarcoma da órbita confinado a esta é próxima de 90%.

O tratamento de doença metastática requer manejo por um oncologista e pode incluir quimioterapia e radioterapia.

Prognóstico

Depende da doença de base.

Chung EM et al.: From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumor like lesions: Neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. Radiographics 2007;27:1159 [PMID: 17620473].

Chung EM et al.: From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: Nonosseous lesions of the extraocular orbit. Radiographics 2007;27(6):1777-1799 [PMID: 18025517].

Chung EM et al.: From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: Osseous lesions of the orbit. Radiographics 2008;28(4):1193-1214 [PMID: 18635637].

NISTAGMO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Nistagmo é uma oscilação rítmica ou rápida dos olhos. Pode ser uni ou bilateral, mais acentuado em um olho ou dependente do olhar.

Patogênese

O nistagmo pode estar associado à esotropia ou pode ocorrer em lesões oculares que causam ambliopia de privação (p. ex., catarata e ptose palpebral) ou distúrbios nos quais as vias ópticas são hipoplásicas, às vezes chamados de "nistagmo sensorial". O nistagmo é observado na hipoplasia do nervo óptico, na hipoplasia macular, na aniridia e no albinismo. O nistagmo também pode ocorrer em estruturas oculares normais e no desenvolvimento aparentemente normal do SNC, às vezes chamado de "nistagmo motor". No último caso, o nistagmo pode ser bloqueado em certas posições do olhar, causando uma torção da face ou do pescoço. O nistagmo latente ocorre quando um olho é ocluído. Esse tipo de nistagmo ocorre em pacientes com esotropia congênita. Pode haver ambliopia associada.

A maioria dos nistagmos que ocorrem na infância é de origem ocular, mas doença do SNC e, menos frequentemente, doença da orelha interna são outras causas. Quando o nistagmo é adquirido, é provável que a causa advenha do SNC. Os pacientes devem ser encaminhados a um oftalmologista quando for observado um nistagmo.

Achados clínicos

A avaliação do nistagmo inicia com o oftalmologista pediátrico. Deve-se realizar uma avaliação cuidadosa de defeitos de transiluminação da íris causados por albinismo.

Geralmente, é necessário um eletrorretinograma para excluir patologias retinianas como causa. Alguns tipos de nistagmo, normalmente nistagmo motor, podem ser tratados, geralmente com cirurgia; com menor frequência, os prismas são úteis. *Spasmus nutans*, no qual há um nistagmo rápido, tremeluzente e descordenado na torção da face e do pescoço, geralmente melhora com o tempo. Glioma do hipotálamo pode imitar o *spasmus nutans*. Exames de neuroimagem podem ser necessários para determinar se a causa do nistagmo é uma doença do SNC.

Diagnóstico diferencial

Opsoclonia.

Tratamento

O objetivo é tratar a doença ocular ou de SNC de base. Um oftalmologista pode otimizar a visão corrigindo erros de refração importantes e estrabismo. O alcance da visão varia, dependendo da causa do nistagmo. Alguns pacientes podem beneficiar-se da cirurgia do músculo extraocular.

Prognóstico

A maioria dos indivíduos afetados tem visão subnormal.

AMBLIOPIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A ambliopia é uma redução uni ou bilateral da visão devido ao estrabismo, a erros de refração e/ou à privação visual.
- A ambliopia pode ocorrer apenas durante o período crítico do desenvolvimento visual na primeira década de vida, quando o sistema nervoso visual é plástico.
- Aproximadamente 3% da população é amblíope.

Patogênese

A ambliopia é classificada de acordo com sua causa. A ambliopia estrábica pode ocorrer no olho não dominante de uma criança com estrabismo. A ambliopia refracional pode ocorrer em ambos os olhos se erros de refração importantes não forem tratados (ambliopia amétrope ou refracional). Outro tipo de ambliopia refracional pode ocorrer no olho com pior erro de refração quando há desigualdade entre os olhos (ambliopia anisometrope). A ambliopia de privação ocorre quando cataratas densas ou ptose completa evitam a formação de uma imagem retiniana nítida.

Dos três tipos de ambliopia, a ambliopia de privação resulta na pior visão.

Prevenção

Avaliação da visão e encaminhamento a um oftalmologista em caso de suspeita de ambliopia.

Achados clínicos

A avaliação para detecção de ambliopia deve ser parte integrante dos testes nas consultas de puericultura. A melhor técnica de triagem da ambliopia é a obtenção da acuidade visual de cada olho. Em crianças pré-verbais incapazes de responder à avaliação da acuidade visual, deve-se pesquisar fatores ambliogênicos como estrabismo, opacidades nos meios transparentes, reflexos de Brückner desiguais (reflexos vermelhos pupilares) e história familiar sugestiva de estrabismo, ambliopia ou doença ocular na infância (ver seção anterior sobre Exame Ocular).

Tratamento

Quanto mais cedo for iniciado o tratamento, melhor será a chance de melhorar a acuidade visual. O tratamento geralmente é interrompido após os 9 anos de idade. Fatores ambliogênicos, como erros de refração, são pesquisados. Em razão da enorme sensibilidade do sistema nervoso visual nos lactentes, cataratas congênitas e opacidades nos meios transparentes devem ser diagnosticadas e tratadas nas primeiras semanas de vida. A recuperação visual e o tratamento da ambliopia devem ser iniciados para estimular o desenvolvimento visual.

Após a exclusão de fatores ambliogênicos, o tratamento consiste em ocluir o olho saudável, o que faz com que o sistema nervoso visual processe estímulos do olho amblíope, permitindo, então, o desenvolvimento da visão útil. Outras modalidades de tratamento incluem penalização (borramento) do olho saudável com gotas cicloplégicas (atropina), lentes e filtros.

Prognóstico

Depende da adesão ao tratamento, mas geralmente é bom.

Powell C, Hatt SR: Vision screening for amblyopia in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8(3):CD002020 [PMID: 19588363].

ESTRABISMO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Estrabismo é o mau alinhamento dos olhos.
- Sua prevalência na infância é de aproximadamente 2-3%.
- O estrabismo é classificado pela direção do desvio (esotropia, exotropia, hipertropia, hipotropia) e por sua frequência (constante ou intermitente).
- O estrabismo pode causar ou ser causado por ambliopia.

Esotropia (vesguice)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A pseudoesotropia pode resultar de pregas epicânticas salientes que conferem um aspecto de vesguice aos olhos quando, na realidade, os olhos estão alinhados.
- A esotropia é o desvio dos olhos em direção ao nariz e pode afetar um ou ambos os olhos.

Patogênese

A esotropia congênita (esotropia infantil) aparece no primeiro ano de vida em lactentes hígidos. O desvio é grande e evidente. A esotropia que aparece no primeiro ano também ocorre em bebês prematuros ou em crianças com história perinatal complicada associada a problemas no SNC, como hemorragia intracraniana e leucomalácia periventricular. O tipo mais frequente de esotropia adquirida é o tipo acomodativo (Figura 15-26). O início ocorre geralmente entre as idades de 2 e 5 anos. O desvio é variável quanto à magnitude e à constância e é comumente acompanhado de ambliopia. Um tipo de esotropia acomodativa está associado à alta refração hipermetrópica. Em outro tipo, o desvio é mais acentuado na visão para perto do que na visão para longe. Esse tipo de desvio normalmente está associado a erros de refração inferiores.

A esotropia está associada a certas síndromes. Na síndrome de Möbius (diplegia facial congênita), a paralisia do 6º nervo causadora da esotropia está associada a paralisias dos 7º e 12º nervos cranianos e a deformidades nos membros. A síndrome de Duane pode afetar os músculos retos medial e lateral (ou ambos). Pode ser um defeito isolado ou estar associada a vários defeitos sistêmicos (p. ex., síndrome de Goldenhar). A síndrome de Duane em geral é diagnosticada erroneamente como paralisia do 6º nervo (abducente). O olho esquerdo é afetado mais frequentemente que o olho direito, mas ambos os olhos podem ser acometidos. As meninas em geral são mais suscetíveis que os meninos. Crianças com causas de esotropia paréticas unilaterais ou restritivas podem desenvolver torções da face em direção ao olho afetado, a fim de manter a binocularidade.

Após os 5 anos de idade, qualquer esotropia de início recente deve levantar suspeita de doença do SNC. Massas infratentoriais, hidrocefalia, doenças desmielinizantes e hipertensão intracraniana idiopática são causas de paralisia do nervo abducente, que se manifesta como esotropia, paralisia ou paresia do músculo reto lateral e torção da face. A torção da face é uma tentativa de manter a binocularidade distante do campo de ação do músculo parético. Papiledema é encontrado com frequência, mas não invariavelmente, na pressão intracraniana elevada.

Além da vulnerabilidade do nervo abducente à elevada pressão intracraniana, ele é suscetível à infecção e à inflamação. Otite média e síndrome de Gradenigo (doença inflamatória do osso petroso) podem causar paralisia do 6º nervo. Com menor frequência, enxaqueca e diabetes melito devem ser considerados em crianças com paralisia do 6º nervo.



A



B



C

▲ **Figura 15-26** Esotropia acomodativa. **A:** Sem óculos, esotrópico. **B:** Com óculos, bem alinhado para longe. **C:** Alinhado para perto com correção bifocal.

Achados clínicos

A observação do reflexo de uma minilanterna na córnea, o reflexo luminoso da córnea, é um meio preciso de determinar se os olhos estão alinhados. Na presença de estrabismo, o reflexo luminoso da córnea não estará centralizado em ambos os olhos. A observação dos movimentos oculares pode revelar restrição dos movimentos em certas posições do olhar. O teste de cobertura alternado enquanto a criança fixa os olhos em um alvo próximo e/ou distante revela os movimentos de refixação se os olhos apresentarem esotropia.

Complicações

Ambliopia e acuidade estereoscópica/percepção de profundidade insuficientes.

Tratamento

A avaliação da esotropia requer exame por um oftalmologista. A motilidade, a refração cicloplégica e o exame fundoscópico com dilatação são necessários para determinar a etiologia da esotropia. Algumas crianças necessitam de exames de imagem e de consulta com um neurologista.

A cirurgia é o tratamento de escolha para a esotropia congênita. Há controvérsia quanto à idade da criança na realização da cirurgia para que ela obtenha um ótimo resultado de binocularidade. A faixa etária compreende desde bebês menores de 6 meses até crianças de 2 anos.

O tratamento da esotropia acomodativa inclui óculos com ou sem lentes bifocais, tratamento da ambliopia e, em alguns casos, cirurgia.

No caso de doença neurológica subjacente, o paciente deverá ser encaminhado aos especialistas adequados para tratamento adicional.

Prognóstico

Geralmente bom.

Exotropia (estrabismo divergente)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Exotropia é um tipo de estrabismo no qual os olhos são divergentes, isto é, desviados para fora (Figura 15-27).
- A exotropia pode ser intermitente ou constante e acomete um ou ambos os olhos.

Achados clínicos

O desvio frequentemente inicia de forma intermitente e ocorre após os 2 anos de idade. A exotropia congênita (infantil) é extremamente rara em lactentes saudáveis. A exotropia de início precoce pode ocorrer em lactentes e crianças com problemas neurológicos graves.

A avaliação do reflexo luminoso da córnea revela descentralização nasal do reflexo da minilanterna no olho com desvio. Todas as crianças com exotropia congênita constante necessitam de exames de neuroimagem do SNC. Encaminhamento a um oftalmologista é recomendado.

Complicações

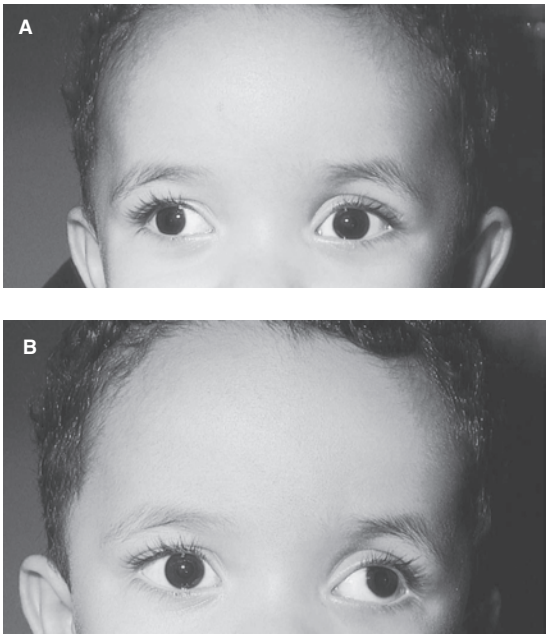
Ambliopia e acuidade estereoscópica/percepção de profundidade insuficientes.

Tratamento

O tratamento da exotropia consiste em cirurgia, exercícios ortópticos, oclusão e eventualmente óculos.

Prognóstico

Geralmente bom.



▲ **Figura 15-27** Exotropia. **A:** Fixação com olho esquerdo. **B:** Fixação com olho direito.

Donahue SP: Clinical practice. Pediatric strabismus. N Engl J Med 2007;356:1040 [PMID: 17347457].

REDUÇÃO DA VISÃO SEM CAUSA APARENTE EM LACTENTES E CRIANÇAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Alguns lactentes com atraso no desenvolvimento visual durante os primeiros meses de vida e que são neurologicamente normais atingirão um nível adequado de maturação visual.

Patogênese

Causas ocultas de baixa visão e de cegueira em crianças podem ser resultado de distrofias retinianas hereditárias, como amaurose congênita de Leber e anomalias do nervo óptico, que incluem hipoplasia do nervo óptico e atrofia.

O comprometimento visual cerebral, também conhecido como cegueira cortical, manifesta-se como atenção visual reduzida de grau variável. O acometimento visual cerebral pode ser congênito ou adquirido. As causas são lesões nas vias ópticas e nos centros visuais corticais superiores. Asfixia, traumatismo, hemorragia intracraniana e leucomalácia periventricular são algumas das causas do acometimento visual cortical.

Achados clínicos

Os lactentes afetados apresentam contato visual pobre, incapacidade de fixação do olhar e de acompanhamento de um alvo visual e nenhuma resposta a ameaças visuais. Movimentos oculares multivagos ou errantes e nistagmo são comuns. Nota-se que alguns lactentes com baixa visão costumam enfiar o dedo no olho.

Recomenda-se encaminhamento a um oftalmologista para determinar a etiologia da baixa visão. Testes diagnósticos, como eletrorretinograma e potencial visual evocado, podem ser necessários. Estudos de imagem do cérebro, avaliação genética e consulta com um neurologista podem ser úteis.

Diagnóstico diferencial

Atraso na maturação visual, perda de visão devido a uma doença ocular *versus* neurológica.

Tratamento

Dispositivos para baixa visão estimulam a visão remanescente. Esses dispositivos incluem lentes de aumento para longe e para perto, circuito fechado de televisão e materiais de leitura com letras de tamanho maior. Especialistas na recuperação da visão e grupos de apoio podem ajudar a ensinar a criança afetada e sua família a usar melhor esses dispositivos. Ensaios clínicos sobre o tratamento da amaurose congênita de Leber com terapia gênica estão em desenvolvimento.

Prognóstico

Geralmente ruim para a visão.

Cai X, Conley SM, Naash MI: RPE65: Role in the visual cycle, human retinal disease, and gene therapy. Ophthalmic Genet 2009;30(2):57-62 [PMID: 19373675].

Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR: Prospects for retinal gene replacement therapy. Trends Genet 2009;25(4):156-165 [Epub 2009 Mar 18] [PMID: 19303164].

PROBLEMAS DE APRENDIZAGEM E DISLEXIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Problemas de aprendizagem e dislexia resultam em baixo desempenho na compreensão e produção escritas.
- As crianças geralmente apresentam queixas vagas de cansaço visual, dor de cabeça e dificuldade de leitura.

Achados clínicos

A avaliação de crianças com problemas de aprendizagem e dislexia deve incluir exame oftalmológico para identificar quaisquer distúrbios oculares que possam causar ou contribuir para o baixo desempenho escolar. A maioria das crianças com problemas de

aprendizagem não apresenta problemas aparentes no exame oftalmológico.

Tratamento

Recomenda-se uma abordagem multidisciplinar, conforme sugerido pelas AAP, AAPOS e AAO, para a avaliação de crianças com problemas de aprendizagem. Embora existam muitos tratamentos direcionados para "treinar os olhos", o respaldo científico de tais abordagens é pequeno.

Prognóstico

Geralmente bom.

American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, Council on Children with Disabilities; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists: Joint statement — learning disabilities, dyslexia, and vision. Pediatrics 2009;124(2):837-844 [Epub 2009 Jul 27] [PMID: 19651597].

Recursos *on-line*

American Academy of Ophthalmology: www.aao.org

American Association of Pediatric Ophthalmology and Strabismus: www.aapos.org

16 Medicina oral e odontologia

Ulrich Klein, DMD, DDS, MS

QUESTÕES EM SAÚDE BUCAL PEDIÁTRICA

Conceito de lar dentário

De maneira análoga ao conceito de "lar médico" estabelecido pela American Academy of Pediatrics (AAP), a American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD) promoveu o conceito de "lar dentário". O lar dentário é estabelecido ao encaminhar, idealmente, uma criança ao cirurgião-dentista especialista (odontopediatra) para avaliação da saúde bucal 6 meses após a irrupção do primeiro dente ou aos 12 meses de idade, aproximadamente. O principal objetivo do lar dentário é estimular o cuidado com bons hábitos de saúde bucal que permitam à criança crescer livre de doenças dentárias. Em parceria com os cuidadores, o odontopediatra desenvolve um programa de prevenção em saúde bucal, abrangente e personalizado, com base na avaliação do risco. O odontopediatra fornece instrução sobre técnicas de higiene bucal apropriadas à idade e sobre uma dieta não prejudicial aos dentes. Outras funções do lar dentário envolvem a orientação antecipada sobre crescimento e desenvolvimento, rotinas abrangentes e cuidado odontológico emergencial e encaminhamento para outros especialistas das áreas odontológicas quando necessário. O lar dentário apresenta o benefício de promover a continuidade do cuidado em um ambiente centrado na família e apropriado à cultura, estando associado a um menor número de consultas de urgência e ao reduzido custo dos tratamentos. A criança apresenta menor probabilidade de desenvolver ansiedade ou medo do cirurgião-dentista quando uma consulta não tão agradável é precedida por várias experiências positivas.

Hale KJ: Oral health risk assessment timing and establishment of the dental home. Pediatrics 2003 May;111(5 Pt 1):1113–1116 [PMID:12728101].

Fatores perinatais e saúde bucal

O atraso no desenvolvimento dentário é característico de bebês prematuros, sendo também observado em bebês que apresentam retardo do desenvolvimento geral. A exposição pós-natal à fumaça de cigarro no ambiente aumenta a suscetibilidade a cáries na infância, em uma associação independente da idade, da renda familiar, da localização geográfica e da frequência de visitas ao cirurgião-dentista. É importante advertir as gestantes sobre esse risco. O risco de anormalidades bucais é maior em bebês prematuros ou nascidos com baixo peso do que nos bebês nascidos a termo. Essas anormalidades incluem palato estreito causado por laringoscopia traumática ou intubação endotraqueal prolongada, hipoplasia do esmalte da dentição decídua e dilaceração da coroa dos incisivos superiores permanentes. O papel das placas de proteção do palato na formação de sulcos nele ainda não está claro.

As mulheres podem não ter consciência das consequências de sua higiene bucal deficiente sobre a saúde bucal de seus filhos. A transmissão vertical das bactérias cariogênicas de mãe para filho pelo ato de lamber a chupeta ou compartilhar utensílios de alimentação está bem documentada. A colonização do bebê pelos estreptococos Mutans (SM) é mais provável quando os níveis salivares maternos de SM são elevados. A higiene bucal da mãe, o hábito de "beliscar" e a condição socioeconômica são fatores que influenciam a colonização do bebê por SM. A orientação antecipada e o tratamento odontológico da gestante podem reduzir significativamente o risco de a criança adquirir SM. O aconselhamento odontológico pré-natal deve incluir informações sobre a importância de visitas regulares ao cirurgião-dentista e sobre o papel do flúor na saúde bucal materna e infantil, aconselhamento sobre a dieta materna apropriada e conselhos sobre a redução da colonização por SM. Os níveis maternos de SM e o risco de transmissão para os bebês podem ser reduzidos por meio do uso, pela mãe, de digluconato de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido da mastigação de goma de mascar com xilitol 100% durante 5 minutos, 3-5 vezes ao dia, (dose total de xilitol de 6-10 g/dia).

American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on perinatal oral health care. Pediatr Dent 2008;30(Suppl 7).

Saúde bucal do recém-nascido

O cuidado bucal do bebê é a fundação sobre a qual a odontologia preventiva se constrói. Idealmente, o cuidado com a saúde bucal do bebê se inicia antes do desenvolvimento de cáries, de

modo que medidas preventivas podem ser implementadas. Os principais objetivos de um programa de saúde bucal para o bebê são: (1) estabelecer com os pais os objetivos de saúde bucal, (2) informar os pais sobre seu papel na busca por esses objetivos, (3) motivar os pais a aprender e praticar o correto cuidado dentário preventivo e (4) iniciar um relacionamento de saúde bucal a longo prazo com os pais. Esses objetivos podem ser alcançados pelo exame bucal da criança, pela avaliação do risco de doenças bucais, pela orientação antecipada aos pais e pela supervisão periódica da saúde bucal. Essa abordagem faz com que o cuidado odontológico se estenda além do monitoramento dentário, buscando a promoção real de saúde. Como os pediatras fazem contato com as novas mães antes dos cirurgiões-dentistas, é essencial que estejam cientes da fisiopatologia infecciosa e dos fatores de risco para cáries da primeira infância (CPI).

Os pediatras devem incorporar a saúde bucal em sua orientação antecipada, fornecendo informações sobre saúde bucal em seus consultórios e encaminhando as crianças com necessidades odontológicas especiais a um odontopediatra a partir dos 6 meses. O encaminhamento dos bebês saudáveis, a fim de estabelecer o lar dentário, deve ocorrer até 6 meses após a irrupção do primeiro dente ou até os 12 meses de idade (o que acontecer primeiro).

American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on infant oral health care. Pediatr Dent 2008;30(Suppl 7):90–93 [PMID:19216404].

Avaliação do risco em saúde bucal

Aos 6 meses de idade, toda criança deve passar por uma avaliação acerca do risco em saúde bucal, sendo realizada pelo profissional de saúde da área pediátrica. O Instrumento de Avaliação do Risco de Cáries (CAT, sigla em inglês) desenvolvido pela AAPD é um importante componente para a posterior tomada de decisão clínica. O tratamento da cárie por meio da avaliação do risco (CAMBRA, sigla em inglês) é outro protocolo desenvolvido para a avaliação abrangente da criança e de sua família e integra os muitos fatores que contribuem para o desenvolvimento da Cárie da Primeira Infância (CPI) em uma estratégia prática e individualizada de controle da cárie. Embora o melhor indício de futuras cáries seja a incidência de cáries prévias, esse achado não constitui uma ferramenta preventiva prática. Fatores de risco adicionais compreendem o nível de educação dos pais, o *status* socioeconômico e a idade de colonização por SM e lactobacilos. Quanto mais cedo ocorre a colonização, maior o risco de cárie grave. Indicadores que colocam um paciente automaticamente no grupo de alto risco são necessidades especiais de cuidado com a saúde, alta taxa de cárie materna, amamentação ou mamadeira noturna, bebê com nascimento tardio e condição socioeconômica.

American Academy of Pediatric Dentistry: Policy on use of a caries risk assessment tool (CAT) for infants, children, and adolescents. Pediatr Dent 2008;30(Suppl 7):29–33 [PMID:19216377].

Ramos-Gomez FJ et al.: Caries risk assessment appropriate for the age 1 visit (infants and toddlers). J Calif Dent Assoc 2007 Oct;35(10):687–702 [PMID:18044377].

CÁRIE DENTÁRIA

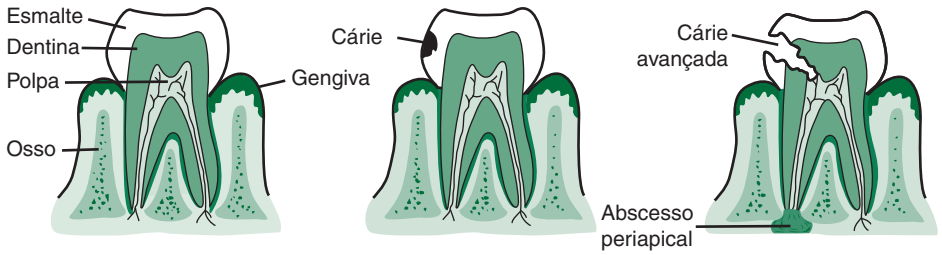
A cárie dentária é a doença crônica mais comum da infância e a mais prevalente necessidade de saúde ainda não sanada das crianças dos EUA. A cárie é, em grande parte, uma doença da pobreza. Crianças e adolescentes de famílias com baixa renda constituem 80% dos pacientes que apresentam cáries.

Patogenia

O desenvolvimento da cárie requer a interação de quatro fatores: (1) hospedeiro (dente no ambiente bucal), (2) substrato apropriado a partir da dieta (carboidratos fermentáveis), (3) microrganismos cariogênicos que se aderem ao dente e (4) tempo, medido em termos de frequência de exposição aos carboidratos fermentáveis e duração da exposição à ação do ácido. Os principais microrganismos envolvidos no início da cárie são *Streptococcus mutans* (SM) e *Streptococcus sobrinus*. Os *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei* estão ligados à progressão da cárie. Os SM são mais comumente transmitidos verticalmente de mãe para filho. Foi descrita uma "janela de infectividade" entre as idades de 19 e 33 meses, mas a colonização pode ocorrer mesmo aos 3 meses. A colonização mais precoce aumenta o risco de cáries. A placa dentária é um filme aderido à superfície do dente e que abriga bactérias acidogênicas em grande proximidade com o esmalte. As bactérias metabolizam a sacarose e produzem ácido láctico que solubiliza o fosfato de cálcio do esmalte e da dentina. A desmineralização do esmalte dentário ocorre abaixo do pH 5,5 e é o primeiro passo da cariogênese. A velocidade de fluxo salivar e sua capacidade tampão são importantes fatores modificadores da desmineralização. A desmineralização do esmalte e da dentina pode ser paralisada ou mesmo revertida pela nova deposição de cálcio, fosfato e flúor pela saliva. Se isso não ocorrer, o processo carioso penetra no esmalte, avançando através da dentina em direção à polpa do dente. Em resposta, os vasos sanguíneos da polpa se dilatam e células inflamatórias começam a infiltrar-se (pulpite). Se a lesão de cárie permanecer não tratada, ocorrerá a exposição pulpar, desencadeando a invasão de mais células inflamatórias e a eventual formação de um pequeno abscesso pulpar. Quando o abscesso pode drenar para dentro da cavidade bucal, o tecido dentário próximo ao ápice pode permanecer vital. Entretanto, quando a polpa radicular se torna necrótica, ocorre o desenvolvimento de um abscesso periapical (Figura 16-1). Embora esse processo possa ser assintomático, normalmente provoca dor intensa, febre e inchaço.

Achados clínicos e tratamento

O diagnóstico da cárie normalmente é realizado por meio de exame visual e tátil. As radiografias são utilizadas para visualizar cáries em superfícies localizadas entre os dentes. O defeito inicial observado no esmalte abaixo da placa dentária é a chamada "mancha branca", uma área de descalcificação, branca, com aspecto de giz, ao longo da margem gengival ou em superfícies dentárias proximais. As lesões de cárie francas são manchas marrons claras a escuras ou cavidades de variados tamanhos no dente. A cor marrom mais clara indica uma cárie de progressão mais rápida. As cáries inativas apresentam coloração quase



▲ **Figura 16-1** Anatomia dentária e progressão da cárie.

preta. Nos estágios iniciais, o dente pode ficar sensível a alterações de temperatura ou a doces. A remoção da estrutura cariada e o preenchimento do defeito inicial com material restaurador pode reparar o dente. A medida que a cárie progride mais profundamente em direção à polpa, a inflamação e a dor aumentam. Finalmente, toda a polpa se torna necrótica, devendo-se optar entre o tratamento do canal radicular (pulpectomia) ou a remoção do dente. Na presença de celulite ou de abscesso nos espaços faciais, a extração e a antibioticoterapia constituem o tratamento de escolha.

A cavitação constitui a fase tardia da doença. A restauração das cavidades não significa o tratamento do processo patológico responsável pela cárie dentária. Diferentemente de outras infecções, a cárie não pode ser tratada com o uso de antibióticos. Entretanto, uma aplicação diária de enxaguatório à base de gliconato de clorexidina 0,12%, durante 2 semanas, pode reduzir significativamente o número de bactérias cariogênicas na boca e inibir a recolonização por 3-6 semanas. Esse tratamento é recomendado em intervalos de 3 meses para pacientes com altos níveis bacterianos. A redução do risco de cáries só pode ser obtida com a redução sustentada do número de bactérias cariogênicas bucais e pela criação de um ambiente bucal favorável. Além disso, todas as cavidades ativas devem ser restauradas para eliminar fontes de reinfecção. O paciente e sua família devem ser estimulados a mudar sua dieta e os hábitos de higiene bucal de modo a prevenir uma infecção maior. Intervenções motivacionais provaram ser mais bem-sucedidas no estabelecimento desses objetivos de autocuidado do que simples ou ríspidas recomendações. Devem ser mantidas visitas regulares ao dentista, cuja periodicidade deve ser determinada com base no risco de desenvolvimento de lesões de cáries, com o intuito de monitorar e reforçar esses objetivos. O conceito de prevenção pela instrução regular dos pais no tempo certo, diagnóstico precoce e intervenção imediata oferecem grande eficiência, melhores resultados de saúde e menor custo do que a restauração sucessiva dos dentes afetados.

Prevenção da cárie

A prevenção da cárie dentária necessita da restauração do delicado equilíbrio entre os fatores patológicos e protetores. Os primeiros envolvem bactérias cariogênicas e carboidratos fermentáveis. Os últimos consistem em fatores de proteção salivares e flúor da alimentação, bebidas, água de consumo e produtos de higiene bucal. A saliva fornece cálcio, fosfato, proteínas, substâncias antibacterianas e tampões para neutralizar o ácido produzido pelas bactérias da placa.

A. Mudanças no estilo de vida

As práticas de higiene bucal devem se iniciar logo após o nascimento. As gengivas do bebê devem ser limpas diariamente utilizando-se um pano macio umedecido. Uma vez que os dentes tenham irrompido, a higiene bucal deve ser realizada seriamente, em particular em crianças de alto risco. Uma pequena quantidade de dentifrício fluoretado deve ser utilizada em uma escova de dentes pequena e com cerdas macias, especialmente desenhada para crianças pequenas. Devido à falta de habilidade manual em crianças menores de 8 anos, os pais devem escovar para eles 2 vezes/dia e auxiliar no uso de fio dental. Outra tarefa importante dos pais é reduzir a quantidade de substrato disponível para as bactérias, limitando o consumo de fórmulas infantis, bebidas e lanches contendo açúcar. Cada uma dessas exposições produz um ambiente bucal acídico durante cerca de 30 minutos. O médico da família e sua equipe desempenham um papel de valor inestimável na disseminação dessas informações durante as consultas iniciais do bebê.

B. Flúor

Os fluoretos são seguros e eficazes na prevenção da cárie por meio de três mecanismos de ação tópica: inibição do metabolismo bacteriano interferindo na atividade enzimática; inibição da desmineralização; e estímulo da remineralização. O flúor pode ser aplicado profissionalmente ou pelo paciente sob supervisão dos pais. Embora mais da metade da população dos EUA tenha acesso à água de consumo fluoretada, um número crescente de famílias consome água tratada cujo conteúdo de flúor é desconhecido. O flúor afeta a dentina e o esmalte dos dentes irrompidos e não irrompidos. Os efeitos sistêmicos são obtidos pela ingestão oral de fontes como água fluoretada ou suplementos de flúor. Os dentifrícios e colutórios fluoretados fornecem

Quadro 16-1 Protocolo de complementação de flúor na dieta

Idade	Concentração de Flúor na Água		
	< 0,3 ppm F	0,3-0,6 ppm F	> 0,6 ppm F
Nascimento-6 meses	0	0	0
6 meses-3 anos	0,25 mg	0	0
3-6 anos	0,50 mg	0,25 mg	0
6-pelo menos 16 anos	1,00 mg	0,50 mg	0

benefícios tópicos. O Quadro 16-1 apresenta as recomendações atuais da AAP e da AAPD quanto à suplementação de flúor na dieta de crianças consumidoras de água com conteúdo deficiente de flúor. A real exposição da criança ao flúor deve ser avaliada antes de prescrever suplementos para evitar a ocorrência de dentes mosqueados (fluorose dentária) produzidos pelo excesso de flúor. Como as crianças menores de 6 anos não conseguem expectorar direito, os pais devem monitorar o uso de dentifrício fluoretado, assegurando que apenas uma "quantidade do tamanho de uma ervilha" ou uma "pequena camada" do produto seja usada em cada escovação. Muitos fatores são associados ao aumento do risco de cáries — aparelhos ortodônticos, redução da função salivar, refluxo gastresofágico, dieta cariogênica, incapacidade física de limpar os dentes de forma apropriada, mãe ou irmãos com cáries, história pessoal de cáries. Os indivíduos que apresentam esses fatores de risco devem ser submetidos a tratamento tópico suplementar com flúor para complementar as medidas de higiene habituais.

C. Outras medidas coadjuvantes

O consumo de bebidas adoçadas com adoçantes artificiais em vez de açúcar pode ajudar a reduzir a ingestão de carboidratos fermentáveis. Ao mesmo tempo que mascar chiclete auxilia na remoção de restos de alimentos dos dentes e no aumento do fluxo salivar, esses benefícios se perdem quando se utiliza goma de mascar contendo açúcar. A AAP considera que o uso de goma de mascar representa um risco de sufocamento em crianças pequenas. Foi descrita uma redução significativa dos SM salivares pelo adoçante xilitol, mas são necessários uma dose de pelo menos 5-10 g para adultos e de 5-7,5 g para crianças de idade entre 6 e 36 meses e tempos de exposição de vários minutos, três vezes ao dia, para que o efeito seja produzido. A aplicação tópica de xarope de xilitol 8 g em crianças de 9-15 meses duas vezes ao dia por 12 meses durante a irrupção dos dentes decíduos pode prevenir a cárie dentária em até 70%. Entretanto, os rótulos dos produtos não são claros quanto à presença de xilitol, fazendo com que a determinação exata da dose seja difícil. Além disso, o alto custo dos alimentos contendo xilitol limita seu uso mais amplo.

American Academy of Pediatric Dentistry: Policy on the use of xylitol in caries prevention. Pediatr Dent. 2008;30(Suppl 7):36–37 [PMID:19216379].

Featherstone JD: The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc 2000 Jul;131(7):887–899 [PMID:10916327].

Cárie da primeira infância

Também conhecida como "cárie de mamadeira", a cárie da primeira infância (CPI) é uma forma particularmente agressiva da cárie, apresentando rápida progressão, iniciando nas superfícies lisas dos dentes logo após sua irrupção. A principal causa da CPI é o consumo frequente de líquidos contendo carboidratos fermentáveis em mamadeira ou sua sucção em copos infantis antiderramamento. As crianças que tomam mamadeira antes de dormir e as que mamam à vontade e pegam no sono durante a mamada são as que apresentam maior risco de CPI. Essa envolve os incisivos superiores, podendo não afetar nenhum outro dente.

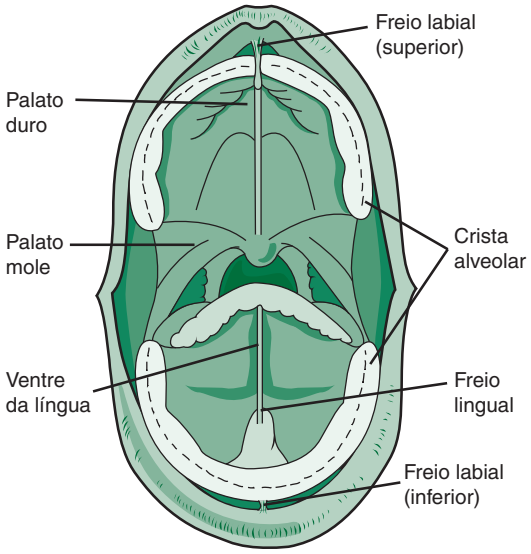
A CPI é definida como presença de uma ou mais superfícies (s) dentárias cariadas (c), perdidas (p) ou obturadas (o) na dentição decídua de uma criança com menos de 71 meses. Qualquer sinal de cárie em superfície lisa em uma criança menor de 3 anos é chamada de CPI grave (CPI-G). Dos 3 aos 5 anos, uma ou mais superfícies cariadas, perdidas ou obturadas nos dentes superiores anteriores ou um escore total de cpos de 4 ou mais deve estar presente para que se diagnostique CPI-G. Aos 5 anos, considera-se CPI-G um escore cpos de 6 ou mais. As crianças diagnosticadas com CPI-G apresentam maior risco de desenvolverem novas lesões de cárie e estão sujeitas a maior número de internações e de consultas aos serviços de emergência. Se ausentam mais frequentemente da escola, podem apresentar altura e peso inferiores à média normal e possuem uma qualidade de vida inferior relacionada à saúde bucal. Embora a CPI-G possa afetar todas as crianças, é 32 vezes mais provável de acontecer em crianças que consomem alimentos açucarados e cujas mães apresentam *status* socioeconômico e educacional mais baixos.

Os pais devem receber esclarecimento sobre a importância de não colocarem seus filhos para dormir com uma mamadeira contendo carboidratos fermentáveis. Após a irrupção do primeiro dente, a amamentação à vontade deve ser suspensa, e medidas de higiene bucal regulares devem ser implementadas. A mamadeira deve ser retirada por volta de 1 ano de idade, e a criança estimulada a beber em uma caneca, principalmente nas refeições principais. O consumo de líquidos cariogênicos em mamadeira ou caneca especial deve ser evitado.

American Academy of Pediatric Dentistry: Policy on early childhood caries (ECC): Classifications, consequences, and preventive strategies. Pediatr Dent 2008;30(Suppl 7):40–43 [PMID:19216381].

EXAME BUCAL DO RECÉM-NASCIDO E DO BEBÊ

A boca do recém-nascido normal é revestida por uma mucosa lisa, úmida, brilhante e intacta (Figura 16-2). As cristas alveolares



▲ **Figura 16-2** Anatomia normal da boca do recém-nascido.

são contínuas e relativamente lisas. No interior do osso alveolar existem numerosos botões dentários, que no momento do nascimento se constituem, principalmente, de dentes decíduos.

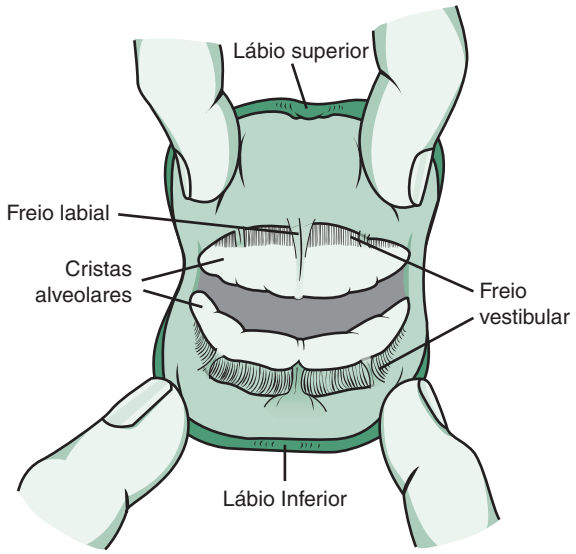
Dentes

A formação do tecido mineralizado dos dentes decíduos inicia-se aproximadamente aos 4 meses de gestação. No nascimento, todos os 20 dentes decíduos já estão calcificados. Os incisivos centrais superiores estão quase completamente calcificados, ao passo que apenas as pontas de cúspides dos segundos molares superiores e inferiores estão calcificadas. Existe um traço de esmalte nos quatro primeiros molares permanentes já no nascimento.

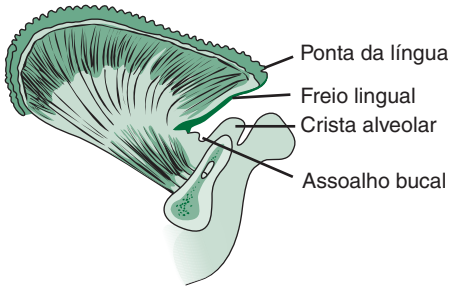
Os dentes decíduos normalmente iniciam sua irrupção aos 6-7 meses de idade. Em raras ocasiões (1:3.000), estão presentes dentes natais no nascimento, ou dentes neonatais irrompem ainda no primeiro mês de vida. Esses são, mais comumente, incisivos superiores decíduos (85%). Eles podem ser dentes decíduos "verdadeiros" (90%) ou supranumerários (10%), devendo ser diferenciados radiograficamente. Embora a abordagem mais adotada seja deixá-los em posição, os supranumerários e os dentes decíduos imaturos muito móveis devem ser extraídos. No tempo certo, esses dentes devem ser arredondados ou removidos caso sua borda incisal afiada cause lacerações da língua (doença de Riga-Fede). Caso esses dentes causem dificuldades para o aleitamento materno, recomenda-se inicialmente que o leite seja bombeado e engarrafado enquanto o bebê é treinado para não "morder" ao realizar sucção.

Freios

Devem estar presentes freios superiores e inferiores pequenos, mas observáveis (Figura 16-3). Também podem estar presentes vários outros freios acessórios menores na região mais posterior. Em casos raros, como na síndrome orofacial-digital, existem múltiplos freios espessos e firmemente inseridos. Decisões sobre



▲ **Figura 16-3** Os freios.



▲ **Figura 16-4** Posição normal do freio lingual.

correção cirúrgica devem basear-se na possibilidade de manter a saúde gengival, sendo melhor postergá-las até o período da pré-adolescência. Muitos freios espessos não necessitam de correção.

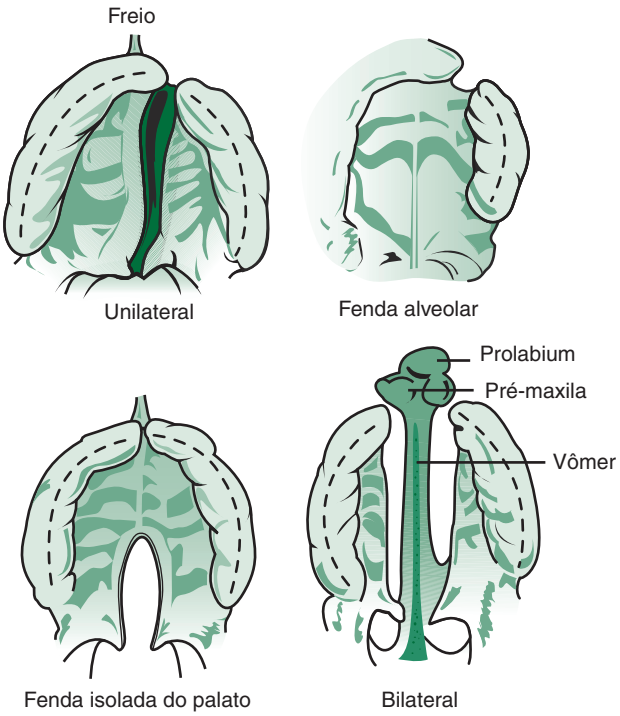
A língua se conecta ao assoalho bucal através do freio lingual (Figuras 16-3 e 16-4). Essa conexão não deve impedir a livre movimentação da língua. Caso a inserção seja muito firme e alta na crista alveolar (Figura 16-5), pode restringir os movimentos e interferir na capacidade de produzir os sons "t", "d" e "l". Essa condição é denominada anquiloglossia (língua presa). A correção cirúrgica pode estar indicada caso a língua não toque os incisivos superiores ou o palato. A intervenção precoce (aos 3-4 anos) é uma abordagem melhor do que a tardia, mas normalmente não há urgência na realização da cirurgia no período neonatal, a não ser que a criança tenha dificuldades para agarrar o mamilo da mãe de forma apropriada, causando dor durante a amamentação.

Fissura de lábio e palato

O palato do recém-nascido deve estar intacto e ser contínuo, desde a crista alveolar anterior até a úvula (ver Figura 16-2). As fissuras de lábio e palato são defeitos comuns, com uma incidência global de 0,28-3,74 em cada 1.000 nascidos vivos. A incidência varia grandemente entre as raças, indo de 1 em 500 nos nativos norte-americanos Navajo e nos japoneses, até 1 em 800 nos brancos e apenas 1 em 2.000 nos afro-americanos. A fissura palatal pode ser uni ou bilateral (Figura 16-6). Ela pode envolver somente a crista alveolar ou a crista e todo o palato. O palato fissurado também pode se apresentar como uma fenda submucosa isolada ou como úvula bífida. Embora as fendas se apresentem superficialmente como um problema estético, elas causam problemas funcionais complexos, como comunicações oroantrais e rompimento da crista alveolar superior, com



▲ **Figura 16-5** Anquiloglossia (língua presa) em uma criança de 6 semanas de vida, antes (**A**) e depois (**B**) da cirurgia de liberação.



▲ **Figura 16-6** Tipos de fendas.

problemas dentários significativos associados, como irregularidades no número de dentes, atraso na irrupção e maloclusão. Elas perturbam o arranjo dos músculos periorais e do palato mole, interrompendo sua continuidade através da linha média. Como resultado, a alimentação, a deglutição, a fala e a ventilação da orelha média são afetadas negativamente.

As crianças que apresentam fissura de lábio e palato devem ser encaminhadas o quanto antes a uma equipe multiprofissional especializada para que seja realizada uma análise completa de seu estado de saúde, problemas de alimentação, desenvolvimento geral e dentário, audição, estética facial e funções em geral. O envolvimento dentário dessas crianças é extenso, e o tratamento deve iniciar imediatamente após o nascimento com a confecção de um obturador palatal para auxiliar na alimentação. A modelagem nasoalveolar pode ser usada para guiar a pré-maxila protruída novamente para dentro da cavidade bucal, tornando o fechamento cirúrgico do lábio mais fácil quando realizado após as 10 semanas de vida. As opiniões são muito variadas entre os cirurgiões quanto à eficácia da cirurgia, seus potenciais distúrbios ao crescimento e custos adicionais. O fechamento do palato para facilitar a aquisição de fala normal sem nasalidade é a cirurgia seguinte, aos 12-18 meses. A cicatriz que se forma provoca distúrbios significativos no crescimento dentofacial. O tratamento ortodôntico pode abordar a deficiência de crescimento sagital e transverso da maxila, bem como as frequentes irregularidades na irrupção e no posicionamento dentários. Entre os 8 e os 10 anos de idade, defende-se a realização de um enxerto ósseo alveolar para promover a irrupção apropriada dos dentes permanentes adjacentes à fenda. Em alguns pacientes, a cirurgia ortognática para reposicionamento da maxila e da mandíbula no final da adolescência é necessária para completar a total reabilitação do paciente.

Outras variações de tecidos moles

Pequenas variações dos tecidos moles podem ocorrer nos recém-nascidos. Algumas vezes, observam-se pequenas lesões arredondadas, lisas, brancas ou acinzentadas, medindo de 1-2 mm, nos aspectos vestibular e lingual das cristas alveolares ou na rafe palatal mediana. As últimas, denominadas pérolas de Epstein, são remanescentes de tecido epitelial aprisionados ao longo da rafe durante o crescimento fetal. As primeiras, os nódulos de Bohn, são remanescentes de tecido de glândulas mucosas. Ambas são benignas, não necessitando de tratamento, e normalmente desaparecem algumas semanas depois do nascimento.

Alguns recém-nascidos podem apresentar pequenos linfangiomas intrabucais sobre as cristas alveolares ou no assoalho bucal. Um cirurgião-dentista com experiência em neonatos deve avaliar esses linfangiomas e as outras variações de tecidos moles que sejam mais notáveis ou maiores do que as descritas aqui.

IRRUPÇÃO DENTÁRIA

Irrupção normal

Os dentes decíduos normalmente iniciam sua irrupção por volta dos 6 meses. Em geral, os incisivos inferiores irrompem antes dos incisivos superiores. Os primeiros dentes podem aparecer dos 3-4 meses até os 12-16 meses de idade. Muitos sintomas são associados ao aparecimento dos dentes, mas qualquer associação com febre, infecção das vias respiratórias superiores ou doença sistêmica provavelmente se trata de coincidência, e não de uma associação verdadeira com o processo de irrupção. A atribuição da febre ao nascimento dos dentes sem realizar um exame diagnóstico completo em busca de outras causas já resultou no não diagnóstico de doenças orgânicas sérias.

O tratamento comum para a dor do surgimento dos dentes consiste na aplicação de anestésico tópico ou géis especialmente comercializados, sem necessidade de receita. A maioria desses agentes contém benzocaína ou, menos comumente, lidocaína. Se utilizados de maneira incorreta podem causar amortecimento de toda a cavidade bucal e da faringe. A supressão do reflexo do vômito pode ser um dos efeitos colaterais mais sérios. Analgésicos sistêmicos como o acetaminofeno ou o ibuprofeno são mais seguros e eficazes. Pode ser benéfica a mastigação de um mordedor, mesmo que apenas para distração.

Ocasionalmente, pode-se observar o inchaço da mucosa alveolar que cobre o dente em irrupção. Essa condição aparece como uma lesão lisa, arredondada, elevada, de coloração vermelha à púrpura, que pode ser sintomática, mas normalmente não apresenta sintoma. O tratamento raramente é necessário, pois os denominados cisto de erupção ou hematoma de erupção se resolvem com o surgimento do dente.

Atraso na irrupção

A perda prematura de um dente decíduo pode acelerar ou atrasar a irrupção do permanente sucessor. Tipicamente, a irrupção

precoce ocorre quando o dente permanente está no estágio de irrupção ativa, e o dente decíduo antecessor é removido em um período de 6-9 meses do tempo de esfoliação normal. Se a perda do dente decíduo ocorrer mais do que 1 ano antes da esfoliação esperada, o dente permanente provavelmente sofrerá atraso da sua irrupção devido ao processo de cicatrização que preenche com osso e gengiva o espaço sobre o dente permanente. A perda do dente decíduo pode fazer com que os dentes adjacentes se inclinem ou migrem para dentro do espaço, levando à perda de perímetro e à redução do espaço para a irrupção do permanente. A colocação de um espaçador pode evitar que isso aconteça.

Outros fatores locais que atrasam ou impedem a irrupção dos dentes incluem dentes supranumerários, cistos, tumores, dentes decíduos retidos por tempo demasiado, dentes decíduos anquilosados e impacção. O atraso generalizado na irrupção dos dentes pode estar associado a problemas globais de desenvolvimento, endocrinopatias (hipotireoidismo, hipopituitarismo) ou outras condições sistêmicas (displasia cleidocraniana, raquitismo ou trissomia do 21).

Irrupção ectópica

Quando o arco dentário não apresenta espaço suficiente, os dentes permanentes podem irromper de maneira ectópica e causar uma reabsorção radicular indolor parcial ou completa do dente decíduo adjacente. Esse fenômeno é mais comum na maxila, sendo a irrupção ectópica do primeiro molar permanente superior a mais frequente. Na mandíbula, os incisivos inferiores podem irromper lingualmente e, assim, o decíduo antecessor pode ficar retido. A preocupação dos pais quanto a uma "dupla fileira de dentes" pode ser a razão da primeira consulta odontológica da criança. Caso os dentes decíduos não estejam com mobilidade, o cirurgião-dentista deve removê-los para permitir que os sucessores permanentes migrem para a posição correta.

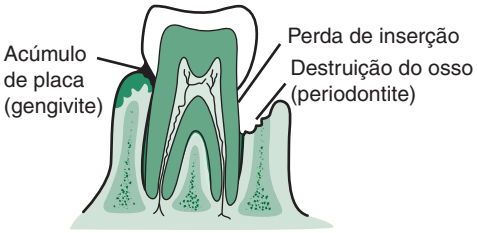
Impacção

A impacção ocorre quando um dente permanente é impedido de irromper. Embora o apinhamento seja a razão mais frequente, os dentes decíduos retidos por tempo demasiado ou dentes supranumerários também são causas. Os dentes mais frequentemente afetados na dentição em desenvolvimento são os caninos superiores. Em geral, eles são reposicionados corretamente por meio de intervenção cirúrgica e tratamento ortodôntico.

Variações no número de dentes

O não desenvolvimento de um dente — uma condição denominada hipodontia — é raro na dentição decídua, mas ocorre com uma incidência de 5:100 na dentição permanente. Os dentes mais frequentemente ausentes são os terceiros molares, seguidos dos incisivos laterais superiores e dos segundos pré-molares superiores. A oligodontia, condição em que somente alguns dentes se desenvolvem, ocorre em pacientes que apresentam displasia ectodérmica.

Às vezes, estão presentes dentes superanumerários, mais tipicamente na área do incisivo central superior, na distal dos molares superiores ou na região de pré-molares inferiores. *Mesiodens*



▲ **Figura 16-7** Doença periodontal.

são dentes supranumerários em forma de pino situados na linha média superior e que ocorrem em cerca de 5% dos indivíduos. Caso eles atrasem a irrupção dos incisivos permanentes adjacentes, sua remoção é indicada.

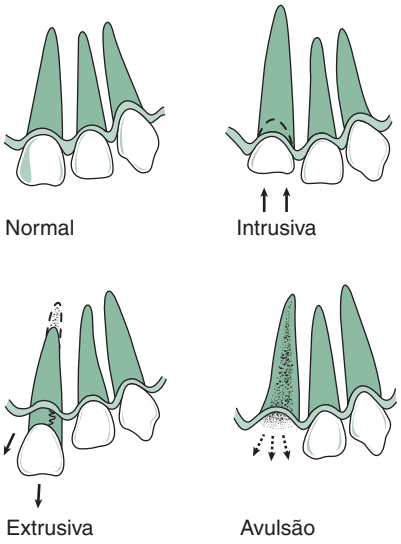
McDonald RE, Avery DR, Dean JA: *Dentistry for the Child and Adolescent*.Mosby, 2004.

DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal envolve as estruturas de suporte do dente: osso, gengiva e ligamento periodontal (Figura 16-7). Ela inicia com uma inflamação do tecido gengival adjacente ao dente. O acúmulo de bactérias no sulco gengival causa irritação e inflamação. Essa fase inicial, denominada doença induzida pela placa dentária, é encontrada quase que universalmente em crianças e adolescentes. Condições sistêmicas, alterações nos níveis hormonais (insulina, gonadotrofina), medicações e desnutrição podem intensificar a resposta inflamatória à placa. Geralmente, essa condição responde bem à remoção dos depósitos bacterianos e à melhora da higiene bucal.

A periodontite se caracteriza pela perda de inserção e destruição do osso. Os pacientes que apresentam periodontite agressiva localizada demonstram tipicamente perda grave do osso alveolar ao redor dos primeiros molares e incisivos permanentes, ao passo que a forma generalizada envolve também outros dentes. A prevalência é de 0,2% em brancos, mas maior (2,5%) em afro-americanos. A agregação familiar e defeitos funcionais, como anomalias na quimiotaxia dos neutrófilos, fagocitose e atividade bacteriana, aumentam o risco de periodontite. As espécies implicadas na doença são *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e as bactérias tipo *Bacteroides*. O tratamento consiste em desbridamento radicular cirúrgico e não cirúrgico e terapia antibiótica associada.

A periodontite como manifestação de doenças sistêmicas pode estar associada a distúrbios hematológicos (neutropenia adquirida, leucemias), ou genéticos, como as síndromes de Down, Papillon-Lefèvre, Cediak-Higash, da hipofosfatasia e da deficiência de adesão leucocitária. A incidência da doença periodontal necrosante é menor (1%) na América do Norte do que nos países em desenvolvimento (2-5%). A periodontite necrosante se caracteriza pela ulceração interproximal e necrose da papila interdental, com rápido estabelecimento de dor e, frequentemente, febre. Os fatores predisponentes incluem infecções virais (inclusive pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]),



▲ **Figura 16-8** Tipos de luxações.

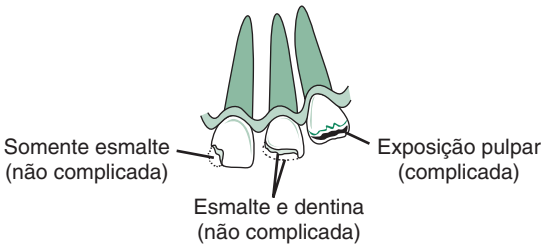
desnutrição, estresse emocional e doenças sistêmicas. Essa condição em geral responde rapidamente ao tratamento, que consiste em desbridamento mecânico com curetas ultrassônicas, melhora da higiene bucal e uso de metronidazol e penicilina nos pacientes febris.

Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999 Dec;4(1):1–6- [PMID:10863370].

URGÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

Trauma orofacial

Mais frequentemente, o trauma orofacial consiste somente em abrasões ou lacerações dos lábios, gengiva, língua ou mucosa bucal (incluindo os freios), sem que haja dano aos dentes. As lacerações devem ser limpas, removendo os corpos estranhos, e suturadas, se necessário. Ocasionalmente, são necessárias radiografias da língua, lábios ou mucosa jugal para detectar fragmentos de dentes ou outros corpos estranhos. Todos os pacientes com trauma de face devem ser examinados em busca de fratura dos maxilares. Pancadas no mento estão entre os traumas orofaciais mais comuns na infância. Essas também são causas importantes de fratura condilar na população pediátrica. Deve-se suspeitar de fratura condilar quando ocorrer desvio ou dor durante a abertura bucal.



▲ **Figura 16-9** Tipos de fraturas coronárias.

Os traumas relacionados aos dentes afetam qualquer um ou todos os tecidos duros dentários e a polpa, o processo alveolar e os tecidos periodontais. A variedade de lesões de luxação inclui a concussão, a subluxação, a luxação extrusiva, intrusiva e lateral e a avulsão. A Figura 16-8 demonstra as diferentes lesões de luxação, e a Figura 16-9 apresenta os diferentes graus de fratura dentária.

As lesões de luxação menos problemáticas são a concussão (sem mobilidade) e a subluxação (mobilidade sem deslocamento). A não ser que a mobilidade seja exagerada, essa condição pode ser acompanhada sem necessitar de intervenção ativa, mas a vitalidade pulpar deve ser periodicamente avaliada.

Dentes decíduos

A idade na qual ocorre a maioria dos traumas aos dentes decíduos é o período entre 1-3 anos (começando a caminhar). Qualquer tratamento deve incluir medidas para assegurar a integridade dos dentes permanentes. Os pais devem ser advertidos de qualquer complicação em algum dente permanente, como hipocalcificação ou dilaceração coroa-raiz, provocada por lesões de intrusão nos dentes superiores anteriores decíduos. Geralmente se observa uma luxação intrusiva por um período de tempo para determinar a ocorrência da reerupção espontânea (ver Figura 16-8). Luxações graves em qualquer direção são tratadas com extração. Os dentes decíduos avulsionados não são reimplantados. No caso de fratura radicular, a coroa e o fragmento apical são extraídos. O último deve ser mantido para reabsorção fisiológica caso sua remoção implique dano potencial ao dente permanente.

Dentes permanentes

Como o prognóstico de viabilidade piora rapidamente à medida que o tempo fora da boca aumenta, os dentes permanentes avulsionados devem ser reimplantados no local onde ocorreu a lesão, ou próximo a ele, após uma lavagem com água corrente. Após, o paciente deve imediatamente buscar atendimento odontológico de urgência. A solução salina de Hank é o melhor meio de armazenamento e transporte para dentes avulsionados a serem reimplantados. Outros bons meios de armazenamento em ordem do melhor para menos adequado são: leite, solução salina, saliva (no vestíbulo bucal) e água. O *kit Save-a-Tooth*, aprovado pelo FDA e disponível comercialmente, deve fazer parte dos *kits* de primeiros socorros em escolas e instituições desportivas.

A intrusão de dentes permanentes é corrigida com cirurgia e reposicionamento ortodôntico. Luxações laterais e extrusivas são geralmente reposicionadas e esplintadas por até 3 semanas. O tratamento endodôntico é necessário na maioria das lesões. Os fatores a serem considerados durante o planejamento são o grau de desenvolvimento radicular (ápice aberto ou fechado) e a extensão da luxação. Podem ocorrer necrose pulpar, reabsorção superficial, inflamatória ou de substituição ou anquilose a qualquer momento durante o processo de cura e determinação do resultado

a longo prazo. Todos os dentes luxados e reimplantados devem ser acompanhados regularmente pelo cirurgião-dentista.

Andreasen JO: *Traumatic Dental Injuries: A Manual.*Wiley-Blackwell, 2003.

American Academy of Endodontists: Guidelines for the Treatment of Traumatic Dental Injuries 2004; http://www.aae.org/dentalpro/guidelines.htm

Save-a-Tooth Emergency Tooth Preserving System, 2009: http://www.save-a-tooth.com/. Accessed August 2009.

Outras urgências odontológicas

As urgências odontológicas diferentes de trauma normalmente estão associadas a dor ou inchaço devido a infecções resultantes de cáries avançadas. A dor odontogênica em geral responde ao acetaminofeno ou ao ibuprofeno. Medicações tópicas apresentam valor limitado.

O inchaço localizado e pequeno, confinado ao tecido gengival e associado a um dente normalmente não constitui situação de urgência. Esse abscesso gengival ou parúlide representa uma infecção que se espalhou para fora da raiz do dente através do osso e do periósteo. Geralmente ele drena, deixando o caminho da fístula. A celulite facial acontece quando a infecção invade os espaços faciais. Temperatura elevada (> 38°C), dificuldade de deglutição e dificuldade de respiração são os sinais de uma infecção mais séria. O inchaço da região média da face — especialmente a ponte nasal e a pálpebra inferior — deve ser avaliado urgentemente como potencial infecção dentária. A extração do dente ou o tratamento endodôntico combinados à antibioticoterapia são as condutas mais comuns. A hospitalização é uma opção prudente em crianças mais jovens com celulite facial grave, especialmente quando estão presentes outros fatores de risco — desidratação, comprometimento das vias respiratórias ou possível não cooperação. O tratamento com internação consiste em antibióticos intravenosos, como clindamicina ou ampicilina-sulbactam (Unasyn), com drenagem através de incisão e a remoção da fonte da infecção.

ANTIBIÓTICOS NA ODONTOPEDIATRIA

Os antibióticos de escolha para infecções odontogênicas são a clindamicina e a penicilina. Muitos grupos de pacientes necessitam de cobertura antibiótica profilática antes de alguma manipulação dentária invasiva. Esses incluem crianças que possuem valvas cardíacas artificiais, endocardite bacteriana prévia, algumas condições cardíacas congênitas, imunodeficiência ou cateteres venosos centrais. A *American Heart Association* publicou um protocolo revisado sobre a profilaxia da endocardite bacteriana, em abril de 2007.

Wilson W et al.: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. J Am Dent Assoc 2008 Jan;139 (Suppl):3S–24S [PMID:18167394].

POPULAÇÕES ESPECIAIS DE PACIENTES

Crianças com câncer

A fonte mais comum de sepse sistêmica no paciente imunossuprimido com câncer é a cavidade bucal. Assim, um cirurgião-dentista com conhecimento de oncologia pediátrica deve avaliar a criança com câncer logo após o diagnóstico. O objetivo é educar o paciente e os responsáveis/cuidadores sobre a importância de uma boa higiene bucal e remover todas as potenciais fontes de infecção, como dentes abscedidos, cáries extensas, dentes prestes a esfoliar, dentes fraturados ou desgastados, restaurações deficientes e aparelhos ortodônticos antes que a criança se torne neutropênica em consequência da quimioterapia. Os pacientes mais jovens apresentam mais problemas bucais do que os adultos. Após uma avaliação inicial e antes do início do tratamento do câncer, o plano de tratamento odontológico deve ser elaborado em conjunto com a equipe médica. As estratégias preventivas incluem redução da ingestão de açúcar refinado, fluorterapia, cuidado com os lábios e orientações ao paciente. Os fármacos quimioterápicos e a irradiação local são citotóxicos para a mucosa bucal. A dor bucal pode ser intensa e frequentemente leva à ingestão inadequada de alimentos e líquidos, infecções da cavidade bucal e ao aumento do risco de septicemia. A higiene bucal meticulosa reduz o risco de mucosite grave.

O paciente oncológico pediátrico deve ser monitorado durante todo o tratamento, para se manter o controle sobre infecções, tratar o sangramento e manejar a dor bucal. Esses pacientes podem apresentar hemorragia bucal espontânea, especialmente quando a contagem de plaquetas for inferior a 20.000/mL. A higiene bucal deficiente ou áreas de irritação podem aumentar as chances de sangramento. As crianças que recebem tratamento com irradiação da cabeça e do pescoço podem desenvolver xerostomia quando as glândulas salivares estiverem dentro do trajeto da radiação. Aplicadores de flúor individualizados e saliva artificial combinados com o acompanhamento cuidadoso são utilizados para manejar a xerostomia de maneira agressiva, a fim de evitar a destruição rápida e extensiva dos dentes. As crianças que recebem transplante de células-tronco hematopoiéticas podem necessitar de longos períodos de imunossupressão. Durante a fase neutropênica do condicionamento pré-transplante, podem ocorrer mucosite, xerostomia, dor bucal, sangramento bucal e infecções oportunistas. A doença bucal do enxerto *versus* hospedeiro, bem como infecções fúngicas e virais bucais como o herpes simples podem ser observadas durante o período subsequente pós-enxerto e de reconstituição hematopoiética. O acompanhamento odontológico a longo prazo inclui tratamento da disfunção salivar e das anormalidades de crescimento craniofacial em decorrência da radiação e o tratamento da doença bucal do enxerto *versus* hospedeiro.

Os pacientes oncológicos pediátricos precisam de cuidado constante realizado por um cirurgião-dentista familiarizado com crianças pequenas e seu crescimento e desenvolvimento. Podem ocorrer distúrbios do crescimento bucal e maxilofacial após o tratamento. Os efeitos tardios do tratamento incluem alterações morfológicas, como microdontia, hipocalcificação, raízes encurtadas e largas, atrasos na irrupção e alterações do crescimento ósseo facial.

da Fonseca MA: Dental care of the pediatric cancer patient. Pediatr Dent 2004 Jan–Feb;26(1):53–57[PMID:15080359].

Crianças com distúrbios de coagulação

As crianças que apresentam certos distúrbios genéticos ou adquiridos da coagulação podem necessitar de fatores de coagulação antes de ser submetidas a procedimentos odontológicos invasivos, inclusive anestesia infiltrativa local. Os procedimentos cirúrgicos bucais em crianças com esses problemas devem ser planejados em conjunto com o hematologista responsável pela criança. Os pacientes que apresentam hemofilia A e anticorpos do fator VIII (inibidores) que necessitam de cirurgia devem ser internados em hospital. Alguns pacientes com deficiência leve do fator VIII ou doença de von Willebrand tipo I podem responder ao DDAVP (vasopressina 1-deamino-8-D-arginina), ao passo que aqueles com von Willebrand tipos 2 e 3 necessitam de crioprecipitado. Medicações antifibrinolíticas, como o ácido ε-aminocaproico e tranexamínico, são utilizadas com sucesso após o tratamento dentário. Medicações tópicas, como Gelfoam e trombina, podem ser utilizadas para controlar o sangramento pós-operatório. Pacientes que fazem uso de anticoagulantes geralmente não devem sofrer ajuste de dose antes do tratamento cirúrgico, pois o risco de complicações embólicas é muito maior do que as complicações provocadas pelo sangramento nos pacientes nos quais o tratamento com anticoagulante é mantido. Entretanto, o cirurgião-dentista deve consultar o hematologista responsável pelo caso para obter os resultados mais recentes de INR (do inglês, *International Normalized Ratio*) e para discutir o nível mais apropriado de anticoagulação.

Crianças com diabetes tipo 1

A incidência de cáries não sofre aumento nas crianças diabéticas quando o controle metabólico é bom. Entretanto, essas crianças apresentam maior risco de desenvolver doença periodontal, iniciando na puberdade com uma gengivite leve, sangramento e recessão gengival. Deve-se tomar cuidado para não perturbar o ciclo regular de alimentação e dosagem de insulina. A ansiedade associada às consultas odontológicas pode provocar grande descompensação no controle glicêmico da criança com diabetes. A dor pós-operatória ou a dor de um abscesso dentário pode perturbar os horários de alimentação rotineiros, necessitando de ajustes das doses de insulina.

ENCAMINHAMENTO PARA TRATAMENTO ORTODÔNTICO

O odontopediatra é quem inicia o encaminhamento da criança ao ortodontista. Para qualquer criança portadora de fissura de lábio e palato ou outro distúrbio de desenvolvimento craniofacial, o encaminhamento é indicado quando os incisivos superiores permanentes iniciam sua irrupção. Outros problemas localizados, como mordida cruzada anterior e/ou posterior e distúrbios associados à irrupção dos dentes anteriores superiores e inferiores, devem ser abordados o quanto antes, a fim de restaurar a função e o crescimento normais do complexo craniofacial. Deficiências significativas de comprimento do arco dentário resultando em apinhamento grave exigem decisões precoces sobre como orientar a dentição em desenvolvimento por meio de múltiplas extrações de dentes decíduos e permanentes (i.e., a sequência de extrações seriadas). Da mesma forma, discrepâncias pronunciadas na relação anteroposterior esquelética dos maxilares devem garantir a avaliação de um ortodontista o quanto antes.

17 Orelha, nariz e garganta

Patricia J. Yoon, MD, FACS
Peggy E. Kelley, MD
Norman R. Friedman, MD

ORELHA

INFECÇÕES DA ORELHA

O espectro de doenças infecciosas da orelha inclui estruturas da orelha externa (otite externa), orelha média (otite média aguda), osso mastoide (mastoidite) e orelha interna (labirintite).

1. Otite externa

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Infecção da pele do canal da orelha externa.
- Edema do canal auditivo externo e drenagem mínima e espessa.
- Dor intensa, que piora com a manipulação da pina.

Patogênese

A otite externa é a inflamação da pele que reveste o canal auditivo e o tecido mole adjacente. A causa mais comum é a perda da função protetora do cerume, produzindo maceração da pele subjacente, como ocorre na natação. Outras causas incluem trauma no canal auditivo devido ao uso de cotonetes para limpeza ou devido a protetores auriculares mal ajustados durante a prática de natação; dermatite de contato causada por laquê, perfumes ou automedicação com gotas óticas; infecção secundária do canal por otite média com tubo de ventilação pérvio e drenagem crônica devido à perfuração do tímpano. As infecções por *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* são muito comuns.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas incluem dor e coceira na orelha, especialmente ao mastigar ou exercer pressão sobre o trago. O movimento da pina ou trago produz muita dor. A drenagem pode ser mínima, a menos que a otite externa resulte de um tubo de equalização da pressão de drenagem ou perfuração do tímpano. O canal auditivo apresenta-se visivelmente inchado, e o paciente pode demonstrar resistência a qualquer tentativa de inserção de um espéculo auricular. Observam-se também detritos no canal. Geralmente, é impossível visualizar o tímpano. A audição é normal, a não ser que haja oclusão completa.

Diagnóstico diferencial

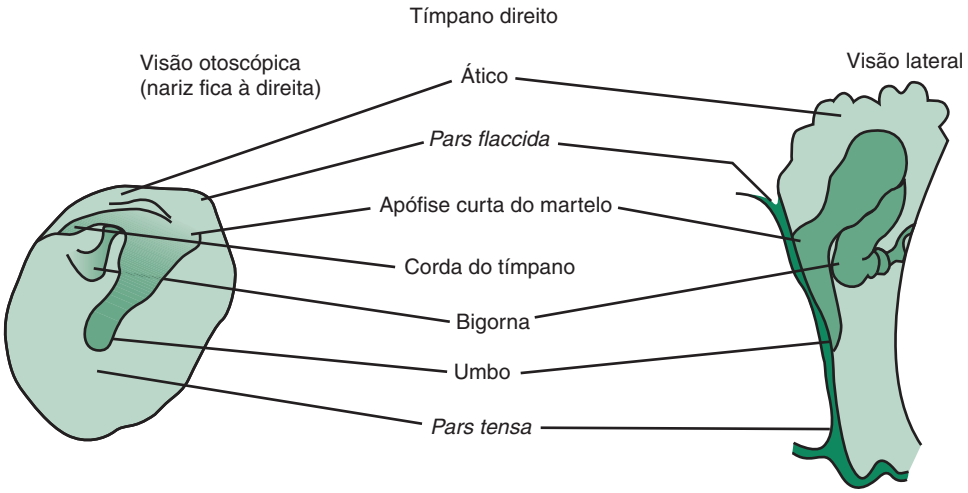
Pode ser difícil determinar se a infecção resulta de uma perfuração do tímpano ou de uma mastoidite.

Complicações

Caso não tratada, poderá haver celulite facial. Indivíduos imunodeprimidos podem desenvolver otite externa maligna, que é a disseminação da infecção para a base do crânio com subsequente osteomielite.

Tratamento

O tratamento tópico em geral é o suficiente. Gotas de fluoroquinolona podem ser mais eficazes do que as tradicionais combinações de gotas otológicas e seu uso é mais seguro. Na ausência de sintomas sistêmicos, as crianças com otite externa secundária a tubos de drenagem ou perfurações devem ser tratadas apenas com medicação tópica. O tratamento tópico escolhido deve ser seguro para a orelha interna (não ototóxico), já que a perfuração do tímpano ou um tubo pérvio permite o acesso das gotas às orelhas média e interna. Caso o tímpano não possa ser visualizado, deve-se considerar a existência de perfuração. Se o canal auditivo estiver aberto, administram-se antibióticos ototópicos, que são prescritos para 5-7 dias, conforme a indicação. Se o canal apresentar edema importante, não permitindo a entrada da gota ótica, um tampão de orelha (esponja expansiva) será necessário durante os primeiros dias para garantir a administração do antibiótico. Os antibióticos orais são indicados se houver quaisquer sinais de infecção invasiva, como febre, celulite auricular



▲ **Figura 17-1** Tímpano.

ou linfonodos retroauriculares sensíveis ao toque. Em tais casos, é preciso prescrever um antibiótico antiestafilocócico até a obtenção dos resultados da cultura da secreção coletada no canal auditivo. Os antibióticos sistêmicos por si só, sem medicação tópica, não são eficientes no tratamento da otite externa. Talvez seja necessário o uso de analgésicos narcóticos até que a infecção comece a ceder em 2-3 dias.

Prognóstico

Durante a fase aguda, o paciente deve evitar a prática de natação. Um tampão de algodão não é útil e pode prolongar a infecção. Marque uma consulta de acompanhamento para a semana seguinte, a fim de se avaliar se o tímpano permanece intacto (Figura 17-1). As crianças que apresentam tímpano intacto e são suscetíveis à otite externa devem aplicar 2 ou 3 gotas de uma solução 1:1 de vinagre branco e de álcool etílico 70% nas orelhas antes e após a natação.

Manolidis S et al.: Comparative efficacy of aminoglycoside *versus* fluoroquinolone topical antibiotic drops. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:S83 [PMID: 15054366].

Roland PS et al.: Consensus panel on role of potentially ototoxic antibiotics for topical middle ear use: Introduction, methodology and recommendations. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:S51 [PMID: 15543836].

2. Otite média aguda

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sintomas agudos — febre, dor, perda do sono, perda de apetite.
- Efusão.
- Inflamação.
- Todos os itens anteriores são necessários para o diagnóstico.

Patogênese

A otite média é uma infecção associada à efusão da orelha média (EOM) (acúmulo de líquido no espaço da orelha média) ou à otorreia (secreção da orelha através de uma perfuração do tímpano ou de um tubo de ventilação). A otite média ainda pode ser classificada de acordo com seus sintomas clínicos associados, achados otoscópicos, duração, frequência e complicações. Essas classificações mais específicas são a otite média aguda (OMA), a otite média com efusão (OME) e a otite média crônica secretora.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A OMA é comumente definida como inflamação da orelha média decorrente de uma efusão e associada ao início rápido de sintomas, como otalgia, febre, irritabilidade, anorexia ou vômito. As diretrizes de 2004 da AAP e da American Academy of Family especificam três critérios que deverão estar presentes (Quadro 17-1). A presença de efusão na orelha é determinada de forma mais eficaz por otoscopia pneumática ou timpanometria. Para diferenciar a OMA da OME, devem haver sinais de inflamação do tímpano e sintomas de infecção aguda. Os achados otoscópicos específicos da OMA incluem protrusão do tímpano, pouca visibilidade dos marcos ossiculares, coloração amarelada ou branca, opacidade do tímpano e exsudato escamoso ou bolhoso no tímpano. A OME está associada a um tímpano sem protrusão, que pode estar retraído ou neutro, mas sempre com mobilidade reduzida, e pode apresentar opacidade e descoloração branca ou âmbar. As crianças com OME podem desenvolver infecção aguda concomitante, mas exibirão inflamação do tímpano, como na OMA.

B. Fatores predisponentes

Os fatores que tornam a otite média mais comum em crianças do que em adultos incluem colonização bacteriana da nasofaringe

Quadro 17-1 Definição da otite média aguda

O diagnóstico de OMA requer (1) história de início agudo de sinais e sintomas, (2) presença de EOM e (3) sinais e sintomas de inflamação na orelha média.

Todos os elementos da definição da OMA são descritos a seguir:

1. Manifestação recente, geralmente abrupta, de sinais e sintomas de inflamação da orelha média e EOM
2. Presença de EOM, cujas indicações incluem:
   a. Protrusão do tímpano
   b. Mobilidade limitada ou ausente do tímpano
   c. Nível de ar-líquido atrás do tímpano
   d. Otorreia
3. Sinais e sintomas de inflamação da orelha média com:
   a. Eritema distinto do tímpano, ou
   b. Otalgia distinta (desconforto claramente atribuído a[s] orelha[s]) que resulte na interferência na atividade normal ou no sono, ou que os impeça

na ausência de anticorpo, infecções respiratórias superiores frequentes, exposição à fumaça de cigarro pelos pais, hipofunção da tuba auditiva, além de alergias.

1. Colonização bacteriana — A colonização da nasofaringe por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* aumenta o risco de otite média, ao passo que a colonização com flora normal, como, por exemplo, *Estreptococcus viridans,* pode prevenir episódios de otite por meio da inibição do crescimento desses patógenos. A colonização, em geral, ocorre sequencialmente com diferentes sorotipos do patógeno presentes por um período de aproximadamente 2 meses, havendo risco de OMA em cada novo sorotipo adquirido. Os lactentes em creches adquirem esses sorotipos mais cedo do que aqueles sob cuidados domésticos. Como as crianças mais jovens apresentam maior risco de OMA, o maior número de crianças em creches nas últimas três décadas indubitavelmente teve um papel crucial no aumento de OMA nos EUA.

2. Infecções virais do trato respiratório superior — Estas infecções aumentam a colonização da nasofaringe com patógenos da otite. A infecção viral também compromete a função tubária devido ao aumento de tamanho (tumefação) das adenoides e à edema da tuba auditiva. Portanto, os fatores que aumentam a frequência de infecções respiratórias virais, como permanência em creches, exposição à fumaça de cigarro, ordem de nascimento mais tardia e ausência de aleitamento materno, promovem a colonização com patógenos da otite e predispõem à otite média.

3. Exposição à fumaça de cigarro — O fumo passivo aumenta o risco de EOM persistente, pois intensifica a colonização, prolonga a resposta inflamatória e impede a drenagem através da tuba auditiva. Para lactentes com idades entre 12 e 18 meses, a exposição a cada carteira adicional de cigarros fumada em casa está associada a um aumento de 11% na duração da EOM.

4. Disfunção tubária — Uma tuba auditiva com função normal permite a aeração da orelha média. Quando obstruída, há o aparecimento de um vácuo na orelha média, que pode levar as secreções nasofaríngeas e patógenos para o interior da orelha média, ou então pode trazer líquido seroso das células de revestimento da orelha média. O líquido está sujeito à infecção. A tuba auditiva de lactentes e de crianças pequenas é mais curta e mais horizontal que a dos adultos; imagina-se que isso contribua para a disfunção. Lactentes que nasceram com anomalias craniofaciais, como síndrome de Down ou fissura palatina, podem ser especialmente suscetíveis à OMA e à OME.

5. Comprometimento das defesas imunes do hospedeiro — Crianças imunodeprimidas, como as com deficiência seletiva de IgA, geralmente sofrem de OMA recorrente, rinossinusite e pneumonia. Contudo, a maioria das crianças que apresentam otite recorrente ou persistente apenas tem comprometimento seletivo de suas defesas imunes contra patógenos específicos da otite. Por exemplo, um estudo recente mostrou que algumas crianças apresentam respostas a anticorpos antipolissacarídeos pneumocócicos (IgG_2 ou IgA, ou ambos) baixas a ausentes após a vacinação, apesar de níveis séricos normais de IgG_2 e IgA.

6. Amamentação com mamadeira — O aleitamento materno reduz a incidência de infecções respiratórias agudas, fornece anticorpos IgA, que diminuem a colonização com patógenos da otite, e reduz a aspiração de secreções contaminadas para o interior do espaço da orelha média, que pode ocorrer quando uma mamadeira é colocada no berço, ficando à disposição do lactente.

7. Suscetibilidade genética — Embora a OMA seja multifatorial e nenhum gene de suscetibilidade tenha sido identificado, estudos recentes de gêmeos e trigêmeos sugerem que até 70% do risco é determinado geneticamente. Isso traz implicações para a prole subsequente de pais com uma criança com OMA recorrente. Essas famílias devem considerar aleitamento materno e cuidados domésticos para seus futuros filhos.

C. Microbiologia da otite média aguda

O papel da infecção respiratória viral na patogênese da otite média é inquestionável, embora menos de 12% das efusões coletadas apresentem cultura positiva para vírus. Estudos recentes com testes de antígenos virais ou de ácido nucleico sensíveis detectaram vírus em mais de 40% das orelhas infectadas. A infecção viral em geral precede a otite média bacteriana em 3-14 dias e supostamente causa hipertrofia da adenoide e disfunção tubária. Os dois vírus que mais comumente predispõem à otite média são o vírus sincicial respiratório e o da *influenza*, sendo responsáveis pelo surto anual de otite média entre janeiro e maio nos climas temperados.

Historicamente, mais de 50% dos casos de OMA no centro-oeste e no nordeste dos EUA foram causados por *S. pneumoniae*, e, nos climas mais quentes e secos no sul de Israel, houve relatos de preponderância de *H. influenzae* não tipável (Quadro 17-2). No entanto, desde o uso disseminado da vacina antipneumocócica conjugada (Prevnar; PCV7) em crianças menores de 2 anos, a incidência de *H. influenzae* pode estar em alta, ao passo que a do *S. pneumoniae* pode estar em declínio. O padrão de infecção em Kentucky é semelhante, atualmente, àquele observado antes da PCV7 em Denver, Colorado. (Não há dados disponíveis sobre Denver no período pós-Prevnar.) O mais importante é que a Prevnar aumentou a porcentagem de casos nos EUA devido a sorotipos não PCV, de 12%, em 1999, para 32%, em 2002.

Quadro 17-2 Bacteriologia da otite média aguda

	Denver (autor)	Kentucky[a] Pré-PCV7 (Prevnar)	Kentucky[a] Pós-PCV7 (Prevnar)
Streptococcus pneumoniae	32	48	31
Haemophilus influenzae	50	41	56
Moraxella catarrhalis	8	9	11
Streptococcus pyogenes	4	2	2
S. pneumoniae + *H. influenzae*	5	Não relatado	Não relatado

[a]Dados usados com permissão de Block SL et al.: Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis média. *Pediatr Infect Dis* J 2004;23:829.
PCV7, vacina antipneumocócica heptavalente.

O significado clínico dessa mudança é a redução da porcentagem total de pneumococos resistentes aos fármacos, uma vez que os sorotipos incluídos na vacina são os mais multirresistentes.

O terceiro patógeno mais comum em alguns estudos é o *M. catarrhalis*, que causa até 25% de OMA nos EUA. O quarto microrganismo é o *Streptococcus pyogenes*, que é mais comum em escolares do que em lactentes. Esse microrganismo e o *S. pneumoniae* são as causas predominantes de mastoidite. Contradizendo o que se costumava ensinar, a etiologia da OMA nos primeiros meses de vida difere pouco daquela encontrada na vida adulta. A única diferença é que o risco de infecção causada por bactérias gram-negativas intestinais é ligeiramente maior em lactentes com menos de 4 semanas de vida que estão ou estiveram internados na unidade de tratamento intensivo neonatal.

O *S. pneumoniae* resistente aos fármacos é um patógeno comum na OMA, e as cepas podem ser resistentes a apenas um fármaco (penicilina ou macrolídeos) ou a múltiplos fármacos. As crianças com cepas resistentes costumam ser mais jovens e ter mais infecções refratárias ao tratamento. A antibioticoterapia nos 3 meses anteriores também aumenta o risco de desenvolvimento de patógenos resistentes. A resistência à penicilina desenvolve-se por meio de mutações passo a passo nas estruturas das três proteínas de ligação às penicilinas. Cepas cujas concentrações inibitórias mínimas de penicilina variam entre 0,12 e 1,0 mcg/mL exibem resistência "intermediária", e as cepas cujas concentrações inibitórias mínimas são iguais a ou maiores que 2 mcg/mL apresentam "alta resistência". A prevalência de cepas resistentes não varia mais significativamente entre áreas geográficas dos EUA, mas varia em nível mundial. Incidências menores são observadas em países que utilizam menos regimes de antibióticos por indivíduo. Essas cepas também são resistentes a muitos grupos de fármacos. As taxas de resistência para os EUA são de 63% para sulfametoxazol-trimetoprima, 32% para macrolídeos e 2% para amoxicilina (dose de 90 mg/kg/dia). As cefalosporinas orais variam muito em termos de eficácia, sendo as maiores taxas de resistência encontradas para cefixima e cefaclor, e as menores (em torno de 35%) para cefuroxima, cefprozila, cefpodoxima e cefdinir. Mais de 90% das cepas altamente resistentes à penicilina ainda são suscetíveis à clindamicina, à rifampicina e às fluoroquinolonas. As fluoroquinolonas ainda não foram aprovadas para crianças menores de 16 anos; entretanto, estudos estão em andamento para avaliar sua segurança nesse grupo etário.

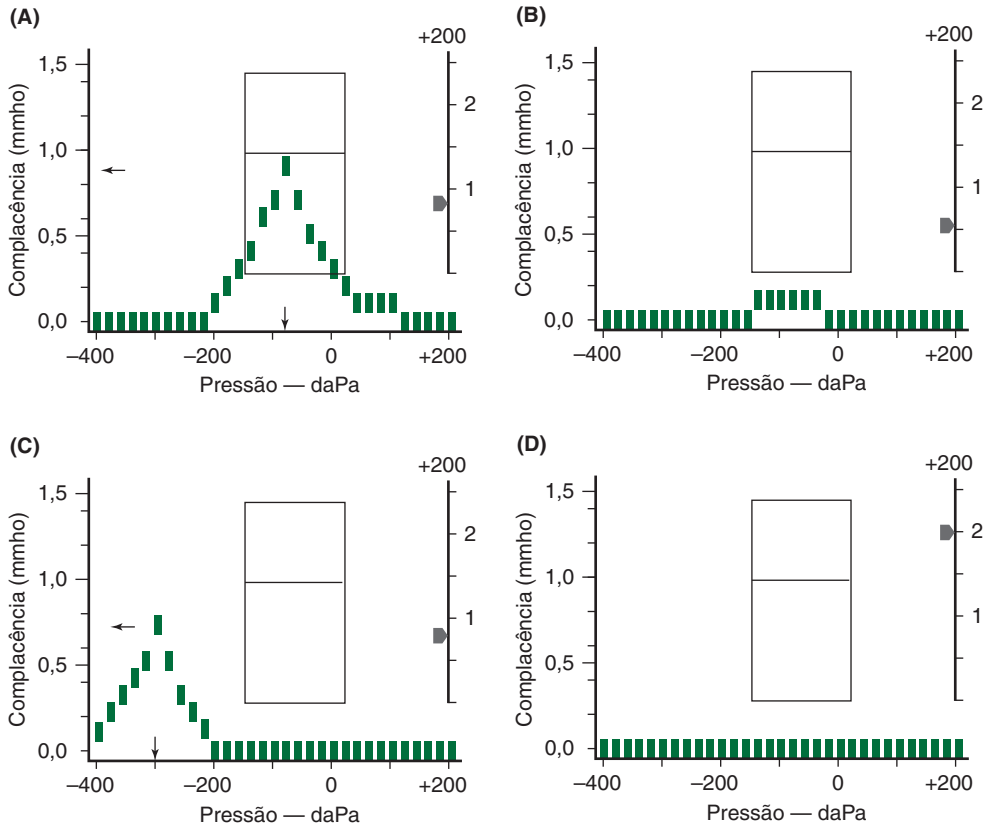
D. Técnicas e procedimentos de exame

1. Otoscopia pneumática — A OMA é sobrediagnosticada. Fatores que contribuem para os erros diagnósticos são a tentação de aceitar o diagnóstico sem remover cerume suficiente para visualização adequada do tímpano e a crença errônea de que um tímpano avermelhado estabelece o diagnóstico. A vermelhidão do tímpano geralmente é um rubor vascular causado por febre, choro ou até mesmo esforços para remoção do cerume. A impossibilidade de se obter um selamento adequado com o otoscópio, a visualização deficiente em razão de baixa intensidade luminosa e a confusão da parede do canal auditivo com o tímpano podem impedir a avaliação da mobilidade do tímpano.

Um otoscópio pneumático com pera de insuflação e tubo é utilizado para avaliar a mobilidade do tímpano. O espéculo inserido no canal auditivo do paciente deverá ser grande o suficiente para um selamento hermético. A colocação de um pedaço de tubo de borracha com largura de 0,25-0,5 cm próximo à ponta do espéculo ajuda a criar um selamento hermético adequado. O tubo deverá estar bem acoplado ao espéculo a uma distância de mais ou menos 0,5 cm de sua extremidade. O espéculo maior possível (3 ou 4 mm) deverá ser usado a fim de otimizar o campo visual. Quando a pera de insuflação for apertada, o tímpano se moverá livremente para frente e para trás se não houver líquido presente, com um movimento de encaixe; na presença de líquido no espaço da orelha média, a mobilidade do tímpano estará ausente ou será semelhante a uma onda de líquido. A capacidade de avaliar a mobilidade é afetada pela baixa intensidade luminosa; uma lâmpada de halogênio é excelente nesse caso. Essas lâmpadas perdem a intensidade, mas raramente queimam e, portanto, devem ser substituídas periodicamente.

Espéculos descartáveis tornaram-se populares, mas não são necessários para o controle de infecção, uma vez que os espéculos reutilizáveis podem ser facilmente desinfetados. Os espéculos descartáveis são afiados na ponta e geralmente causam dor quando pressionados para obtenção do selamento hermético. É recomendável usar um espéculo menor para avaliar todo o tímpano e então inserir um espéculo maior que fique dentro do canal auditivo cartilaginoso externo enquanto a mobilidade é verificada.

2. Remoção do cerume — A remoção do cerume é uma habilidade essencial para qualquer pessoa que cuide de crianças. O cerume impactado pressionado contra o tímpano pode causar coceira, otalgia ou perda auditiva. Os pais devem ser informados de que a cera protege a orelha (o cerume contém lisozimas e imunoglobulinas que inibem a infecção) e que normalmente sai



▲ **Figura 17-2** Quatro tipos de timpanogramas obtidos com o MicroTymp Welch-Allyn 2. **A:** Orelha média normal. **B:** Otite média com efusão ou otite média aguda. **C:** Pressão negativa na orelha média devido à disfunção tubária. **D:** Tubo de ventilação pérvio ou perfuração do tímpano. Igual ao B, exceto pelo grande volume na orelha média.

por conta própria; portanto, os pais jamais devem colocar algo sólido dentro do canal auditivo para a remoção da cera.

O médico pode remover o cerume com segurança sob visualização direta através do cabeçote de um otoscópio, contanto que dois adultos estejam presentes para segurar a criança. Uma cureta descartável de plástico, tamanho 0, pode ser usada. Nenhuma cureta deve ser pontiaguda ou afiada.

Pode-se usar também irrigação para remover cerume duro ou em forma de flocos. Crianças asiáticas costumam ter cerume seco e em forma de flocos. Esse tipo de cera pode ser amolecido com solução de docusato de sódio a 1%, soluções de peróxido de carbamila, óleo mineral ou algumas gotas de detergente antes da tentativa de irrigação. Após 20 minutos, pode-se usar irrigação por meio de uma seringa com pera de borracha com a água aquecida a 35-38°C para prevenir vertigens. Um jato dental (i.e., Water Pik) é um dispositivo excelente para a remoção de cerume, mas é importante colocá-lo em baixa potência (2 ou menos) para evitar danos ao tímpano. Um tímpano perfurado ou um tubo de ventilação pérvio é uma contraindicação a qualquer forma de irrigação.

Uma boa solução caseira para o cerume impactado recorrente é o uso de algumas gotas de óleo, como óleo mineral ou azeite de oliva, duas vezes por semana, aquecido à temperatura do corpo para prevenir tontura.

3. Timpanometria — A timpanometria pode identificar rapidamente uma efusão em lactentes com aproximadamente mais de 6 semanas de vida e requer pouco treinamento. Deve ser precedida pela otoscopia pneumática para garantir que 50% ou mais do canal esteja livre de cera. Como não identifica inflamação, ela não consegue diferenciar OMA de OME. A timpanometria mede a complacência do tímpano e a exibe em forma de gráfico (ao longo do eixo y, expressa em mmH_2O). A complacência é determinada como pressão atmosférica que varia de +200 até –400 mmH_2O no canal auditivo externo selado.

Os timpanogramas podem ser classificados em quatro padrões principais, conforme mostra a Figura 17-2. O padrão mostrado na Figura 17-2A, caracterizado por complacência máxima a uma pressão atmosférica normal, indica um tímpano normal, boa função tubária e ausência de efusão. A altura e o gradiente do pico não são importantes quando se usa o timpanômetro de Welch-Allyn. O padrão mostrado na Figura 17-2B diz respeito a um tímpano não móvel, indicando efusão na orelha média. O padrão mostrado na Figura 17-2C refere-se a um tímpano móvel intacto com disfunção tubária e excesso de pressão negativa (pressão atmosférica menor que –300 mmH_2O) na orelha média. A Figura 17-2D mostra um traço plano, com um volume

bem grande na orelha média devido a um tubo pérvio ou a uma grande perfuração.

4. Reflectometria acústica — A reflectometria acústica mede o gradiente espectral do tímpano por meio de um instrumento de mão, sem necessidade de selamento hermético. Todavia, dados recentes sugerem que esse método não consegue diferenciar, de forma confiável, a pressão da orelha média da efusão. O instrumento não está disponível comercialmente no momento.

Diagnóstico diferencial

A otite média crônica secretora às vezes é confundida com OMA.

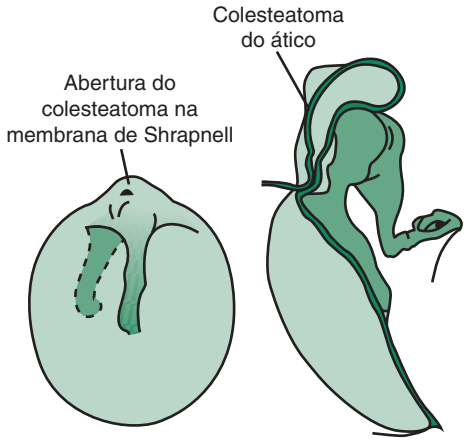
Complicações

As complicações da otite média podem incluir dano às estruturas da orelha média, como timpanosclerose, bolsas de retração, aderências, erosão ossicular, colesteatoma, perfurações e disseminação intratemporal e intracraniana.

A. Timpanosclerose

Um aspecto parecido com placas brancas no tímpano é causado por inflamação crônica ou trauma que produz tecido de granulação e hialinização. O aspecto de um pequeno defeito na área posterossuperior da *pars tensa* ou na *pars flaccida* sugere uma bolsa de retração. As bolsas de retração ocorrem quando a inflamação crônica e a pressão negativa no espaço da orelha média produzem atrofia e atelectasia do tímpano.

A inflamação contínua pode causar aderências entre a bolsa de retração e os ossículos. Isso é chamado de otite adesiva e predispõe à formação de um colesteatoma ou fixação e erosão dos ossículos (Figura 17-3). A erosão dos ossículos resulta de osteíte e comprometimento do aporte sanguíneo aos ossículos. A descontinuidade ossicular pode produzir perda auditiva máxima, com limiar de 50-dB. Um timpanograma com complacência bastante alta sugere descontinuidade ossicular.



▲ **Figura 17-3** Colesteatoma do ático, formado a partir da invaginação de uma bolsa de retração do ático.

B. Colesteatoma

Uma massa de aparência gordurosa ou de coloração branco-pérola observada em uma bolsa de retração ou perfuração sugere um colesteatoma, com ou sem presença de secreção (ver Figura 17-3). A perfuração geralmente é indolor. Se não houver infecção, a cavidade da orelha média normalmente terá uma mucosa hígida. Se houver infecção concomitante, será observada drenagem serosa ou purulenta, e a cavidade da orelha média poderá conter tecido de granulação ou até mesmo pólipos. A otorreia persistente ou recorrente após tratamento médico adequado deve levar à suspeita de colesteatoma. A otorreia de odor fétido indica possível colesteatoma.

C. Perfuração do tímpano

Eventualmente, um episódio de OMA está associado a otorreia. Uma secreção aural indica que o tímpano foi perfurado. É provável que a perfuração se resolverá espontaneamente. Pode haver perda auditiva condutiva, dependendo do tamanho e da localização da perfuração. O local da perfuração é importante tanto para a formação do colesteatoma como para a extensão de perda auditiva esperada. Perfurações centrais circundadas por tímpano intacto em geral estão relativamente a salvo da formação de colesteatoma. Em uma perfuração periférica, especialmente na *pars flaccida*, a perfuração estende-se até a parede do canal sem a interveniência do tímpano. As perfurações periféricas geram um risco de colesteatoma, porque o epitélio do canal auditivo pode invadir a perfuração. As perfurações sobre a membrana na janela oval na parte posterior do tímpano resultam em mais perda auditiva do que uma perfuração no tímpano inferior ou anterior.

A maioria das perfurações secundárias à OMA se resolve em até 2 semanas. Quando as perfurações não se resolverem após 3-6 meses, o reparo cirúrgico poderá ser necessário. O reparo do defeito no tímpano geralmente é adiado até que a criança tenha mais idade e até que a função tubária tenha melhorado. Os procedimentos incluem miringoplastia com retalho de papel, miringoplastia com uso de gordura e timpanoplastia. A timpanoplastia é protelada até os 7-9 anos de idade. Em crianças saudáveis sem anomalias craniofaciais, alguns cirurgiões reparam o tímpano perfurado mais cedo se o tímpano contralateral não perfurado permanecer livre de infecção e efusão por 1 ano. Essa política não garante o sucesso. A idade da criança quando o reparo é realizado é o indicador mais provável do sucesso. Eventualmente, uma perfuração será fechada em uma criança mais jovem se a otorreia recorrente for considerada como secundária à contaminação por água ou à refluxo nasofaríngeo. O fechamento mais precoce da perfuração selará o espaço da orelha média e restabelecerá o colchão de ar proporcionado pelo sistema de ar da mastoide. Uma criança mais velha tem mais probabilidade de um desfecho favorável com o fechamento da perfuração. Na presença de perfuração, as atividades aquáticas devem ser limitadas à natação de superfície, preferivelmente com o uso de um protetor auricular. Mergulho, pulo na água e natação subaquática devem ser proibidos por 6 meses após a cirurgia reparadora.

D. Paralisia do nervo facial

O nervo facial atravessa a orelha média em direção ao osso temporal até sua saída no forame estilomastoideo. Eventualmente, a inserção do nervo no osso é incompleta, tornando-o suscetível à inflamação durante um episódio de OMA. O início agudo de uma paralisia do nervo facial não deve ser considerado como paralisia idiopática de Bell até que todas as outras causas tenham sido excluídas. Se houver líquido na orelha média, haverá indicação de miringotomia imediata. A colocação de um tubo de ventilação permite a ventilação prolongada. A TC é indicada se houver suspeita de colesteatoma ou a presença de mastoidite coalescente aguda.

E. Otite média crônica secretora

A otite média crônica secretora está presente quando ocorre otorreia persistente em uma criança com tubos de ventilação ou perfuração timpânica. Eventualmente, é um sinal que acompanha um colesteatoma. A visualização do tímpano e a limpeza cuidadosa com cultura da drenagem e tratamento antimicrobiano adequado são essenciais para o manejo de casos não relacionados a colesteatoma. O tratamento bem-sucedido da otite média crônica secretora geralmente requer tratamento com um antibiótico que aja contra *Pseudomonas* e agentes anaeróbios. O uso de quinolonas orais eficazes contra infecção por *Pseudomonas* ainda não foi aprovado para crianças em crescimento. Estudos recentes sugerem que as quinolonas tópicas durante 14 dias podem ser eficazes. É muito importante limpar o canal auditivo por aspiração, a fim de permitir a penetração das gotas otológicas, sendo útil realizar a cultura das secreções. Um tampão deve ser providenciado, e as gotas devem ser colocadas no tampão várias vezes ao dia. A criança deve ser avaliada em 7 dias, com remoção do tampão, e a aspiração deverá ser repetida, caso necessário. Quando um colesteatoma (ver Figura 17-3) estiver associado à otite média crônica secretora, o tratamento médico não será eficaz. Se a secreção não responder a 2 semanas de tratamento agressivo, deve-se suspeitar de mastoidite, colesteatoma, tuberculose ou infecção fúngica. Complicações sérias do SNC, como abscesso extradural, abscesso subdural, abscesso cerebral, meningite, labirintite ou tromboflebite do seio lateral, podem ocorrer na extensão desse processo. Portanto, pacientes com paralisia facial, vertigem ou outros sinais do SNC devem ser imediatamente encaminhados a um otorrinolaringologista.

Lahav J et al.: Postauricular needle aspiration of subperiosteal abscess in acute mastoiditis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114:323 [PMID: 15895789].

Leskinen K: Complications of acute otitis media in children. Curr Allergy Asthma Rep 2005;5:308 [PMID: 15967073].

Leskinen K, Jero J: Complications of acute otitis media in children in southern Finland. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:317 [PMID: 15129942].

Oestreicher-Kedem Y et al.: Complications of mastoiditis in children at the onset of a new millennium. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;1141:147 [PMID: 15757196].

Zapalac JS et al.: Suppurative complications of acute otitis media in the era of antibiotic resistance. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:660 [PMID: 12049560].

Recursos *on-line*

American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery (http://www.entnet.org): The official web site of the American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. Contains patient information, clinical indications for common surgical procedures, and links to other ear, nose and throat sites.

Tratamento

A. Manejo da dor

Crianças com dor relacionada à OMA podem obter alívio com o uso de paracetamol ou ibuprofeno, combinado com gota anestésica tópica se o tímpano não estiver perfurado. Em um ensaio controlado randomizado, gotas de Auralgan (benzocaína e antipirina) foram melhores do que o azeite de oliva para a redução da dor. Na presença de dor intensa, deve-se considerar timpanocentese para alívio da dor e para diagnóstico do agente causal.

B. Opção de observação ("atitude expectante")

Poucos temas são tão polêmicos quanto a necessidade de antibioticoterapia imediata para a otite média. Os médicos precisam ponderar o desejo dos pais em relação ao alívio dos sintomas e o risco de resistência à medicação pelo uso excessivo de antibióticos. Em dois editoriais recentes, a Dra. Ellen Wald apontou que o uso excessivo de antibióticos ocorre no tratamento de resfriados virais e de faringite viral. A segunda razão mais comum para o uso excessivo de antibióticos é o sobrediagnóstico de OMA pelos profissionais de saúde. O curso natural de OMA não tratada é a melhora por meio das defesas do hospedeiro ou pela perfuração do tímpano; porém, a mastoidite não era uma complicação infrequente antes do uso de antibióticos.

Nos estudos clássicos do Dr. Howie, na década de 1970, nos quais ele selecionou aleatoriamente crianças para receberem placebo e vários antibióticos, as taxas de cura bacteriológica determinada por uma segunda timpanocentese durante o tratamento foram de apenas 32% no grupo placebo. A taxa de cura espontânea variou consideravelmente de acordo com o microrganismo: 16% para *S. pneumoniae*, 50% para *H. influenzae* não tipável e em torno de 84% para *M. catarrhalis*, o qual ele considerava um contaminante. Vários autores correlacionam as taxas de cura clínica no final do tratamento com a cura bacteriológica nos dias 4-6, sendo que as taxas de cura clínica são sempre mais altas do que as taxas de cura bacteriológica. Contudo, as crianças com falha bacteriológica no final do tratamento apresentam uma probabilidade muito alta de ter também falha clínica. Isso traz implicações importantes ao delineamento do estudo, o que levou o FDA a solicitar que novos antibióticos sejam estudados para comprovar a cura bacteriológica em um subgrupo de pacientes.

Em 2004, as orientações de prática clínica foram publicadas, sugerindo o não tratamento de grupos limitados de crianças com OMA (Quadro 17-3). Os pontos principais são que as crianças maiores de 2 anos com doença não grave não recebessem tratamento nas primeiras 48-72 h após o início dos sintomas. Aquelas com menos de 2 anos e as crianças mais velhas com dor intensa ou febre deveriam receber antibioticoterapia imediata.

Quadro 17-3 Critérios para antibioticoterapia inicial em crianças com otite média aguda

Idade	Diagnóstico certo	Diagnóstico incerto
< 6 meses	Uso de antibacterianos	Uso de antibacterianos
6 meses a 2 anos	Uso de antibacterianos	Uso de antibacterianos em caso de doença grave; opção de observação[a] em caso de doença não grave
≥ 2 anos	Uso de antibacterianos em caso de doença grave; opção de observação[a] em caso de doença não grave	Opção de observação[a]

[a] Doença não grave corresponde à otalgia leve e febre < 39°C nas últimas 24 h.

As crianças reprovadas na observação deveriam iniciar a antibioticoterapia após 48-72 h. Embora não mencionado, pode-se emitir uma receita na primeira consulta com instruções para preenchimento caso não seja observada nenhuma melhora após o período de observação especificado.

As orientações apresentam diferentes recomendações para diagnóstico "certo" *versus* "incerto", mas os clínicos devem ter a possibilidade de examinar o tímpano e estabelecer o diagnóstico correto se tiverem domínio das técnicas de remoção de cerume e de otoscopia pneumática. Um diagnóstico "incerto" só deve ocorrer quando pus, sangue ou cerume obstruir o tímpano. Em crianças menores de 6 meses, os antibióticos sempre são recomendados na primeira consulta, independentemente da certeza do diagnóstico. As orientações também enfatizam a importância de se usar a otoscopia pneumática ou timpanometria para estabelecer a presença de efusão e a importância de diferenciação entre OME e OMA por meio da ausência de sinais e sintomas agudos de inflamação (ver Quadro 17-3).

Há um consentimento geral de que o tratamento excessivo da OME por profissionais bem intencionados tem levado ao uso excessivo de antibióticos sem nenhum benefício aparente. A OMA deve incluir o início recente de otalgia, que pode ser mais difícil de diagnosticar em lactentes, mas que geralmente manifesta-se como despertar noturno, puxadas na orelha, anorexia devido à dor ao engolir e choro sem motivo. Embora muitos médicos tratem a otite aguda rotineiramente com antibióticos, também é sensato incluir os pais na decisão. Existe um impasse entre os riscos da antibioticoterapia (custo, reações alérgicas, efeitos colaterais e colonização por um patógeno resistente aos antibióticos) e o benefício de uma resposta clínica possivelmente mais rápida e de prevenção de possíveis complicações. O alívio mais rápido da dor, por si só, pode justificar o tratamento em crianças mais velhas. Crianças menores de 2 anos devem ser tratadas imediatamente com antibióticos, já que estudos demonstram uma vantagem sobre o placebo e elas apresentam maior probabilidade de desenvolver complicações.

C. Antibioticoterapia

A amoxicilina continua sendo o antibiótico de primeira linha para o tratamento de otite média, mesmo com uma alta prevalência de *S. pneumoniae* resistente ao fármaco, pois a resistência a antibióticos betalactâmicos, como amoxicilina, surge como um processo passo a passo durante vários anos. Uma cepa bacteriana resistente a baixos níveis de amoxicilina geralmente é erradicada com uma dosagem mais alta. A dosagem de amoxicilina pode ser aumentada consideravelmente sem toxicidade; por exemplo, uma dosagem de 200 mg/kg/dia é usada para tratar meningite em crianças, e uma dose diária máxima de 4 g é usada em adultos. Estudos demonstram que o aumento da dosagem de 40 mg/kg para 90 mg/kg produz uma concentração de medicação no líquido da orelha média que excede o nível mínimo necessário para inibir 98% da otite média causada por pneumococos. Uma segunda vantagem é que administrar a amoxicilina nessas doses mais altas pode ajudar a retardar o surgimento gradual da resistência. Com base nesses novos dados farmacodinâmicos, em junho de 1999, o governo dos EUA dobrou a concentração inibitória mínima utilizada para definir a resistência à amoxicilina para 8 mcg/mL ou mais. Como a otite média não é uma doença fatal, não é necessário que um antibiótico de primeira linha atinja 100% de cura. A amoxicilina em altas doses geralmente erradica o patógeno mais invasivo, *S. pneumoniae*, e se não houver melhora, um antibiótico de segunda linha pode ser escolhido para combater *M. catarrhalis* e o *H. infuenzae* produtor de betalactamase. Reforço com amoxicilina-clavulanato, com 90 mg/kg/dia de dosagem de amoxicilina (proporção de amoxicilina e clavulanato de 14:1), é uma opção adequada quando uma criança apresenta falha terapêutica após 48-72 h de uso de amoxicilina (Quadro 17-4). Nessa situação,

Quadro 17-4 Tratamento de otite média aguda na era de resistência a fármacos

Tratamento de primeira linha
1. Amoxicilina, 90 mg/kg/dia, até 4 g/dia. Para crianças de mais de 2 anos, administrar durante 5 dias; naquelas de menos de 2 anos, administrar durante 10 dias.
2. Se a amoxicilina causar *rash* cutâneo, administrar cefuroxima (Ceftin), cefdinir (Omnicef) ou cefpodoxima (Vantin).
3. Se ocorrer urticária ou outros eventos mediados por IgE, administrar sulfametoxazol-trimetoprima ou azitromicina (Zithromax).
4. Se a criança não conseguir tomar a medicação via oral, administrar uma dose IM única de ceftriaxona (Rocefin).

Tratamento de segunda linha[a]
1. Amoxicilina-clavulanato (Clavulin), administrada para que o paciente receba amoxicilina na dose de 90 mg/kg/dia.
2. Se a amoxicilina causar sintomas alérgicos, ver recomendações anteriores.

Tratamento de terceira linha
1. A timpanocentese é recomendada para determinar a causa.
2. Ceftriaxona (Rocefin), duas doses via IM, com intervalo de 48 h, com opção de uma terceira dose.

Recidivas > 4 semanas após primeiro episódio
1. Probabilidade de um novo patógeno. Reiniciar o tratamento de primeira linha.
2. Certificar-se de que o diagnóstico não é de OME, o que pode ser observado durante 3-6 meses sem tratamento.

[a]Para falha clínica após 48-72 h de tratamento ou para recidivas em até 4 semanas.
IM, intramuscular; OME, otite média com efusão.

H. influenzae é o patógeno mais provável, e a adição de clavulanato à amoxicilina aumentará a cobertura, sendo ao mesmo tempo eficaz contra o *S. pneumoniae*. As formulações antigas de 200 e 400 mg por colher das de chá de amoxicilina-clavulanato (proporção 7:1) nunca deverão ter sua dose duplicada, pois o clavulanato em doses muito altas causa diarreia.

Três cefalosporinas orais (cefuroxima, cefpodoxima e cefdinir) são mais estáveis em termos de betalactamase e são alternativas à antibioticoterapia em crianças que desenvolvem *rashes* papulares devido à amoxicilina (ver Quadro 17-4). A cobertura de pneumococos altamente resistentes à penicilina com esses agentes é fraca, e apenas as classes de resistência intermediária são cobertas. Desses três fármacos, o cefdinir é muito palatável na forma líquida, ao passo que os outros dois fármacos deixam um gosto amargo na boca, que é difícil, mas não impossível, de disfarçar. Novos aromatizantes podem ser úteis nesse caso. Um antibiótico de segunda linha é indicado quando a criança apresenta infecção sintomática 1 mês após a interrupção da amoxicilina; entretanto, a readministração de amoxicilina em alta dosagem é indicada quando se passaram mais de 4 semanas sem sintomas, visto que um novo patógeno pode estar presente. Os macrolídeos, como azitromicina e claritromicina, não são recomendados como agentes de segunda linha por duas razões. Primeiro, a resistência do *S. pneumoniae* nos EUA aos macrolídeos é de aproximadamente 30% em amostras respiratórias. Segundo, estudos realizados com timpanocentese dupla demonstraram a erradicação de *H. influenzae*, independentemente da produção de betalactamase. Quase todas as cepas de *H. influenzae* têm uma bomba de efluxo de macrolídeos intrínseca, que bombeia o antibiótico para fora da célula bacteriana. Em um estudo recente realizado com timpanocentese dupla, a taxa de erradicação de todos os patógenos durante o tratamento foi de 94,2% para amoxicilina-clavulanato em alta dosagem e de 70,3% para azitromicina ($P < 0,001$).

Se uma criança permanecer sintomática por mais de 3 dias enquanto estiver sendo tratada com um agente de segunda linha, a timpanocentese será útil para identificar o agente causal. O aspirado pode ser estéril ou o microrganismo pode ser sensível. As razões para a não erradicação de um patógeno sensível podem ser a falta de adesão ao tratamento, a baixa absorção do fármaco ou a eliminação do fármaco através de vômito. Se houver um pneumococo altamente resistente ou se a timpanocentese não for viável, a melhor opção talvez seja ceftriaxona intramuscular na dose de 50 mg/kg/dia durante 3 dias consecutivos, de acordo com um estudo realizado em Israel. Além de listar os passos do tratamento, o Quadro 17-4 também lista as cefalosporinas específicas que podem ser usadas como medicações alternativas em crianças alérgicas à penicilina. Se a criança tiver anafilaxia com a amoxicilina, as cefalosporinas não deverão ser substituídas. Todavia, o *rash* maculopapular frequentemente observado no uso da amoxicilina não é mediado pela IgE, e as cefalosporinas podem ser utilizadas.

Com o aparecimento do *S. pneumoniae* nos valores de concentração inibitória mínima de 4 mcg/mL, a amoxicilina em alta dosagem certamente apresentará falha terapêutica. Portanto, duas novas classes de antibióticos contra a OMA estão em análise em ensaios clínicos ativos: fluoroquinolonas e cetolídeos. Recentemente, entretanto, os cetolídeos foram retirados do mercado. As fluoroquinolonas são divididas em duas classes; a classe mais antiga inclui a ciprofloxacina, a ofloxacina e a levofloxacina. A classe mais nova é constituída pelas 8-metoxifluoroquinolonas, que incluem a gatifloxacina e a moxifloxacina. A diferença entre as duas classes é que os novos fármacos têm uma tendência menor a selecionar o *S. pneumoniae* resistente, já que duas mutações são necessárias. A resistência pneumocócica é observada em países onde as fluoroquinolonas foram amplamente utilizadas em adultos. A levofloxacina foi avaliada em um estudo realizado com timpanocentese dupla e foi considerada altamente eficaz, mas os fabricantes escolheram não registrá-la no FDA para uso contra a OMA na época. Em um estudo realizado com timpanocentese dupla em crianças de alto risco, a gatifloxacina conseguiu erradicar 96% dos patógenos. A toxicidade à cartilagem foi observada apenas em animais de laboratório jovens e nenhum aumento na incidência de artropatia foi detectado durante o uso gratuito de qualquer fluoroquinolona.

A Figura 17-4 mostra o acompanhamento recomendado para a OMA com resolução com efusão residual em 3-4 semanas. As crianças, especialmente aquelas pequenas o suficiente, que ainda estão desenvolvendo suas habilidades linguísticas, devem ser acompanhadas mensalmente por meio de otoscopia, a fim de determinar se a efusão é persistente ou se ocorre apenas nas infecções sintomáticas. Antibióticos profiláticos e corticosteroides não são mais recomendados para a OME. Uma avaliação audiológica deve ser realizada depois de aproximadamente 3 meses de efusão bilateral contínua em crianças menores de 3 anos e naquelas com risco de atraso na linguagem devido a circunstâncias socioeconômicas ou anomalias craniofaciais ou outros fatores de risco. Crianças com perda auditiva ou atraso na fala devem ser encaminhadas a um otorrinolaringologista para possível tratamento com tubos de ventilação. Crianças mais velhas podem ser submetidas a testes de audição periódicos no consultório médico (ver seção sobre Manejo da Otite Média com Efusões Residuais e Persistentes mais adiante).

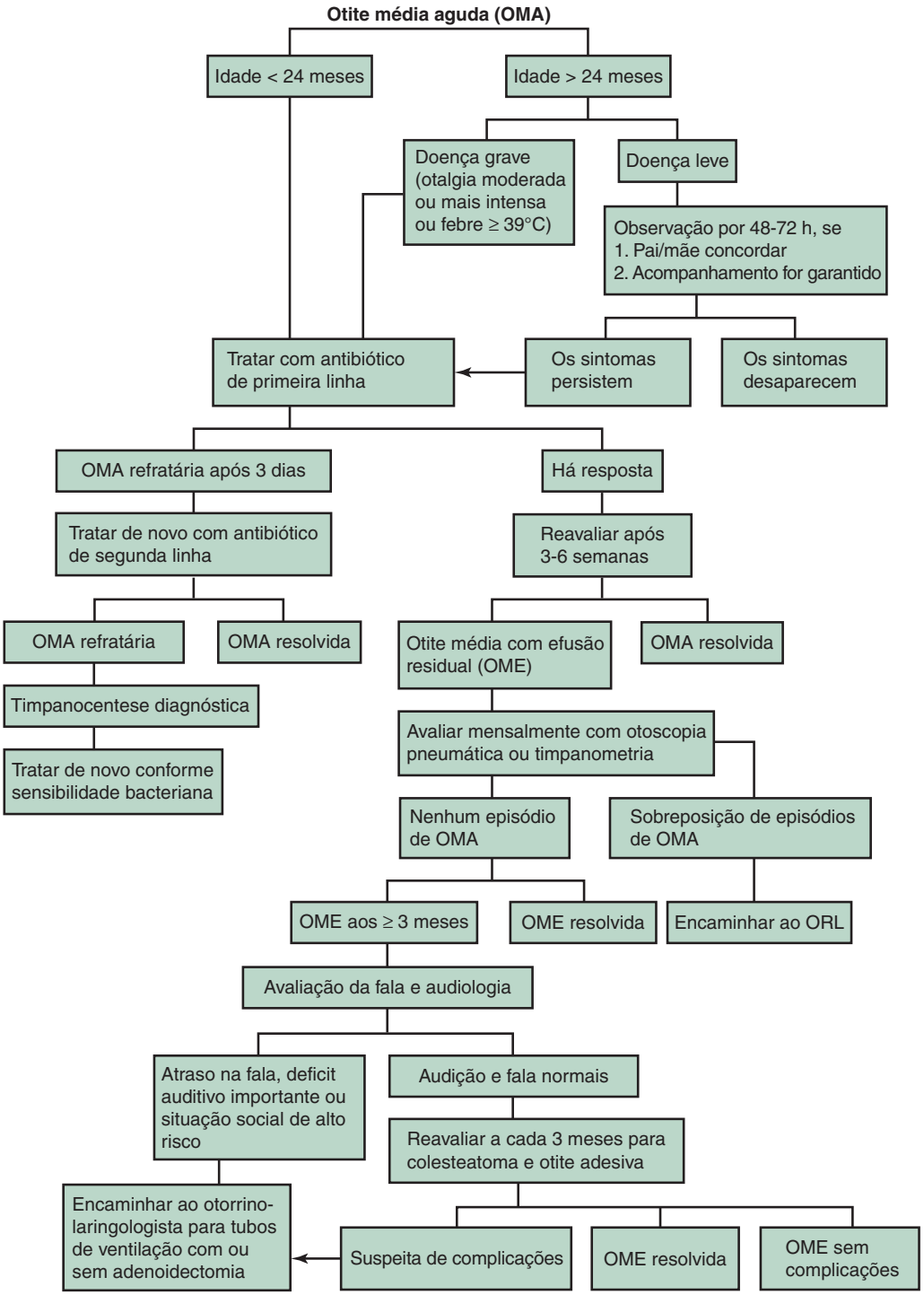
D. Duração do tratamento

A duração da antibioticoterapia é polêmica. Somente três ensaios recentes usaram critérios de entrada e de desfecho rígidos. As taxas de sucesso foram maiores 10 dias após o tratamento do que regimes mais curtos nos três estudos, especialmente para crianças menores de 2 anos e para aquelas em creches. Neste momento, o tratamento de curta duração (5 dias) só pode ser recomendado para crianças maiores de 2 anos e que não estejam frequentando creches.

Um efeito colateral do uso da amoxicilina ou penicilina é a erradicação da flora oral e nasofaríngea normal. Um estudo recente com pré-escolares demonstrou que a colonização pneumocócica resistente a fármacos no 28º dia pós-tratamento foi menor em um grupo tratado com regime de curta duração com alta dosagem de amoxicilina em comparação a um grupo submetido a um regime de tratamento padrão. Esse achado é importante porque se sabe atualmente que a flora nasofaríngea influencia o patógeno no episódio subsequente de OMA. A flora normal resiste à colonização pela flora causadora de doenças, tal como o *S. pneumoniae*.

E. Timpanocentese

A timpanocentese é realizada colocando-se uma agulha no tímpano e aspirando o líquido da orelha média. As indicações para



▲ **Figura 17-4** Algoritmo para otite média aguda. ONG, orelha, nariz e garganta.

a timpanocentese são: (1) OMA em paciente com comprometimento da resistência do hospedeiro, (2) estudos de pesquisa, (3) avaliação de suposta sepse ou meningite (p. ex., em um neonato), (4) otite média refratária apesar de regime com dois antibióticos adequados e (5) mastoidite ou outras complicações secretoras. A técnica da timpanocentese é descrita a seguir:



▲ **Figura 17-5** Cabeçote de operação e coletor de Alden-Senturia para timpanocentese. Uma agulha espinal de calibre 18 é acoplada e curvada.

1. Pré-medicação — Nas condições mencionadas, a dor associada à timpanocentese é apenas ligeiramente maior que a dor da inflamação aguda do tímpano. Portanto, nenhuma pré-medicação é usada, mas o profissional da saúde deve realizar o procedimento rapidamente e deixar a criança com os pais.

2. Imobilização — Uma prancha de imobilização ou um lençol pode ser usado para imobilizar o corpo do paciente, sendo necessário um assistente extra para firmar a cabeça da criança. É bom deixar que o pai ou a mãe fique onde a criança possa vê-lo(a) para sentir-se segura.

3. Seleção do local — Com um otoscópio cirúrgico com sistema aberto (Figura 17-5), o operador cuidadosamente seleciona um alvo. O quadrante anteroinferior é mais apropriado para isso, embora o quadrante posteroinferior seja uma alternativa segura, porém mais trivial. Esses locais evitam dano aos ossículos, que estão no quadrante posterossuperior, durante o procedimento.

4. Aspiração — Uma agulha espinal de 8,8 cm (nº 18 ou 20) com um bisel curto é acoplada a uma seringa de 3 mL. Opcionalmente, um coletor de Alden-Senturia (Storz Instrument Co., St. Louis, Missouri, EUA) ou um aspirador Tymp-Tap (Xomed Surgical Products, Jackson, Flórida, EUA) é acoplado a uma bomba de aspiração. O operador então aspira a efusão da orelha média do quadrante anteroinferior. O aspirado deve ser colocado diretamente nas placas de cultivo para máxima recuperação, e o ágar chocolate é adequado para o cultivo de todos os patógenos comuns.

F. Prevenção da otite média aguda

1. Profilaxia antibiótica — O uso prolongado de baixas doses de antibióticos por períodos de 6-12 meses é o principal método de profilaxia. Entretanto, como a comunidade sanitária tenta evitar o uso de baixas doses de antibióticos (ou fármacos presentes por longos períodos de tempo após o tratamento, como azitromicina), esse método deve ser reservado para situações incomuns. A amoxicilina é o fármaco mais investigado. Uma situação em que a profilaxia ainda pode ser recomendada é quando uma criança está sendo considerada para colocação de tubo de ventilação devido a infecções recorrentes que se manifestam no final da primavera*. Um regime de amoxicilina por 1-2 meses pode prevenir a infecção até a estação de verão de baixo risco, quando a OMA é incomum. Uma outra recomendação profilática diz respeito à criança com tubos de ventilação pérvios que apresenta OMA recorrente e imunodeficiência em mais de uma ocasião. A profilaxia antibiótica não é recomendada para crianças com OME, apesar de orientações anteriores que a recomendavam.

2. Alterações no estilo de vida — A informação dos pais tem um papel fundamental na redução da OMA, e a National Association of Daycare Providers preparou materiais informativos para suas unidades e para os pais. A seguir, são apresentados alguns conselhos a serem considerados para crianças com recidivas frequentes:

- O hábito de fumar é um fator de risco tanto para infecção respiratória superior como para OMA, e médicos de assistência primária podem indicar bibliografia sobre programas antitabagismo e sobre gomas de mascar ou adesivos à base de nicotina.
- A amamentação protege as crianças contra a OMA, mas o mecanismo é desconhecido. Além disso, deixar uma mamadeira com leite no berço à disposição da criança aumenta o risco de OMA.
- A retirada de chupetas reduz episódios de OMA em aproximadamente um terço em comparação a um grupo-controle, conforme estudo realizado na Finlândia. O mecanismo ainda é indefinido, mas provavelmente está relacionado aos efeitos na tuba auditiva.
- Creches são certamente um fator de risco para a OMA, mas pais que trabalham fora têm poucas alternativas. As sugestões incluem deixar a criança com um familiar ou em um ambiente de cuidado doméstico com poucas crianças.
- Xilitol, também conhecido como açúcar de bétula, é encontrado em ameixas, morango e framboesa. Foi estudado pela primeira vez na Europa como goma de mascar para redução de cáries, mostrando ser eficaz. Infelizmente, para prevenir um único episódio de OMA, seria necessário que um grupo de crianças mascasse 4.100 chicletes ao ano.

3. Cirurgia — Os tubos de ventilação constituem um tratamento eficaz contra otite média recorrente e OME, o que será discutido na próxima seção.

4. Avaliação imunológica e teste de alergia — Os pais geralmente perguntam se uma imunodeficiência pode ser a razão para os episódios frequentes de otite em seus filhos. Embora se saiba que as deficiências da subclasse de imunoglobulinas sejam mais comuns em crianças imunodeprimidas, a relação não é direta. Ademais, não existe nenhum tratamento imunológico prático.

---

* N. de R.T. No Brasil, onde não há diferenças sazonais nítidas, as otites são mais frequentes nos meses de inverno, acompanhando a distribuição das infecções virais das vias respiratórias superiores.

As imunodeficiências mais sérias, como deficiência seletiva da IgA, devem ser investigadas em crianças com uma combinação de OMA recorrente, rinossinusite e pneumonia. Os pais também podem indagar sobre o papel da alergia, uma vez que, há uma geração, muitas crianças com OMA recorrente eram submetidas a dietas para eliminação do leite. Nenhum benefício foi observado no grande grupo, mas em certos indivíduos, a eliminação de todo o leite e alimentos que contêm leite pode acabar com as infecções de orelha. Nas crianças em idade escolar e nos pré-escolares com história de atopia, o teste cutâneo pode ser eficiente na identificação de alergênios que possam predispor à OMA.

5. Vacinas — Com os problemas crescentes associados à antibioticoterapia e profilaxia, as vacinas assumem um papel cada vez mais importante. A vacina antipneumocócica heptavalente (PCV7) foi projetada para prevenir a meningite e a sepse, não a OMA. Contudo, ela produziu uma redução de 55% na OMA resultando dos sete sorotipos encontrados na vacina, e essas cepas incluem os sorotipos com mais probabilidade de ter resistência à penicilina e aos macrolídeos. No total, a PCV7 reduziu a OMA em 6% em um grupo de crianças na Califórnia em comparação a um grupo-controle. O mais impressionante é que ela reduziu as colocações de tubos de ventilação em 20% e reduziu consideravelmente a incidência de OMA em crianças com seis ou mais episódios ao ano. Além disso, estudos mostram um efeito imunológico de grupo nos irmãos mais velhos das crianças vacinadas, o que pode diminuir ainda mais a circulação do sorotipo resistente ao fármaco. A vacina deve ser aplicada em dose única a crianças com idades entre 2 e 5 anos com história de OMA recorrente ou OME com episódios de OMA concomitantes.

Em estudos recentes, a vacina antigripal intranasal reduziu o número de casos de OMA associados ao vírus da *influenza* em 92%. Em crianças maiores que 6 meses com OMA recorrente, parece prudente recomendar a vacina anual contra a *influenza*, embora isso não seja ainda uma recomendação oficial.

As vacinas atualmente investigadas em animais que são promissoras para a prevenção da OMA incluem uma vacina contra o vírus sincicial respiratório e uma vacina contra o *H. influenzae* não tipável. Estudos com gestantes no terceiro trimestre de gravidez demonstraram que seus níveis de anticorpos antipneumocócicos são aumentados pela vacina antipneumocócica heptavalente, que também pode aumentar os níveis de anticorpos na prole. Um estudo recente mostrou que o baixo nível de anticorpos antipneumocócicos no sangue do cordão umbilical é um fator de risco para OMA e OME; portanto, a transferência passiva a partir da mãe é logicamente o passo seguinte a ser estudado.

G. Manejo da otite média com efusões residuais e persistentes

A OME é tratada para evitar as consequências da pressão negativa prolongada no tímpano e a perda auditiva condutiva crônica. Os dados disponíveis revelam uma relação causal entre perda auditiva neurossensorial grave (PANG) e atraso na linguagem, mas não entre a perda auditiva condutiva devido à OME e o atraso na linguagem. Estudos que investigam a EOM e seus efeitos no desenvolvimento da linguagem em crianças normais falantes de inglês, de classe média e alta, não mostram diferenças nas idades de 5-7 anos. Esse estudo, todavia, elimina muitas, se não a maioria, das crianças com fatores de alto risco para otite média. Dois terços das crianças com OMA têm EOM ou pressão muito negativa na orelha média 2 semanas após o diagnóstico, e um terço 1 mês após o diagnóstico, independentemente da antibioticoterapia. As opções de tratamento da otite média com efusão residual entre 6 semanas e 4 meses incluem observação. Em estudos abrangentes, os corticosteroides nasais e orais não reduziram a EOM durante vários meses, mas podem ser úteis para certos pacientes com obstrução nasal causada por hipertrofia de adenoides ou rinite alérgica.

Se o paciente eliminar a secreção na orelha média unilateral ou bilateralmente, o médico precisará acompanhar o paciente a cada mês. Devido ao aumento na resistência a antibióticos, o uso de profilaxia, até mesmo de forma intermitente, deve ser restrito a pacientes cuidadosamente selecionados. As orientações desenvolvidas pela Agency for Healthcare Research and Quality para o tratamento da OME são de que os tubos de ventilação devem ser colocados após a efusão ter persistido durante 4 meses e ter sido acompanhada por perda auditiva bilateral de 20 dB ou mais. A colocação precoce dos tubos de ventilação depende do estado de desenvolvimento e comportamental da criança, bem como da preferência dos pais. A validade do uso de tubos de ventilação no tratamento de efusões unilaterais em crianças saudáveis está focada na prevenção de sequelas à orelha média, geralmente observadas como tímpano retraído ou atelectásico.

Crianças que apresentam otite média e efusão persistente têm maior incidência de colesteatoma, otite adesiva, bolsas de retração, atrofia timpânica e perfuração timpânica persistente. Visto que não há como identificar a pequena proporção de crianças candidatas à colocação de tubos de ventilação para prevenção de danos, um acompanhamento próximo das crianças com orelha anormais pode ser realizado mais eficientemente por um otorrinolaringologista. Essa abordagem é discutida mais adiante.

▶ Prognóstico

O prognóstico varia de acordo com a idade de apresentação, sendo muito provável que uma criança mais jovem no primeiro episódio de otite média necessite de intervenção cirúrgica. Outros fatores incluem genética, condição socioeconômica, época do ano em que a criança nasceu, etc.

Dagan R et al.: Potential role of fluoroquinolone therapy in childhood otitis media. Pediatr Infect Dis J 2004;23:390 [PMID: 15131460].

Dagan R, McCracken GH Jr: Flaws in design and conduct of clinical trials in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2002;21:894 [PMID: 12394809].

Finkelstein JA et al.: Watchful waiting for acute otitis media: Are parents and physicians ready? Pediatrics 2005;115:1466 [PMID: 15930205].

Golz A et al.: Reading performance in children with otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:495 [PMID: 15746869].

Hoberman A et al.: Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 2005;24:525 [PMID: 15933563].

Jacobs MR, Johnson CE: Macrolide resistance: An increasing concern for treatment failure in children. Pediatr Infect Dis J 2003;22:S131 [PMID: 14566999].

McCormick DP et al.: Nonsevere acute otitis media: A clinical trial comparing outcomes of watchful waiting *versus* immediate antibiotic treatment. Pediatrics 2005;115:1455 [PMID: 15930204].

McEllistrem MC et al.: Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2005;40:1738 [PMID: 15909260].

Paradise JL et al.: Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. N Engl J Med 2007;344:1179 [PMID: 11309632].

Pelton SI: Otitis media: Re-evaluation of diagnosis and treatment in the era of antimicrobial resistance, pneumococcal conjugate vaccine, and evolving morbidity. Pediatr Clin North Am 2005;52:711 [PMID: 15925659].

Ruohola A et al.: Antibiotic treatment of acute otorrhea through tympanostomy tube: Randomized double-blind placebo-controlled study with daily follow-up. Pediatrics 2003;111:1061 [PMID: 12728089].

Siegel RM, Bien JP: Acute otitis media in children: A continuing story. Pediatr Rev 2004;25:187 [PMID: 15173451].

Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113:1451 [PMID: 15121972].

Wald ER: Acute otitis media: More trouble with the evidence. Pediatr Infect Dis J 2003;22:103 [PMID: 12586970].

Wald ER: To treat or not to treat. Pediatrics 2005;115:1087 PMID: 15805394].

Recursos *on-line*

American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (http://www.entnet.org): Information on diagnosis and treatment of acute and chronic ear disease, written by the Otolaryngology Academy. Information is presented for parents and treating providers.

American Academy of Pediatrics (http://www.aap.org/otitismedia/www/): Information on diagnosis and treatment of AOM, written for the American Academy of Pediatrics. Features video clipes of TMs being insufflated, to help clinicians learn normal landmarks and pathologic states. Requires Apple QuickTime to run.

Centers for Disease Control and Prevention: Appropriate Antibiotic Use (http://www.cdc.gov/drugresistance): Offers excellent advice for clinicians on (1) distinguishing OME from AOM, (2) careful antibiotic use for respiratory infections, and (3) patient education material on these two topics.

The Ear Treatment Group at the University of Texas Medical Branch (http://www.atc.utmb.edu/aom/home.htm): An interactive site for medical students, residents, and physicians to learn about otitis media and to test their knowledge. Contains links to other otitis media-related resources as well as parent educational material.

3. Mastoidite

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Complicação da otite média.
- Sessenta por cento menores de 2 anos.
- Geralmente nenhuma história de otite média recorrente.
- Dor pós-auricular, pina deslocada para baixo ou para fora.

Patogênese

A mastoidite é um espectro de doença que varia desde a inflamação do periósteo da mastoide até a destruição óssea do sistema de ar da mastoide (mastoidite coalescente) e desenvolvimento de abscesso. Infecção do periósteo do osso da mastoide é uma complicação rara da OMA na era pós-antibiótica. Em um artigo recente, Rosenfeld e cols. observaram uma taxa de 0,01% de mastoidite em um grupo grande de crianças não tratadas com antibióticos. A mastoidite pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas mais de 60% dos pacientes têm menos de 2 anos. Muitas crianças não têm história anterior de OMA recorrente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As principais queixas dos pacientes com mastoidite são dor pós-auricular, febre e pina deslocada para fora. No exame, a área da mastoide geralmente apresenta edema e vermelhidão. Com a progressão da doença, ela pode se tornar flutuante. O achado mais precoce é sensibilidade aumentada à palpação da mastoide.

A OMA quase sempre está presente na otoscopia. Achados tardios são pina com protração anterior devido a edema pós-auricular e canal auditivo com adelgamento na parede posterossuperior em razão da pressão exercida pelo abscesso da mastoide. Em lactentes menores de 1 ano, o edema ocorre acima da orelha, empurrando a pina para baixo, em vez de para fora.

A meningite é uma complicação da mastoidite aguda e deve-se suspeitar de sua presença quando a criança apresentar febre alta associada, rigidez na nuca, cefaleia intensa ou outros sinais meníngeos. A punção lombar deve ser realizada para estabelecer o diagnóstico. Ocorre abscesso cerebral em 2% dos pacientes com mastoidite, e ele pode estar associado a cefaleias persistentes, febre recorrente ou alterações no sensório. Paralisia facial, trombose do seio cavernoso e tromboflebite também podem ser encontradas.

B. Exames de imagem

Na fase aguda, ocorre enevoamento inflamatório difuso das células da mastoide, como em todos os casos de OMA. Nos casos mais graves, podem ocorrer destruição óssea e reabsorção das células da mastoide. A melhor forma de determinar a extensão da doença é pela TC.

C. Microbiologia

Os patógenos mais comuns são *S. pneumonia* e *S. pyogenes*, com eventual detecção de *S. aureus* e *H. influenzae*. Raramente, bacilos gram-negativos e agentes anaeróbios são isolados. Os antibióticos podem afetar a incidência e a morbidade da mastoidite aguda. Entretanto, a mastoidite aguda ocorre em crianças tratadas com antibióticos para infecção aguda da orelha. Na Holanda, onde apenas 31% dos pacientes com OMA recebem antibióticos, a incidência de mastoidite aguda é de 4,2 por 100.000 pessoas/ano. Nos EUA, onde mais de 96% dos pacientes com OMA são tratados com antibióticos, a incidência de mastoidite aguda é de 2 por 100.000 pessoas/ano. O maior uso de antibióticos nos EUA está correlacionado com uma taxa mais alta de microrganismos

resistentes e interações medicamentosas mais adversas. Além disso, apesar do uso rotineiro de antibióticos, a incidência de mastoidite aguda tem aumentado em algumas cidades. A alteração no padrão pode ser secundária ao surgimento de *S. pneumoniae* resistente.

Diagnóstico diferencial

Embora a característica principal da mastoidite seja a sensibilidade retroauricular ao toque e protrusão da orelha, a otite externa importante também pode manifestar-se por meio desses sinais.

Complicações

A mastoidite pode progredir para trombose do seio sigmoide, abscesso epidural ou abscesso cerebral franco.

Tratamento

1. Miringotomia com ou sem colocação de tubo para mastoidite sem abscesso posterior, seguida de antibioticoterapia intravenosa e aplicação de gotas de ofloxacina ou ciprofloxacina
   (a) Ceftriaxona + nafcilina ou clindamicina até a obtenção dos resultados da cultura.
   (b) Antibioticoterapia direcionada à cultura durante 2-3 semanas.
2. Drenagem cirúrgica da mastoide se não houver nenhuma melhora clínica em 24-48 h ou se houver quaisquer sinais ou sintomas de complicações intracranianas.
3. Mastoidectomia cortical geralmente é o tratamento principal para mastoidite coalescente (com formação de abscesso e destruição das células da mastoide).
4. Uma revisão recente da University of Texas-Southwestern Medical Center revelou que 39% dos pacientes com mastoidite necessitaram de mastoidectomia. Após melhora clínica significativa com terapia parenteral, os antibióticos orais foram iniciados e mantidos durante 3 semanas. Se a criança tiver um abscesso subperiósteo isolado e não apresentar mastoidite coalescente, a aspiração por agulha ou incisão e drenagem em conjunto com miringotomia produzirá bons resultados clínicos.

Prognóstico

O prognóstico para recuperação total é bom. As crianças nas quais a mastoidite aguda é a primeira infecção de orelha não são necessariamente suscetíveis à otite média recorrente.

Rosenfeld RM et al.: Implications of the AHRQ evidence report on acute otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;125:440 [PMID: 11700439].

TRAUMA AGUDO NA ORELHA MÉDIA

Ferimento na cabeça, pancada no canal auditivo, impacto repentino com a água, lesão causada por explosão ou inserção de instrumentos pontiagudos no canal auditivo pode levar à perfuração timpânica ou hematoma da orelha média. Um estudo relatou que 50% dos ferimentos penetrantes graves do tímpano decorreram do uso de cotonetes pelos pais.

O tratamento de hematomas da orelha média consiste principalmente na conduta expectante. Os antibióticos não são necessários, a menos que apareçam sinais de infecção. O prognóstico para audição não comprometida depende do deslocamento ou da fratura dos ossículos durante o processo. O paciente precisa ser acompanhado com audiometria ou por um otorrinolaringologista até que a audição tenha retornado ao normal, o que deve acontecer dentro de 6-8 semanas.

As perfurações traumáticas do tímpano em geral não se resolvem espontaneamente e, nesse caso, o paciente deve ser encaminhado a um otorrinolaringologista. As perfurações causadas por um corpo estranho devem ser atendidas com urgência, especialmente se acompanhadas de vertigem.

CORPO ESTRANHO NO CANAL AUDITIVO

Vários objetos podem ser inseridos por uma criança no canal auditivo. Se o objeto for grande, ficar entalado ou for difícil de remover com os instrumentos disponíveis, o paciente deve ser encaminhado a um otorrinolaringologista o quanto antes, evitando, assim, trauma à criança ou ao canal auditivo ou edema que venha a necessitar de remoção sob anestesia. O caso é emergencial se o objeto for uma bateria tipo disco como aquelas usadas em relógios e dispositivos para surdez. Uma corrente elétrica é gerada no canal úmido, causando uma queimadura grave com formação de cicatrizes em menos de 4 h.

Lin VY et al.: Button batteries in the ear, nose and upper aerodigestive tract. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:473 [PMID: 15013616].

HEMATOMA DA PINA

Trauma na orelha pode resultar em hematoma entre o pericôndrio e a cartilagem. Isso difere de uma contusão, em que o sangue se encontra no tecido mole fora do pericôndrio. O hematoma surge como um edema roxo mole na metade superior da orelha. As pregas da cartilagem apresentam obscurecimento. Se não tratado, pode causar necrose por pressão da cartilagem subjacente e resultar em "orelha em couve-flor". Para evitar essa deformidade estética, os médicos devem encaminhar, com urgência, os pacientes a um otorrinolaringologista para aspiração e aplicação de um curativo de pressão cuidadosamente moldado. Um hematoma recorrente ou persistente pode necessitar de drenagem cirúrgica. Uma contusão na orelha manifesta-se como descoloração e edema, mas sem perda da anatomia da orelha. Todas as pregas da cartilagem são identificáveis. Contusões requerem apenas observação até resolução completa.

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DA ORELHA

Agenesia, conhecida como atresia, do canal auditivo externo resulta em perda auditiva condutiva que necessita de avaliação

nos três primeiros meses de vida por especialistas em audição e otorrinolaringologistas.

Microtia é o termo usado para uma orelha pequena, colapsado ou com apenas um lóbulo auricular. A incidência é maior em americanos nativos e em latinos e menor nas populações africanas. A reconstrução é realizada nas meninas em torno dos 6 anos, e nos meninos, entre os 8 e 10 anos. Geralmente há atresia aural associada, conforme citado.

"Orelhas de abano", dobradas para baixo, ou orelhas protrusas (chamadas de Orelhas de Dumbo) são motivos de muita provocação e zombaria. No passado, a correção cirúrgica ocorria aos 5 ou 6 anos. Prender as orelhas com fita adesiva para forçá-los a ficarem na posição anatômica correta é muito eficaz se isso for feito nas primeiras 72-96 h de vida. A fita é aplicada sobre um molde de cera e mantida por 2 semanas. Uma outra alternativa para uma orelha que possa ser moldada somente pela pressão dos dedos e colocado em sua configuração normal é a otoplastia sem incisão, que pode ser realizada em uma idade ainda mais jovem que 5-6 anos e está associada a uma baixa morbidade pós-operatória. Como não existe destruição da cartilagem associada a essa técnica, o crescimento futuro não é afetado.

Uma orelha tem implantação baixa se o polo superior estiver abaixo do nível da sobrancelha. Esse problema geralmente está associado a malformações renais (p. ex., síndrome de Potter), sugerindo-se, portanto, uma ecografia renal.

Apêndices pré-auriculares, cartilagem ectópica, fístulas e cistos requerem correção cirúrgica, principalmente por razões estéticas. Crianças com quaisquer desses achados devem ser submetidas a uma audiometria. Deve-se considerar uma ecografia renal, pois anomalias da orelha externa podem estar associadas a anomalias renais, já que ambos se formam durante o mesmo período da embriogênese. A maioria dos apêndices pré-auriculares não causa sintomas. Caso venha a infeccionar, o paciente deve receber antibióticos e ser encaminhado a um otorrinolaringologista para sua excisão.

Brent B: Microtia repair with rib cartilage grafts: A review of personal experience with 1000 cases. Clin Plast Surg 2002;29:257 [PMID: 12120682].

Fritsch MH: Incisionless otoplasty. Facial Plast Surg 2002;29:257 [PMID: 15778913].

Yotsuyanagi T et al.: Nonsurgical treatment of various auricular deformities. Clin Plast Surg 2002;29:327 [PMID: 12120687].

IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DA PERDA AUDITIVA

A perda auditiva é classificada como condutiva, neurossensorial ou mista. A perda auditiva condutiva ocorre quando há bloqueio da transmissão de som entre a abertura da orelha externa e as células cocleares receptoras. A causa mais comum de perda auditiva condutiva em crianças é líquido na orelha média. A perda auditiva neurossensorial se deve a um defeito na transmissão neural do som, decorrente de um defeito nas células ciliadas cocleares ou no nervo auditivo. A perda auditiva mista é caracterizada por elementos das perdas condutiva e neurossensorial.

A audição é medida em decibéis (dB). O limiar, ou 0 dB, refere-se ao nível no qual um som é percebido em sujeitos normais 50% das vezes. A audição é considerada normal se os limiares de um indivíduo estiverem no intervalo de 15 dB do normal. Nas crianças, a gravidade da perda auditiva geralmente é classificada como a seguir: 16-30 dB leve, 31-60 dB moderada, 61-90 dB grave e mais de 91 dB, profunda.

A perda auditiva pode comprometer significativamente a habilidade da criança em comunicar-se e pode interferir no desenvolvimento acadêmico, social e emocional. Estudos sugerem que períodos de privação auditiva podem ter efeitos duradouros no processamento auditivo, mesmo depois que a audição normal tenha sido restabelecida. No passado, acreditava-se que os efeitos da perda auditiva unilateral tinham poucas consequências, mas estudos têm mostrado que até mesmo uma perda unilateral pode estar associada a dificuldades na escola e a problemas comportamentais. A identificação precoce e o manejo de qualquer problema de audição são, portanto, críticos.

Perda auditiva condutiva

A causa mais comum de perda auditiva condutiva na infância é a otite média e problemas relacionados, como EOM e disfunção tubária. Outras causas de perda auditiva condutiva podem incluir atresia ou estenose do canal auditivo externo, perfuração timpânica, cerume impactado, colesteatoma e anomalias da orelha média, como fixação ou descontinuidade ossicular. Geralmente, uma perda condutiva pode ser corrigida com cirurgia.

A EOM pode ser serosa, mucoide ou purulenta, como na OMA. As efusões estão geralmente associadas à perda auditiva condutiva leve, que normaliza assim que a efusão desaparece. A AAP recomenda que as habilidades de audição e de linguagem sejam avaliadas em crianças com OMA recorrente ou EOM com duração maior que 3 meses.

Perda auditiva neurossensorial

A perda auditiva neurossensorial (PANS) surge em razão de um defeito nas células receptoras da cóclea ou no nervo auditivo (nervo craniano VIII). A perda pode ser congênita (presente ao nascimento) ou adquirida. Em ambos os casos, a perda auditiva pode ser ou hereditária (devido a uma mutação genética) ou não hereditária. Estima-se que a PANS afete 2-3 a cada 1.000 nascidos vivos, o que faz dela o problema sensorial congênito mais comum. Acredita-se que a incidência seja consideravelmente maior na população internada na unidade de tratamento intensivo neonatal. Os fatores de risco amplamente reconhecidos para a PANS em recém-nascidos incluem história familiar positiva de PANS na infância, peso de nascimento menor que 1.500 g, escores de Apgar baixos (0-4 no primeiro minuto ou 0-6 aos 5 minutos), anomalias craniofaciais, hipoxia, infecções intrauterinas (p. ex., síndrome TORCH), hiperbilirrubinemia com necessidade de exsanguineotransfusão e ventilação mecânica por mais de 5 dias.

A. Perda auditiva congênita

Causas não hereditárias são responsáveis por aproximadamente 50% da perda auditiva congênita. Elas incluem infecções pré-natais, fármacos teratogênicos e lesões perinatais. Os restantes 50% são atribuídos a fatores genéticos. Entre as crianças com

perda auditiva hereditária, aproximadamente um terço dos casos podem ser decorrentes de uma síndrome conhecida, ao passo que os outros dois terços são considerados não sindrômicos.

O problema de audição sindrômico está associado a malformações da orelha externa ou de outros órgãos, ou a problemas médicos que envolvem outros sistemas. Mais de 400 síndromes genéticas que incluem perda auditiva foram descritas. Todos os pacientes avaliados para perda auditiva também devem ser avaliados para características comumente associadas a essas síndromes. Essas características incluem cistos ou fístulas da fissura branquial, apêndices pré-auriculares, anomalias oculares, mecha de cabelos brancos na fronte, manchas café com leite e anomalias craniofaciais. Algumas das síndromes mais frequentemente mencionadas associadas à perda auditiva congênita incluem as seguintes: Waardenburg, brânquio-otorrenal, Usher, Pendred, Jervell e Lange-Nielsen e Alport.

Mais de 70% da perda auditiva hereditária é não sindrômica, ou seja, não existem anomalias visíveis associadas ou problemas médicos relacionados. A mutação mais comum associada à perda auditiva não sindrômica está no gene *GJB2*, que codifica a proteína conexina 2. A mutação no gene *GJB2* apresenta uma taxa de portador em torno de 3% na população geral. A maior parte da perda auditiva sindrômica, incluindo aquela devido à mutação do gene *GJB2*, é autossômica recessiva, mas locos do gene para perda auditiva autossômica dominante e ligada ao cromossomo X também foram identificados.

B. Perda auditiva adquirida

A perda auditiva hereditária pode ter início tardio, como na síndrome de Alport e na maioria das perdas auditivas autossômicas dominantes não sindrômicas. A vulnerabilidade à perda auditiva induzida por aminoglicosídeo também foi correlacionada com um defeito na mitocôndria do gene.

Etiologias não genéticas da PANS de início tardio incluem exposição a medicações ototóxicas, meningite, doenças autoimunes ou neoplásicas, exposição ao barulho e trauma. Infecções como sífilis e doença de Lyme foram associadas a problemas de audição. Perda auditiva associada à infecção congênita pelo citomegalovírus pode estar presente ao nascimento ou pode ter um início tardio. A perda é progressiva em aproximadamente metade de todos os pacientes com perda auditiva relacionada ao citomegalovírus. Outros fatores de risco para perda progressiva, de início tardio, incluem história de hipertensão pulmonar persistente e oxigenação por membrana extracorpórea.

Identificação da perda auditiva

A. Avaliação da audição no recém-nascido

Antes da instituição dos programas de avaliação universal de recém-nascidos, a média de idade à identificação da perda auditiva era de 30 meses. Reconhecendo a importância da detecção precoce, em 1993, um National Institutes of Health Consensus Panel recomendou que todos os recém-nascidos fossem avaliados para problemas de audição antes da alta hospitalar. Atualmente, a avaliação universal para detecção de problemas de audição em recém-nascidos é obrigatória em quase todos os Estados, nos EUA, com o objetivo de identificação da perda auditiva até os 3 meses de vida e intervenção adequada até os 6 meses. Um teste subjetivo não é confiável em lactentes e, por conseguinte, métodos objetivos e fisiológicos são usados na avaliação. A resposta auditiva de tronco e o teste de emissão otoacústica são duas modalidades de avaliação comumente usadas.

B. Avaliação clínica no consultório

No passado, o relato dos pais sobre o comportamento de seus filhos era considerado uma avaliação adequada da audição. Contudo, o comportamento de uma criança surda pode parecer normal, podendo enganar tanto os pais como os profissionais de saúde. A seguir, são apresentadas algumas técnicas de avaliação usadas em consultório. É importante ressaltar que elas talvez identifiquem apenas as perdas auditivas evidentes, deixando de detectar uma perda menos grave, como aquela decorrente de otite média.

1. Do nascimento até os 4 meses — Em resposta a um som alto e repentino (70 dB ou mais) produzido por uma corneta, som agudo e contínuo ou um dispositivo elétrico em particular, o lactente deve demonstrar um reflexo de Moro ou piscar os olhos.

2. Dos 4 meses aos 2 anos — Enquanto o lactente se distrai com um brinquedo ou objeto luminoso, o examinador faz um barulho suave fora do campo de visão, na altura da cintura. As respostas normais são as seguintes: aos 4 meses, os olhos arregalam, outras atividades são interrompidas e talvez ocorra um leve giro da cabeça na direção do som; aos 6 meses, a cabeça gira na direção do som; aos 9 meses ou mais, a criança já é capaz de localizar o som vindo debaixo e virar para o lado certo; após 1 ano, a criança é capaz de localizar o som, seja ele vindo debaixo ou de cima.

Depois que as respostas a sons leves forem percebidas, uma corneta ou som agudo e contínuo deve ser usado para fazer com que a criança pisque ou exiba um reflexo de Moro. Essa última manobra é necessária porque crianças surdas em geral são visualmente alertas e capazes de percorrer o ambiente com os olhos de forma tão ativa que isso pode ser confundido com uma resposta adequada ao teste do som leve. Uma criança surda não pisca em resposta ao som alto. Sons de consoantes, como "mama", "dada" e "baba", devem estar presentes na fala até os 11 meses de idade. As crianças que não conseguirem responder adequadamente devem ser encaminhadas para avaliação audiológica.

C. Avaliação audiológica de lactentes e crianças

A audiometria avalia subjetivamente a audição. Há vários métodos, com base na idade do paciente:

- Audiometria observacional comportamental (do nascimento até 6 meses): os sons são apresentados em vários níveis de intensidade, e o audiologista observa com cuidado as reações, como alteração na respiração, início e interrupção de atividades, sobressalto, giro com a cabeça ou tensão muscular. Esse método depende muito do examinador e está sujeito a erros.
- Audiometria de reforço visual (6 meses até 2,5 anos): o estímulo auditivo é pareado com o reforço positivo. Por exemplo, quando uma criança reage adequadamente, virando-se em

direção à origem do som, o comportamento é recompensado com a ativação de um brinquedo que se acende. Após um breve período de condicionamento, a criança vira-se em direção ao som, se audível, como antecipação da ativação do brinquedo luminoso.
- Audiometria lúdica (2,5-5 anos): a criança responde ao estímulo sonoro realizando uma atividade, como, por exemplo, colocar um pino em um tabuleiro.
- Audiometria convencional (5 anos ou mais): a criança indica quando ouve um som.

Métodos objetivos, como resposta auditiva de tronco e teste de emissão otoacústica, podem ser usados se uma criança não puder ser testada de forma confiável por meio dos outros métodos.

Encaminhamento

Uma criança que é reprovada na avaliação de audição ou com suspeita de perda auditiva deve ser encaminhada para avaliação audiológica adicional, e qualquer criança com perda auditiva deve ser encaminhada a um otorrinolaringologista para exames adicionais e tratamento. Além dos lactentes que se enquadram nas categorias de alto risco de PANS conforme descrito, a audição deve ser testada em crianças com história de atraso no desenvolvimento, meningite bacteriana, exposição a medicação ototóxica, distúrbios neurodegenerativos ou história de infecção, como, por exemplo, caxumba ou sarampo. Crianças com meningite bacteriana devem ser encaminhadas imediatamente a um otorrinolaringologista, pois pode ocorrer ossificação coclear, o que requer implante coclear urgente. Mesmo se aprovados na avaliação neonatal, todos os lactentes enquadrados na categoria de alto risco de perda auditiva progressiva ou de início tardio devem ser submetidos a monitoramento audiológico por 3 anos e em intervalos adequados após esse período, a fim de evitar que um diagnóstico seja negligenciado.

Prevenção

O cuidado adequado pode tratar ou prevenir problemas que causam deficit auditivo. Os aminoglicosídeos e os diuréticos, especialmente quando combinados, são potencialmente ototóxicos e devem ser usados com prudência, devendo ser monitorados cuidadosamente. Devido à associação de um determinado defeito mitocondrial do gene e da ototoxicidade do aminoglicosídeo, seu uso deve ser evitado, se possível, em pacientes com história familiar de perda auditiva relacionada a aminoglicosídeos. A redução na exposição recorrente a ruídos altos pode ajudar a prevenir a perda auditiva de alta frequência associada a trauma acústico. Qualquer paciente com PANS de início repentino deve ser avaliado imediatamente por um otorrinolaringologista, já que, em alguns casos, o tratamento com esteroides pode reverter a perda se iniciado imediatamente.

Manejo da perda auditiva

Se houver suspeita de perda auditiva, a criança deve ser encaminhada a um audiologista para exame e a um otorrinolaringologista para avaliação adicional e tratamento. A importância da intervenção precoce para desenvolvimento receptivo e expressivo está bem estabelecida. O manejo da perda auditiva depende do tipo e da gravidade do comprometimento. A perda auditiva condutiva pode ser corrigida pela detecção do ponto na transmissão sonora no qual a eficiência é afetada. Por exemplo, a perda auditiva devido a efusões crônicas geralmente normaliza assim que o líquido é eliminado, seja naturalmente ou pela colocação de tubos de ventilação. A perda condutiva devido à perfuração timpânica pode ser corrigida pela timpanoplastia. Até o presente momento, a PANS não é reversível, embora a regeneração da célula ciliada coclear seja uma área de investigação ativa. A maior parte da perda neurossensorial é tratada com amplificação. O implante coclear é uma opção para algumas crianças com perda grave profunda e, até a publicação deste livro, havia sido aprovado até a idade de 12 meses. Diferentemente dos dispositivos de audição, o implante coclear não amplifica o som, mas funciona pelo estímulo direto da cóclea por meio de impulsos elétricos. As crianças com perda auditiva devem ser submetidas ao monitoramento audiológico.

Joint Committee on Infant Hearing: Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics 2000;106:798 [PMID: 11015525].

Lieu JE: Speech-language and educational consequences of unilateral hearing loss in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:524 [PMID: 15148171].

Philips B et al.: Impact of newborn hearing screening: Comparing outcomes in pediatric cochlear implant users. Laryngoscope 2009;119(5):974-979 [PMID: 19358207].

Smith RJH, Van Camp G: Deafness and hereditary hearing loss overview. Revised Jan 30, 2007. Available at: http://www.geneclinics.org/profiles/deafness-overview/details.html. accessed Aug 31, 2009.

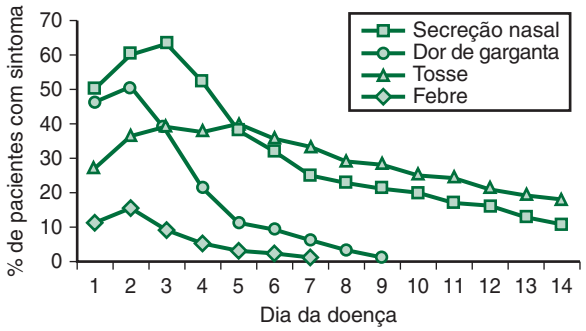
NARIZ E SEIOS PARANASAIS

RINITE VIRAL AGUDA (RESFRIADO COMUM)

O resfriado comum (infecção respiratória superior viral) é a doença infecciosa pediátrica mais comum, e sua incidência é maior na primeira infância do que em qualquer período da vida. Crianças menores de 5 anos geralmente têm 6-12 resfriados por ano. Aproximadamente 30-40 destes são causados por rinovírus. Outros agentes incluem adenovírus, coronavírus, enterovírus, vírus da *influenza* e da parainfluenza e o vírus sincicial respiratório.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Rinorreia clara ou mucoide, congestão nasal, dor de garganta.
- Possível febre, especialmente em crianças mais jovens (com menos de 5-6 anos).
- Os sintomas desaparecem em torno de 7-10 dias.



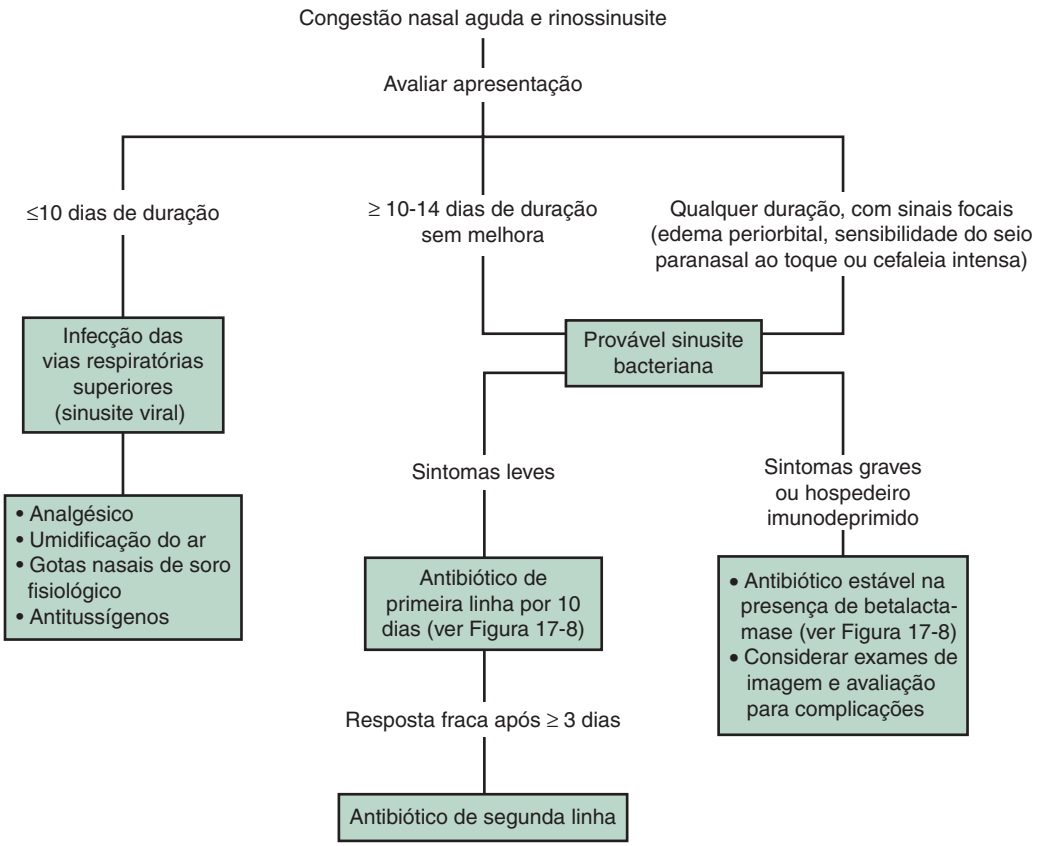
▲ **Figura 17-6** Duração dos sintomas no resfriado comum em adultos. (Reproduzida com permissão de Gwaltney JM: Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. JAMA 1967;202:494.)

Achados clínicos

O paciente geralmente apresenta um início repentino de rinorreia clara ou mucoide, congestão nasal, espirros e dor de garganta. Pode haver tosse ou febre. Embora a febre não seja uma característica importante em crianças mais velhas e em adultos, ela pode chegar a 40,6°C nos primeiros 5 ou 6 anos de vida sem superinfecção. O nariz, a garganta e os tímpanos podem estar vermelhos e inflamados. A Figura 17-6 mostra a duração de tosse, dor de garganta e rinorreia em adultos com infecções por rinovírus. A duração média dos sintomas é de mais ou menos 1 semana. As secreções nasais tendem a ficar mais espessas e mais purulentas após o 2º dia de infecção devido à descamação de células epiteliais e ao influxo de neutrófilos. Não se deve presumir que essa coloração seja um sinal de rinossinusite bacteriana, a menos que persista por mais de 10-14 dias, quando o paciente já deverá apresentar melhora significativa dos sintomas.

Tratamento

O tratamento do resfriado comum deve ser sintomático (Figura 17-7). O paracetamol ou o ibuprofeno pode ser útil para a febre e dor. A umidificação do ar pode proporcionar alívio da congestão e da tosse. Gotas nasais de soro fisiológico e uma pera de sucção podem ser usados em um lactente ou criança incapaz de assoar o nariz. Um descongestionante tópico, como oximetazolina, pode proporcionar um pouco de alívio, mas deverá ser interrompido até no máximo 3 dias, para evitar congestão nasal de rebote grave ou rinite química.



▲ **Figura 17-7** Algoritmo para congestão nasal aguda e rinossinusite.

Os dados científicos disponíveis sugerem que medicamentos para resfriado e tosse vendidos sem receita médica geralmente não são eficazes para crianças, e que essas medicações podem estar associadas a sérios efeitos adversos. Recomenda-se que essas medicações não sejam usadas em crianças com menos de 4 anos.

Os anti-histamínicos não se mostraram eficazes para o alívio dos sintomas do resfriado; nos resfriados por rinovírus, não são observados níveis elevados de histamina. Há poucas evidências de benefícios que justifiquem o uso de antibióticos para sintomas do resfriado comum. Descongestionantes orais proporcionam um pouco de alívio dos sintomas em adultos, mas não foram amplamente investigados em crianças. A supressão da tosse noturna é o primeiro objetivo de muitos pais; entretanto, estudos revelam que antitussígenos, anti-histamínicos, combinações de anti-histamínico-descongestionante e combinações de antitussígeno-broncodilatador são tão eficazes quanto placebo. O uso de antitussígenos narcóticos não é recomendado, pois eles foram associados à depressão respiratória grave.

Informação e tranquilização podem ser o "tratamento" mais importante contra o resfriado comum. Os pais devem ser informados sobre a natureza e a duração dos sintomas, a eficácia e os possíveis efeitos colaterais das medicações e os sinais e sintomas das complicações do resfriado comum, como rinossinusite bacteriana, bronquiolite ou pneumonia.

Arroll B, Kenealy T: Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD000247 [PMID: 16034850].

Smith SM, Schroeder K, Fahey T: Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001831 [PMID: 18253996].

Taverner D, Latte J: Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1): CD001953 [PMID: 17253470].

U.S. Food and Drug Administration: Using over-the-counter cough and cold products in children. Available at: http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048515.htm. Accessed Aug 20, 2009.

RINOSSINUSITE

O uso do termo *rinossinusite* substituiu sinusite. Na rinossinusite, as mucosas nasal e sinusal são afetadas em processos inflamatórios semelhantes e concomitantes.

1. Rinossinusite bacteriana aguda

A rinossinusite bacteriana aguda (RSBA) é uma infecção bacteriana dos seios paranasais que dura menos de 30 dias e na qual os sintomas desaparecem espontaneamente por completo. Em geral, é precedida de uma infecção respiratória superior viral (resfriado). Outras afecções predisponentes incluem alergias e trauma. O diagnóstico da RSBA é feito quando uma criança resfriada não melhora em 10-14 dias ou piora após 5-7 dias. Os seios maxilares e etmoidais são frequentemente afetados. Esses seios estão presentes ao nascimento. Os seios esfenoidais costumam formar-se em torno dos 5 anos de idade, e os seios paranasais frontais formam-se em torno dos 7-8 anos. A sinusite frontal é incomum antes dos 10 anos de idade.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Diagnosticada quando os sintomas de infecção respiratória superior estão presentes 10 ou mais dias depois da apresentação ou quando os sintomas pioram 10 dias após um período inicial de melhora.
- Os sintomas podem incluir congestão nasal, secreção nasal, secreção pós-nasal, dor facial, cefaleia e febre.
- Os sintomas desaparecem completamente em 30 dias.

Patogênese

As situações que levam a inflamação da mucosa sinonasal e obstrução das vias de drenagem do seio são a base do desenvolvimento da rinossinusite. Acredita-se que haja uma combinação de fatores patogênicos anatômicos, das mucosas, microbianos e imunes envolvidos. As infecções virais e bacterianas integram a patogênese. As infecções respiratórias superiores virais podem causar lesão e edema à mucosa, resultando em obstrução osteomeatal, perda de atividade ciliar e hipersecreção de muco. Os patógenos bacterianos que comumente causam a rinossinusite aguda são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (não tipável), *M. catarrhalis* e estreptococos beta-hemolíticos.

Achados clínicos

O início dos sintomas na RSBA pode ser gradual ou repentino e pode comumente incluir secreção nasal, congestão nasal, pressão ou dor facial, secreção pós-nasal, hiposmia ou anosmia, febre, tosse, cansaço, dor de dente maxilar e pressão ou sensação de orelha cheia. O exame físico raramente é útil para o estabelecimento do diagnóstico, porque os achados são basicamente os mesmos que aqueles apresentados por uma criança resfriada sem complicações. Eventualmente, os seios paranasais podem apresentar sensibilidade à percussão, mas isso costuma ser observado apenas em crianças mais velhas e sua confiabilidade é questionável. A transiluminação dos seios paranasais é difícil de realizar e não é muito útil, a menos que eles sejam assimétricos macroscopicamente.

Em pacientes com complicações ou imunodeprimidos, a aspiração e cultura dos seios paranasais por um otorrinolaringologista deve ser considerada para fins diagnósticos e para facilitar a antibioticoterapia direcionada à cultura. A coloração de Gram ou cultura da secreção nasal não está necessariamente correlacionada com as culturas dos aspirados sinusais. Se o paciente for hospitalizado em razão de complicações relacionadas à rinossinusite, deve-se obter também hemocultura.

Exames de imagem dos seios paranasais durante a doença aguda não são indicados, exceto na avaliação de possíveis complicações ou em pacientes com sintomas persistentes que não respondem à medicação. Assim como no exame físico, os achados radiológicos da RSBA, como opacificação sinusal, líquido e espessamento da mucosa, também são observados nas infecções respiratórias superiores virais.

Complicações

As complicações da RSBA ocorrem quando a infecção se dissemina para as estruturas adjacentes — tecidos sobrejacentes, olho ou cérebro. *Streptococcus anginosus* (milleri) é um microrganismo particularmente virulento envolvido na rinossinusite aguda com complicações.

As complicações orbitais são as mais comuns, originando-se nos seios etmoides. Essas complicações geralmente começam como celulite pré-septal, mas podem progredir para celulite pós-septal, abscesso subperiósteo, abscesso orbital e trombose do seio cavernoso. Os sinais e sintomas associados incluem edema palpebral, restrição dos movimentos extraoculares, proptose, quemose e alteração na acuidade visual (ver Capítulo 15).

A complicação mais comum da sinusite frontal é a osteíte do osso frontal, também conhecida como tumor de Pott. A disseminação intracraniana da infecção pode levar à meningite e a abscessos epidurais, subdurais e cerebrais. A complicação maxilar mais comum é a celulite sobrejacente da bochecha. Raramente, há desenvolvimento de osteomielite da maxila. Em geral, crianças com complicações da rinossinusite não têm história prévia de infecção sinusal. Não há informações disponíveis sobre a taxa de complicações em pacientes ambulatoriais com rinossinusite, mas a gravidade das complicações sugere que os pacientes devem ser monitorados regularmente enquanto estiverem sendo tratados.

Tratamento

Para crianças sem melhora em 10 dias ou que apresentam sintomas mais graves, com febre de pelo menos 39°C e secreção nasal purulenta durante pelo menos 3-4 dias consecutivos, recomenda-se antibioticoterapia. Embora existam discrepâncias, os antibióticos normalmente reduzem a duração e a gravidade dos sintomas.

Para minimizar o número de crianças que recebem tratamento antimicrobiano para infecções respiratórias superiores virais sem complicações e para ajudar a combater a resistência aos antibióticos, a AAP publicou, em 2001, orientações de tratamento. Esse algoritmo é apresentado na Figura 17-8. Pontos de decisão importantes incluem a gravidade da doença e os fatores de risco para microrganismos resistentes.

Em pacientes com sintomas leves a moderados, que não frequentam creches e não receberam antibioticoterapia recentemente, a amoxicilina em alta dosagem é considerada o tratamento de primeira linha. Para aqueles pacientes com sintomas graves, que frequentam creches ou que foram submetidos a antibióticos nos últimos 1-3 meses, recomenda-se o uso de amoxicilina-clavulanato em alta dosagem como tratamento de primeira linha. A cefuroxima, a cefpodoxima e o cefdinir são recomendados para pacientes com hipersensibilidade não tipo I à penicilina. Os macrolídeos devem ser reservados para pacientes com reação anafilática à penicilina. Outras opções para esses pacientes incluem clindamicina ou sulfametoxazol-trimetoprima. Entretanto, é importante ressaltar que a clindamicina não é eficaz contra microrganismos gram-negativos como *H. influenzae*.

Se não houver melhora após 48-72 h, deve-se suspeitar de microrganismo resistente ou de possível complicação. Tratamentos de segunda linha devem ser iniciados nesse momento, ou, se o paciente já estiver sendo tratado com amoxicilina-clavulanato ou cefalosporina, deve-se considerar a administração intravenosa de antibióticos. Exames de imagem e encaminhamento para aspiração dos seios paranasais também são amplamente recomendados.

Pacientes com toxicidade ou que apresentem evidências de infecção invasiva ou de complicações do SNC devem ser hospitalizados imediatamente. Deve-se iniciar a administração intravenosa de nafcilina ou clindamicina mais uma cefalosporina de terceira geração (p. ex., cefotaxima) até a obtenção dos resultados da cultura.

Descongestionantes tópicos e combinações orais são frequentemente usados na rinossinusite aguda para promover a drenagem. Sua eficácia não está comprovada e há preocupação com os possíveis efeitos adversos relacionados com o comprometimento da função ciliar, diminuição do fluxo sanguíneo para a mucosa e redução da difusão do antibiótico para os seios paranasais. Pacientes com rinite alérgica subjacente podem beneficiar-se da cromolina intranasal ou *spray* nasal de corticosteroides. Descongestionantes nasais tópicos não devem ser usados por mais de 3 dias devido ao risco de edema de rebote.

American Academy of Pediatrics: Clinical practice guidelines: Management of sinusitis. Pediatrics 2001;108:798 [PMID: 11533355].

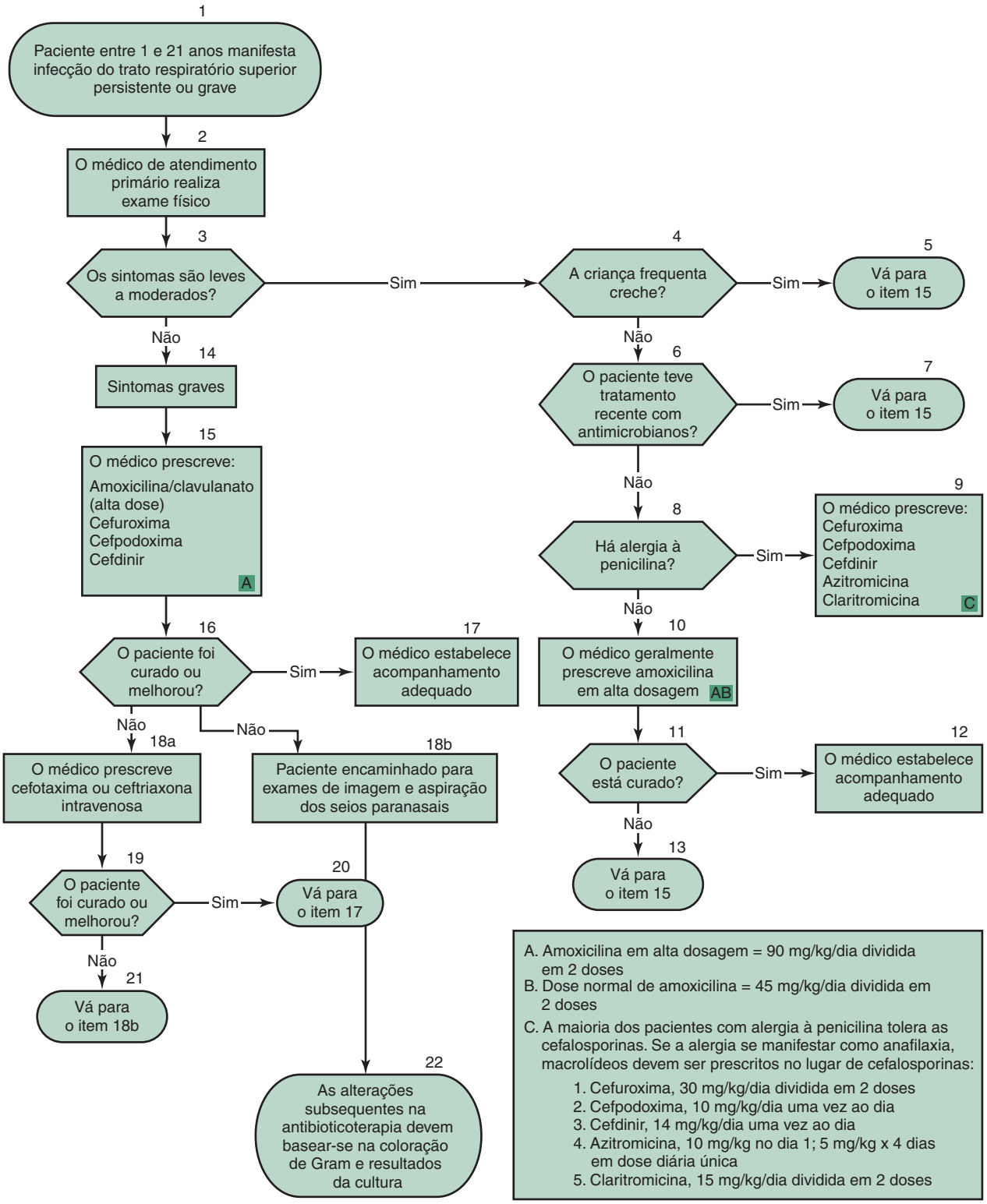
Principi N, Esposito S: New insights into pediatric rhinosinusitis. Pediatr Allergy Immunol 2007;18 (Suppl 18):7-9. [PMID: 17767598].

Rankhethoa NM, Prescott CA: Significance of Streptococcus milleri in acute rhinosinusitis with complications. J Laryngol Otol 2008;122(8):810-813 [PMID: 17623497].

Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;13:1 [PMID: 14726904].

2. Rinossinusite recorrente ou crônica

A rinossinusite recorrente ocorre quando episódios de RSBA desaparecem com a antibioticoterapia, mas apresentam recidiva com cada infecção respiratória superior ou com a maioria delas. A rinossinusite crônica é diagnosticada quando a criança não se livra da infecção no período esperado, mas não desenvolve complicações agudas. A presença de sintomas e achados físicos é necessária para sustentar o diagnóstico, e a TC pode ser um adjuvante útil para estabelecer o diagnóstico. Embora metanálises recentes apresentem recomendações para a RSBA, os dados sobre o tratamento de rinossinusite recorrente ou crônica são escassos. Fatores importantes a considerar incluem alergias, variações anatômicas e distúrbios na imunidade do hospedeiro. A inflamação da mucosa com consequente obstrução é, em geral, causada por rinite alérgica e eventualmente por rinite não alérgica. O refluxo gastresofágico também desempenha um papel na rinossinusite crônica. Menos comum, a rinossinusite crônica é causada por variações anatômicas, como desvio do septo, pólipo ou corpo estranho. Os pólipos alérgicos são incomuns em crianças menores de 10 anos e devem levar à investigação de fibrose cística. Em casos de pansinusite piogênica crônica ou recorrente, a baixa resistência do hospedeiro (p. ex., defeito imune,



▲ **Figura 17-8** Manejo de crianças com rinossinusite bacteriana aguda (RSBA) sem complicações. (Reproduzida com permissão da American Academy of Pediatrics: Clinical practice guidelines: Management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001;108:798.)

discinesia ciliar primária ou fibrose cística) — embora rara — deve ser excluída por dosagem de imunoglobulinas, microscopia eletrônica dos cílios respiratórios, mensurações do óxido nítrico nasal, se disponível, teste do cloreto de sódio no suor e testes genéticos (ver Capítulos 18 e 31). Microrganismos anaeróbios e estafilocócicos geralmente são responsáveis pela rinossinusite crônica. A avaliação por um alergista e um otorrinolaringologista pode ser útil para determinar as causas subjacentes.

Tratamento

A. Tratamento medicamentoso

A antibioticoterapia é semelhante àquela usada contra a RSBA, mas a duração é maior, geralmente 3-4 semanas. O tratamento com antimicrobianos deve incluir fármacos eficazes contra estafilococos. Os tratamentos adjuvantes, como irrigação nasal com soro fisiológico, descongestionantes, anti-histamínicos ou esteroides intranasais tópicos, podem ser úteis, dependendo da causa subjacente. Uma pequena porcentagem de crianças não responde ao tratamento medicamentoso e necessita de cirurgia.

B. Tratamento cirúrgico

1. Lavagem antral — A lavagem antral, geralmente considerada como procedimento diagnóstico, pode ter algum valor terapêutico. Um aspirado ou amostra do seio maxilar é obtido sob anestesia, com uma agulha espinal ou com um instrumento de ponta curva. O seio maxilar é então irrigado. Nas crianças muito jovens, este pode ser o único procedimento a ser realizado.

2. Adenoidectomia — A adenoidectomia mostrou ser eficaz em 60-75% das crianças com rinossinusite crônica. O papel das adenoides nessa doença não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que eles possam servir de reservatório de bactérias patogênicas e que possam interferir na depuração e drenagem mucociliar. Há relatos de biofilmes nas adenoides de crianças com rinossinusite crônica, podendo explicar a resistência dessas infecções à antibioticoterapia padrão.

3. Cirurgia sinusal endoscópica — A cirurgia sinusal endoscópica em crianças era controversa devido à preocupação com a alteração dos seios paranasais em desenvolvimento e o comprometimento do crescimento do terço médio da face. Contudo, estudos recentes não sustentam essa preocupação. A cirurgia sinusal endoscópica mostrou ser eficaz em crianças e pode ser indicada se a adenoidectomia não resolver.

4. Drenagem externa — Os procedimentos de drenagem externa são reservados para complicações decorrentes da sinusite etmoide e frontal.

Brietzke SE, Brigger MT: Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: A meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72(10):1541-1545 [PMID: 18723228].

Coticchia J et al.: Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:110 [PMID: 17309976].

Ramadan HH: Surgical management of chronic sinusitis in children. Laryngoscope 2004;114:2103 [PMID: 15564828].

ATRESIA DE COANA

A atresia de coana ocorre em aproximadamente 1 em 7.000 nascidos vivos. A proporção entre os sexos é de 2:1, assim como a proporção unilateral:bilateral. A atresia bilateral causa desconforto respiratório grave ao nascimento e requer estabelecimento de via respiratória oral e consulta com um otorrinolaringologista para uma solução cirúrgica mais permanente. A atresia unilateral geralmente se manifesta mais tarde como secreção nasal crônica unilateral que pode ser confundida com rinossinusite crônica. Há suspeita desse diagnóstico se não for possível passar um cateter 6F através do nariz, e sua confirmação se dá por meio de TC axial. Aproximadamente 50% dos pacientes com atresia de coana bilateral apresentam a associação CHARFE (coloboma, doença cardíaca, atresia de coanas, atraso de crescimento e de desenvolvimento ou anomalias do SNC, hipoplasia genital e anomalias de orelha ou surdez) (ver Capítulo 35) ou outras anomalias congênitas.

RINITE RECORRENTE

A rinite recorrente é frequentemente observada no consultório pediátrico. A criança é levada ao consultório com a queixa principal de ter "um resfriado após o outro", "resfriados constantes" ou "estar sempre doente". Aproximadamente dois terços dessas crianças têm resfriados recorrentes; o restante ou tem rinite alérgica, ou rinossinusite recorrente.

1. Rinite alérgica

A rinite alérgica possui morbidade significativa e pode contribuir para o desenvolvimento de rinossinusite e exacerbações da asma. Os sintomas podem incluir congestão nasal, espirros, rinorreia e coceira no nariz, no palato, na garganta e nos olhos. Ao exame físico, os cornetos nasais estão inchados e podem apresentar coloração vermelha ou rosa-pálido. Vários grupos de medicamentos são eficazes no tratamento dos sintomas da rinite alérgica, entre eles, corticoides intranasais, anti-histamínicos orais e intranasais, antagonista dos leucotrienos e descongestionantes; o *spray* nasal de ipratrópio também pode ser usado como tratamento adjuvante. A higiene nasal com soro fisiológico é útil para eliminar alergênios.

2. Rinite não alérgica

A rinite não alérgica também causa rinorreia e congestão nasal, mas não parece envolver uma reação imune. Seu mecanismo não está bem esclarecido. Os fatores predisponentes podem incluir mudanças abruptas na temperatura ambiente, poluição do ar e outros irritantes, como fumaça de cigarro. Os medicamentos também podem estar associados à rinite não alérgica. Os *sprays* descongestionantes, quando usados por longos períodos, podem causar *rinite medicamentosa* — que é uma congestão nasal de rebote muito difícil de ser tratada. Descongestionantes orais, corticosteroides nasais, anti-histamínicos e *spray* de ipratrópio mostraram ser eficientes para o alívio dos sintomas.

American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology: Tips to remember: Rhinitis. Available at: http://www.geneclinics.org/profiles/deafness-overview/details.html. accessed Aug 31, 2009.

Bachert C: A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. Clin Ther 2009:31(5):921-944 [PMID: 19539095].

EPISTAXE

O nariz é uma estrutura extremamente vascular. Na maioria dos casos, a epistaxe (sangramento nasal) origina-se da porção anterior do septo nasal (área de Kiesselbach). Geralmente se deve ao ressecamento, aos atos de esfregar o nariz com força, de assoá-lo ou de cutucá-lo. O exame do septo anterior geralmente revela uma superfície avermelhada, em carne viva, com coágulos recentes ou crostas antigas. Deve-se procurar também por telangiectasias, hemangiomas ou varizes. Se um paciente estiver usando um corticosteroide em forma de *spray* nasal, verificar a técnica usada pelo paciente para certificar-se de que ele está direcionando o bico de aplicação lateralmente, longe do septo. Se isso não reduzir os sangramentos nasais, o uso do *spray* deverá ser suspenso.

Em menos de 5% dos casos, a epistaxe é causada por uma doença hemorrágica, como, por exemplo, doença de von Willebrand. Uma avaliação hematológica é necessária se qualquer um dos seguintes itens estiver presente: história familiar de doença hemorrágica; história médica de sangramento fácil, especialmente no caso de circuncisão ou extração dentária; sangramento espontâneo em qualquer local; sangramento com duração maior que 30 minutos ou sangue que não coagula com pressão direta feita pelo médico; início antes do 2º ano de vida; ou redução no hematócrito devido à epistaxe. Raramente, a pressão alta predispõe a sangramentos prolongados em crianças.

Um angiofibroma nasofaríngeo pode manifestar-se como epistaxe recorrente. Adolescentes do sexo masculino são afetados quase que exclusivamente. TC com contraste da cavidade nasal e da nasofaringe é usada para o diagnóstico.

Tratamento

O paciente deve sentar e inclinar-se para frente para não engolir o sangue. Engolir o sangue pode causar náusea e hematêmese. Deve-se eliminar os coágulos da cavidade nasal assoando-se o nariz suavemente. A parte mole do nariz abaixo dos ossos nasais é apertada firmemente para evitar o fluxo de sangue arterial, exercendo-se pressão sobre o local que está sangrando (septo anterior) durante 5 minutos. Para sangramento persistente, uma única aplicação de oximetazolina no interior da cavidade nasal pode ajudar. Se o sangramento continuar, o local do sangramento precisará ser visualizado. Um pedaço pequeno de esponja de gelatina (Gelfoam) ou esponja de colágeno (Surgicel) pode ser inserido sobre o local do sangramento e mantido lá.

A friabilidade dos vasos nasais geralmente ocorre devido ao ressecamento e pode ser minimizada com o aumento da umidade nasal. Isso pode ser obtido com a aplicação diária de uma pomada à base de água no nariz. Uma quantidade de pomada, do tamanho de uma ervilha, é inserida no interior do nariz, e o lubrificante é espalhado apertando-se suavemente as narinas. A irrigação nasal com soro fisiológico duas vezes ao dia e a umidificação do quarto do paciente também podem ser úteis. Deve-se evitar o uso de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, bem como os atos de cutucar o nariz e de assoá-lo com força. O encaminhamento a um otorrinolaringologista é indicado para casos refratários. A cauterização dos vasos nasais é reservada para falhas terapêuticas.

INFECÇÃO NASAL

Um furúnculo nasal é uma infecção de um folículo capilar nas narinas anteriores. O arrancamento dos pelos ou o ato de cutucar o nariz pode proporcionar uma porta de entrada. O microrganismo mais comum é o *S. aureus*. O diagnóstico é feito pela identificação de um caroço avermelhado, firme e extremamente sensível ao toque nas narinas anteriores. O tratamento inclui dicloxacilina ou cefalexina via oral durante 5 dias para evitar a disseminação. Deve-se fazer uma suave incisão na lesão e drená-la assim que ela ficar saliente, geralmente com uma agulha. A pomada de bacitracina tópica pode ser útil. Como a lesão fica na área de drenagem do seio cavernoso, o paciente deve ser alertado para nunca cutucar ou espremer um furúnculo nesse local — nem o médico deverá fazê-lo. Celulite associada ou disseminação requer hospitalização para a administração de antibióticos via intravenosa.

Um abscesso no septo nasal geralmente surge após um trauma nasal ou um furúnculo nasal. O exame revela um edema cinzento e flutuante no septo, que é bilateral. As possíveis complicações são as mesmas que no hematoma do septo nasal (ver discussão a seguir). Além disso, a disseminação da infecção para o SNC é uma possibilidade. O tratamento consiste na hospitalização imediata e em incisão e drenagem por um otorrinolaringologista.

TRAUMA NASAL

Recém-nascidos raramente apresentam subluxação da cartilagem quadrangular do septo. Nessa afecção, o topo do nariz desvia para um lado, a borda inferior do septo desvia para o outro lado, a columela inclina-se e a ponta do nariz é instável. Essa afecção deve ser diferenciada do achatamento temporário do nariz, mais comum, causado pelo processo de nascimento. No passado, os médicos eram encorajados a reduzir todas as subluxações no berçário. É mais provável que a redução sob anestesia de casos mais difíceis seja realizada por otorrinolaringologistas.

Após o trauma nasal, é essencial examinar o interior do nariz com um espéculo nasal. Deve-se excluir hematoma do septo nasal, pois ele apresenta um grande risco de necrose por pressão e reabsorção da cartilagem, produzindo deformidade nasal permanente, que é muito difícil de corrigir. Esse diagnóstico é confirmado pelo início abrupto de obstrução nasal após o trauma e pela presença de um septo nasal alargado e mole. O septo nasal normal tem apenas 2-4 mm de espessura. Um cotonete pode ser utilizado para apalpar o septo. O tratamento consiste em encaminhamento imediato a um otorrinolaringologista para drenagem do hematoma e tamponamento nasal.

Na maioria das contusões no nariz, os indivíduos engolem sangue e há formação de hematoma sem fratura. Sangramento

nasal persistente após um trauma, crepitação óssea, instabilidade dos ossos da ponte nasal e deformidade externa do nariz indicam fratura. Entretanto, a lesão septal não pode ser excluída por radiografia, mas apenas por meio de um cuidadoso exame intranasal. Pacientes com suspeita de fraturas nasais devem ser encaminhados a um otorrinolaringologista para tratamento definitivo. Como a consolidação dos ossos nasais começa em até 7 dias, a criança deve ser examinada por um otorrinolaringologista idealmente 48-72 h após a lesão, para permitir que haja tempo de reduzir a fratura antes que os ossos se tornem imóveis.

CORPOS ESTRANHOS NO NARIZ

Os corpos estranhos mais comuns no nariz são sementes ou contas de colar. Se houver atraso no diagnóstico, podem ocorrer rinorreia unilateral, cheiro fétido, halitose, sangramento ou obstrução nasal.

Existem diversas maneiras de se remover corpos estranhos do nariz. O primeiro passo evidente é fazer com que a criança assoe o nariz com força, se esta tiver idade suficiente para isso. O próximo passo da remoção necessita de anestesia tópica, descongestionamento nasal, boa iluminação, instrumentos adequados e contenção física. Tetracaína ou lidocaína tópica pode ser usada em crianças pequenas. O descongestionamento nasal pode ser obtido com fenilefrina ou oximetazolina tópica. Quando a criança estiver imobilizada adequadamente, a maioria dos corpos estranhos pode ser removida com uma pinça jacaré ou instrumento de ângulo reto através de um otoscópio. Se a remoção do objeto parecer improvável em uma primeira tentativa ou se ele estiver entalado ou for muito grande, o paciente deverá ser encaminhado a um otorrinolaringologista, evitando-se, assim, a piora da situação por meio de tentativas infrutíferas de remoção.

Visto que o nariz é uma cavidade úmida, a corrente elétrica gerada por baterias tipo disco — como aquelas usadas em relógios e aparelhos de surdez — pode causar necrose da mucosa e destruição da cartilagem em menos de 4 h. As baterias constituem um caso de emergência em se tratando de corpos estranhos no nariz.

GARGANTA E CAVIDADE ORAL

ESTOMATITE AGUDA

1. Estomatite aftosa recorrente

As úlceras aftosas, conhecidas também como aftas, são pequenas úlceras (3-10 mm) encontradas geralmente no aspecto interno dos lábios ou na língua; raramente, aparecem nas tonsilas ou no palato. Normalmente, não há febre associada e nenhuma adenopatia cervical. São dolorosas e duram de 1-2 semanas. Podem reaparecer várias vezes no decorrer da vida. A causa é desconhecida, embora haja suspeita de uma base alérgica ou autoimune.

O tratamento consiste em cobrir as lesões com pomada de valerato de betametasona duas vezes ao dia. A dor pode ser minimizada com uma dieta suave, evitando-se alimentos salgados ou ácidos e sucos, além da administração de paracetamol ou ibuprofeno.

Outras causas menos comuns de úlceras orais recorrentes incluem doença de Behçet, febre familiar do mediterrâneo e síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenopatia cervical). A síndrome PFAPA foi descrita pela primeira vez em 1987 e sua causa é desconhecida, embora se suspeite de uma etiologia imune. Geralmente tem início antes dos 5 anos de idade, continua durante a adolescência e então desaparece. A febre e outros sintomas reaparecem periodicamente. Os episódios podem melhorar bastante com doses excessivamente altas de prednisona, mas as recidivas, em geral, continuam. Os episódios duram aproximadamente 5 dias e não estão associados a outros sintomas de IVAS ou outras doenças. A PFAPA pode se resolver por meio do tratamento prolongado com cimetidina ou com tonsilectomia (ver seção seguinte sobre tonsilectomia). O encaminhamento a um otorrinolaringologista é uma medida apropriada.

O diagnóstico de doença de Behçet requer dois dos seguintes itens: úlceras genitais, uveíte e lesões do tipo eritema nodoso. Os pacientes com febre mediterrânea geralmente tem uma história familiar positiva, comprometimento da serosa e febre recorrente.

Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM: Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: A randomized study. J Pediatr 2009 Aug;155(2):250-253 [Epub May 21, 2009] [PMID: 19464029].

Pignataro L et al.: Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009 Jun;135(6):548-553 [PMID: 19528401].

2. Gengivoestomatite herpética

Em uma infecção inicial pelo herpes-vírus simples, as crianças geralmente desenvolvem 10 ou mais úlceras pequenas (1-3 mm) na mucosa oral, pilares tonsilares anteriores, interior dos lábios, língua e gengiva; a faringe posterior costuma ser poupada. As lesões normalmente estão associadas à febre, à adenopatia cervical sensível ao toque e à inflamação oral generalizada que precede o desenvolvimento das úlceras. A exposição ao vírus ocorre 3-50 dias antes do início dos sintomas. As crianças afetadas geralmente têm menos de 3 anos de idade. A gengivoestomatite dura 7-10 dias. O tratamento é sintomático, como descrito para a estomatite aftosa recorrente, exceto que o uso de corticosteroides é contraindicado. Se a criança for levada ao médico logo no início, ela pode ser tratada com aciclovir. Devido à dor, eventualmente há desidratação, com necessidade de hospitalização. A laringotraqueíte herpética é uma complicação rara.

3. Sapinho

A candidíase oral afeta principalmente lactentes e, às vezes, crianças mais velhas debilitadas. *Candida albicans* é um patógeno saprófita que normalmente não é invasivo, a menos que haja abrasão na boca ou que o paciente esteja imunodeprimido. O uso de antibióticos de largo espectro e de corticosteroides sistêmicos ou inalatórios pode contribuir para a afecção. Os sintomas incluem dor oral e recusa a se alimentar. As lesões consistem em placas brancas cremosas, predominantemente na mucosa oral, que não são eliminadas após a alimentação. Uma outra variação menos comum da candidíase oral é a candidíase eritematosa, que produz placas eritematosas no palato e no dorso da língua. Essa afecção está associada principalmente a pacientes em tratamento com antibióticos de largo espectro ou com corticosteroides, ou que são HIV-positivos.

O tratamento consiste no uso de suspensão oral de nistatina. Placas grandes podem ser removidas com um cotonete umedecido, e a nistatina também pode ser aplicada sobre as lesões com um cotonete. Os pacientes que não respondem à terapia oral ou que estão imunodeprimidos podem necessitar de antifúngicos sistêmicos. Os pais devem ser alertados para substituir quaisquer itens (p. ex., chupetas) que possam ter sido contaminados com *Candida*.

4. Úlceras orais traumáticas

O traumatismo mecânico frequentemente ocorre na mucosa oral após mordedura com os dentes molares. O traumatismo térmico, decorrente de alimentos muito quentes, também pode causar lesões ulcerativas. As úlceras químicas podem ser produzidas por contato da mucosa com ácido acetilsalicílico ou outros agentes cáusticos. As úlceras orais também podem ocorrer no caso de leucemia ou de forma recorrente na neutropenia cíclica.

FARINGITE

A Figura 17-9 é um algoritmo para o tratamento de dor de garganta.

1. Faringite viral aguda e tonsilite

Mais de 90% das dores de garganta e febre em crianças se devem a infecções virais. Os achados raramente oferecem alguma pista sobre um agente viral em particular, mas quatro tipos de faringite viral são suficientemente distinguíveis, conforme discutido a seguir.

▶ Achados clínicos

A. Mononucleose infecciosa

Os achados incluem tonsilite exsudativa, adenite cervical generalizada e febre, geralmente em pacientes com mais de 5 anos. Um baço palpável ou adenopatia axilar aumenta a probabilidade do diagnóstico. A presença de mais de 10% de linfócitos atípicos em um esfregaço de sangue periférico ou um resultado positivo para o teste de mononucleose sustenta o diagnóstico, embora esses testes comumente deem resultados falso-negativos em crianças menores de 5 anos. A sorologia do vírus Epstein-Barr com anticorpos anti-VCA IgM elevados fornece o diagnóstico definitivo. A amoxicilina é contraindicada em pacientes com suspeita de mononucleose, já que o fármaco geralmente produz um *rash* cutâneo.

B. Herpangina

As úlceras de herpangina têm tipicamente 3 mm, circundadas por um halo, e são encontradas nos pilares tonsilares anteriores, no palato mole e na úvula; a parte anterior da boca e as tonsilas são poupadas. A herpangina é causada pelo grupo de vírus Coxsackie A, e um paciente pode apresentar vários episódios de úlceras. A reação em cadeia da polimerase para enterovírus está amplamente disponível, mas em geral não é indicada, já que a herpangina é uma doença autolimitada.

C. Doença das mãos, pés e boca

Esta entidade é causada por vários enterovírus, dos quais apenas um (enterovírus 71) pode, raramente, causar encefalite. As úlceras ocorrem em qualquer lugar da boca. Podem ser observadas vesículas, pústulas ou pápulas nas palmas das mãos, solas dos pés, áreas interdigitais e nádegas. Em crianças menores, as lesões podem ser observadas nas extremidades distais e até mesmo na face.

D. Febre faringoconjuntival

Esta afecção é causada por um adenovírus e frequentemente é epidêmica. A tonsilite exsudativa, a conjuntivite, a linfadenopatia e a febre são os principais achados. O tratamento é sintomático.

2. Faringite bacteriana aguda

Aproximadamente 10% das crianças com dor de garganta e febre têm infecção estreptocócica de grupo A. Causas menos comuns de faringite bacteriana são *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, estreptococos dos grupos C e G e *Arcanobacterium hemolyticum*. Dos cinco, *M. pneumoniae* é até agora o mais comum, podendo causar mais de um terço de todos os casos de faringite em adolescentes e adultos.

▶ Achados clínicos

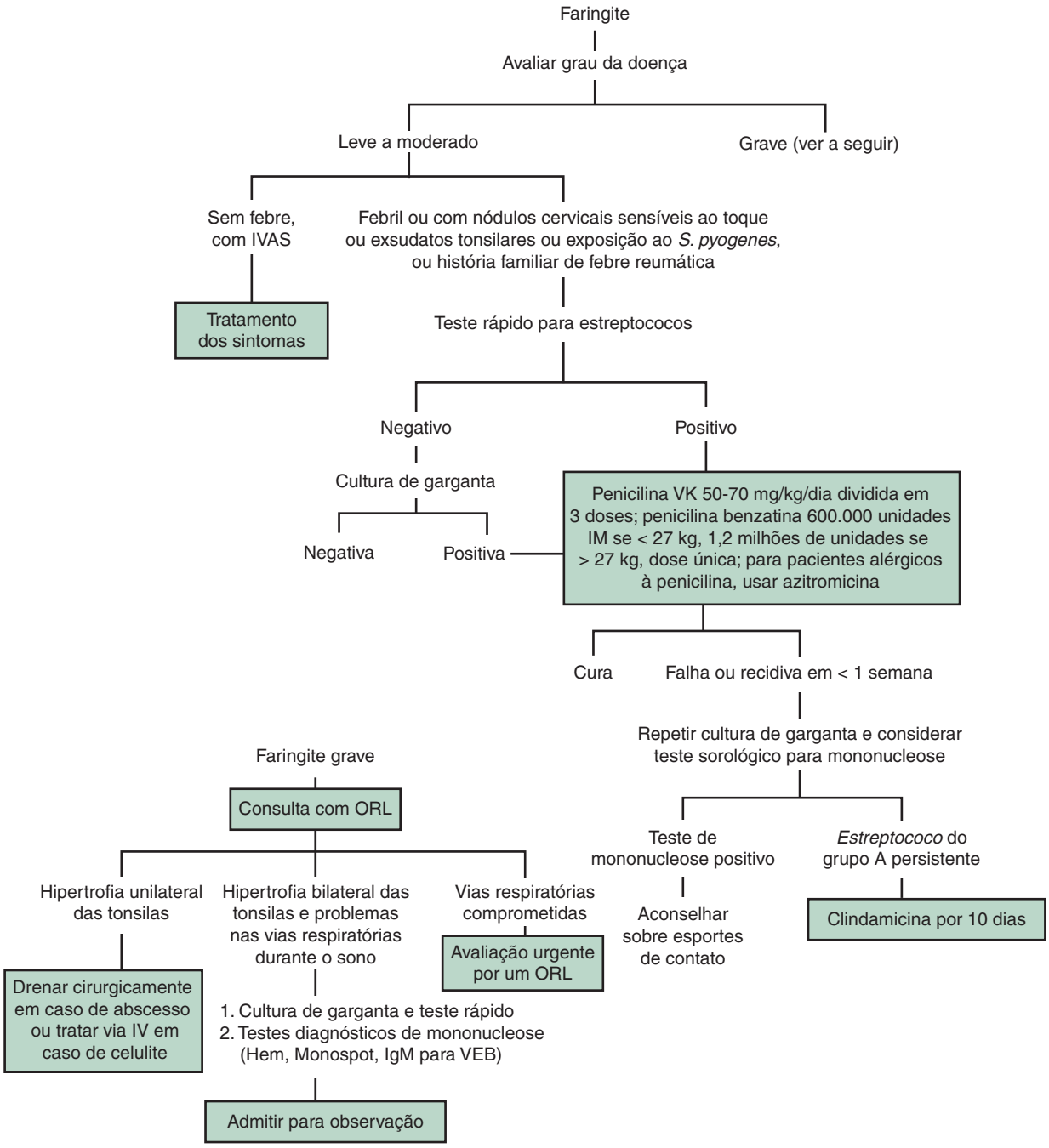
A faringite estreptocócica não tratada pode resultar em febre reumática aguda, glomerulonefrite e complicações supurativas (p. ex., adenite cervical, abscesso peritonsilar, otite média, celulite e septicemia). O início repentino de dor de garganta, odinofagia, febre, cefaleia, gânglios cervicais anteriores, petéquias palatais, úvula vermelho-vivo e exsudato tonsilar sugerem infecção estreptocócica; entretanto, a única maneira de estabelecer um diagnóstico definitivo é por meio de cultura de garganta ou teste de detecção rápida de antígeno. Testes de detecção rápida de antígeno são muito específicos, mas têm uma sensibilidade de apenas 85-95%. Portanto, um teste positivo requer confirmação por meio de cultura. A presença de conjuntivite, tosse, rouquidão, sintomas de infecção das vias respiratórias superiores, estomatite anterior, lesões ulcerativas discretas, *rash* viral e diarreia deve levantar suspeita de etiologia viral.

Eventualmente, uma criança com infecção estreptocócica de grupo A desenvolve escarlatina 24-48 h após o início dos sintomas. A escarlatina é uma erupção difusa, finamente papulosa e eritematosa que produz uma coloração vermelho-vivo da pele, que esbranquece sob pressão. O *rash* é mais intenso nas pregas cutâneas. A língua apresenta uma aparência de morango.

Uma complicação controversa, mas possível, das infecções estreptocócicas é o transtorno obsessivo compulsivo da infância e/ou tiques. PANDAS (distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a estreptococo) é uma hipótese ainda não comprovada.

▶ Tratamento

A suspeita ou comprovação de infecção estreptocócica do grupo A deve ser tratada com um regime de 10 dias de penicilina



▲ **Figura 17-9** Algoritmo para faringite. Hem, hemograma; IVAS, infecção das vias respiratórias superiores; ORL, otorrinolaringologista; VEB, vírus Epstein-Barr.

potássica V via oral, cefalosporina ou penicilina G benzatina LA via intramuscular (Quadro 17-5). A penicilina VK é igualmente eficaz se administrada em duas ou três doses a crianças em idade escolar. Contudo, em adolescentes, recomenda-se três doses. Amoxicilina e azitromicina podem ser usadas uma vez ao dia se houver preocupação com adesão ao tratamento; todavia, ambos são antibióticos de largo espectro seletivos para a flora nasofaríngea resistente. A American Healt Association aprova o uso de eritromicina como alternativa para pacientes alérgicos à penicilina.

A taxa de falha terapêutica relatada após 10 dias de penicilina VK administrada três vezes ao dia varia entre 6 e 23%. Entretanto,

Quadro 17-5 Tratamento da faringite causada por estreptococo do grupo A

Fármaco	Duração do tratamento	Dose	Taxa de cura clínica
Tratamento da faringite aguda			
Penicilina	10 dias	Penicilina V 50-75 mg/kg/dia dividida em 3 doses Penicilina benzatina 600.000 unidades IM se < 27 kg, 1,2 milhões de unidades se > 27 kg, dose única	63-64%
Amoxicilina	10 dias	50 mg/kg/dia uma vez ao dia	86%
Azitromicina	5 dias	12 mg/kg uma vez ao dia	82%
Cefalexina	10 dias	25-50 mg/kg/dia dividida em doses	94%
Erradicação do estado de portador			
Clindamicina	10 dias	20 mg/kg/dia dividida em 3 doses	92% para o estado de portador
Penicilina + rifampicina	10 dias (rifampicina nos últimos 4 dias)	Penicilina V 50-75 mg/kg/dia dividida em 3 doses Penicilina benzatina 600.000 unidades IM se < 27 kg, 1,2 milhões de unidades se > 27 kg, dose única Rifampicina 20 mg/kg/dia duas vezes ao dia durante 4 dias	55%

Reproduzido e adaptado, cortesia do Hospital Infantil de Denver, de autoria de Suchitra R, Todd J: Commonly asked questions about group A streptococcal pharyngitis. *Contagious Comments* 2007;XXII(4).

durante 50 anos de tratamento com penicilina, nenhuma espécie de estreptococo do grupo A desenvolveu resistência à penicilina ou às cefalosporinas; portanto, a causa da falha terapêutica é outra. A adesão dos pacientes às 20 doses de medicação é um fator importante na falha terapêutica, devendo-se considerar penicilina benzatina intramuscular em crianças que apresentam falha durante ou imediatamente após o tratamento. Foi sugerido que a presença de microrganismos produtores de betactamase na faringe pode causar inativação da penicilina, mas isso não foi comprovado.

Crianças que não respondem ao tratamento podem ser tratadas com amoxicilina-clavulanato ou azitromicina. Aproximadamente 5% dos microrganismos *S. pyogenes* são resistentes à eritromicina, e o sulfametoxazol-trimetoprima é ineficaz contra estreptococos do grupo A. Além disso, como o sulfametoxazol-trimetoprima é ineficaz na erradicação de patógenos da faringe e também é ineficaz na prevenção da febre reumática aguda, quando usado como tratamento de infecções faríngeas agudas, ele não é recomendado.

A cultura de rotina após o tratamento não é recomendada e é indicada apenas para aqueles casos que continuarem sintomáticos, tenham recidiva de sintomas ou tenham tido febre reumática. É importante ressaltar que crianças que tiveram febre reumática apresentam um maior risco de recorrência; portanto, recomenda-se que elas recebam profilaxia contínua e a longo prazo com antimicrobianos.

Em geral, o estado de portador é inócuo, autolimitado (2-6 meses) e não contagioso. Há pouco risco de desenvolvimento de febre reumática. Uma tentativa de erradicação do estado de portador faz-se necessária se o paciente ou outro membro da família tiver infecções estreptocócicas frequentes ou quando um membro da família ou paciente apresentar história de febre reumática ou glomerulonefrite. Caso a erradicação seja escolhida, um regime de tratamento com clindamicina durante 10 dias ou com rifampicina durante 5 dias deverá ser usado.

No passado, a profilaxia diária com penicilina era eventualmente recomendada; entretanto, para evitar o desenvolvimento de resistência ao fármaco, a tonsilectomia é preferida hoje em dia.

Gerber MA et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009 Mar 24;119(11):1541-1551 [Epub 2009 Feb 26] [PMID: 19246689].

Shulman ST, Gerber MA: So what's wrong with penicillin for strep throat? Pediatrics 2004;113:1816 [PMID: 15173515].

CELULITE OU ABSCESSO PERITONSILAR (ESQUINÊNCIA)

A infecção das tonsilas eventualmente penetra a cápsula tonsilar, disseminando-se para os tecidos adjacentes, causando celulite peritonsilar. Se não tratada, ocorre necrose e há formação de um abscesso peritonsilar. O patógeno mais comum é o estreptococo beta-hemolítico, mas outros patógenos são estreptococo do grupo D, *S. pneumoniae* e agentes anaeróbios.

O paciente queixa-se de dor de garganta intensa mesmo antes de os achados físicos tornarem-se evidentes. Geralmente há presença de febre alta, e o processo é quase sempre unilateral. A tonsila aumenta de volume medialmente, e o pilar tonsilar anterior torna-se saliente. O palato mole e a úvula no lado afetado apresentam edema e estão deslocados em direção ao lado não afetado. À medida que a infecção progride, podem ocorrer trismo, dor de ouvido, disfagia e salivação. A complicação mais séria do abscesso peritonsilar não tratado é o abscesso faríngeo lateral, que causa enfartamento e sensibilidade à palpação na área lateral do pescoço, bem como torcicolo.

Sem intervenção, um abscesso faríngeo lateral pode causar obstrução das vias respiratórias ou até mesmo erosão da artéria carótida. Há indicação de consulta imediata com um otorrinolaringologista se houver sintomas de vias respiratórias.

Normalmente é difícil diferenciar a celulite peritonsilar do abscesso. Em algumas crianças, é possível aspirar o espaço peritonsilar para diagnosticar e tratar um abscesso. Contudo, é prudente internar uma criança durante 24-48 h para tratamento antimicrobiano intravenoso, visto que o tratamento agressivo da celulite no seu início geralmente evita a supuração. O tratamento com penicilina ou clindamicina é adequado. A falta de resposta ao tratamento durante as primeiras 12-24 h indica alta probabilidade de formação de abscesso. Um otorrinolaringologista deve ser consultado para incisão e drenagem ou para aspiração sob anestesia local ou geral.

Abscessos peritonsilares recorrentes são tão incomuns (7%) que a tonsilectomia de rotina para um incidente único não é indicada, a menos que existam outras indicações para a tonsilectomia. Os pacientes hospitalizados podem ser liberados dos antibióticos orais quando a febre tiver desaparecido há 24 h e a disfagia tiver melhorado.

ABSCESSO RETROFARÍNGEO

Os linfonodos retrofaríngeos drenam as adenoides, a nasofaringe e os seios paranasais e podem tornar-se infeccionados. As causas mais comuns são os estreptococos beta-hemolíticos e o *S. aureus*. Se essa adenite piogênica não for tratada, haverá formação de um abscesso retrofaríngeo. O processo ocorre mais comumente durante os dois primeiros anos de vida. Depois dessa idade, o abscesso retrofaríngeo geralmente resulta de superinfecção de uma lesão penetrante da parede posterior da orofaringe.

Há grande suspeita do diagnóstico de abscesso retrofaríngeo em um lactente com febre, sintomas respiratórios e hiperextensão do pescoço. Também são observadas disfagia, salivação, dispneia e respiração com estertor persistente, que se devem ao pinçamento pelo abscesso. O edema proeminente em um lado da parede posterior da faringe confirma o diagnóstico. O edema geralmente cessa na linha média, pois uma rafe mediana divide o espaço pré-vertebral. Os filmes do tecido mole na área lateral do pescoço mostram que o espaço retrofaríngeo é mais largo que o corpo vertebral da C4.

Embora o abscesso retrofaríngeo seja uma emergência cirúrgica, geralmente não é possível distingui-lo da adenite retrofaríngea. A hospitalização imediata seguida de antibioticoterapia intravenosa com penicilina semissintética ou clindamicina é o primeiro passo na maioria dos casos. A drenagem cirúrgica imediata é necessária quando um abscesso definido é observado radiologicamente ou quando a via respiratória está muito comprometida. Na maioria dos casos, um período de 12-24 h de antibioticoterapia ajuda a diferenciar as duas entidades. Na criança com adenite, a febre baixa e a ingestão oral aumenta. Uma criança com abscesso retrofaríngeo continuará a piorar. Um cirurgião deve fazer a incisão e drenar o abscesso sob anestesia geral para evitar sua extensão.

ANGINA DE LUDWIG

A angina de Ludwig é uma celulite de progressão rápida do espaço submandibular que pode causar obstrução das vias respiratórias e morte. O espaço submandibular estende-se da mucosa do assoalho da boca até as inserções muscular e fascial do osso hioide. Esta infecção é encontrada de forma infrequente em lactentes e crianças. O fator predisponente em mais de 50% dos casos é doença dentária, incluindo abscessos e extração. Alguns pacientes apresentam história de lacerações e lesões no assoalho da boca. Os estreptococos do grupo A são os microrganismos mais comumente identificados.

Os sintomas incluem febre e edema do assoalho da boca sensível ao toque. A língua pode apresentar aumento de tamanho, bem como sensibilidade ao toque e eritema. O deslocamento da língua para cima pode causar disfagia, salivação e obstrução das vias respiratórias.

O tratamento consiste em clindamicina ou ampicilina IV em alta dosagem + nafcilina até que os resultados da cultura e dos testes de sensibilidade estejam disponíveis. Como a causa mais comum de morte na angina de Ludwig é a obstrução repentina das vias respiratórias, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente na unidade de tratamento intensivo, devendo-se proceder à intubação em caso de desconforto respiratório progressivo. Um otorrinolaringologista deve ser consultado para identificação e realização do procedimento de drenagem.

ADENITE CERVICAL AGUDA

Infecções locais da orelha, do nariz e da garganta podem acometer um linfonodo regional e causar formação de abscesso. O caso típico afeta um linfonodo cervical anterior, solitário, unilateral. Em torno de 70% desses casos se devem à infecção por estreptococos beta-hemolíticos; 20%, à infecção por estafilococos; e o restante, devido a infecções virais, a micobactérias atípicas e à *Bartonella henselae*. O *S. aureus* resistente à meticilina também deve ser considerado.

A avaliação inicial da adenite cervical geralmente deve incluir um teste rápido para detecção de estreptococos do grupo A, um hemograma com pesquisa diferencial de linfócitos atípicos e um teste tuberculínico PPD, à procura de micobactérias não tuberculosas. Se forem encontrados linfonodos com tamanho aumentado além do linfonodo sentinela, um teste rápido para detecção de mononucleose será útil. O tratamento precoce com antibióticos evita que muitos casos de adenite progridam para supuração. Todavia, quando ocorre flutuação, somente a antibioticoterapia não é suficiente e, nesse caso, a aspiração com agulha pode ser a solução. Dependendo do tamanho do abscesso, poderá haver necessidade de incisão e drenagem. Devido ao aumento da resistência do *S. aureus* à meticilina adquirida na comunidade, é prudente enviar uma amostra para cultura e teste de sensibilidade.

A doença da arranhadura do gato é causada por *B. henselae* e é a causa mais frequente de adenopatia indolente ("fria"). O diagnóstico é facilitado pela identificação de uma pápula primária no local do arranhão na face. Em mais de 90% dos pacientes, há história de contato com filhotes de gatos. O linfonodo em geral é levemente doloroso à palpação, mas pode supurar e drenar em 1 mês ou mais. Mais ou menos um terço das crianças tem febre e mal-estar e, raramente, sequelas neurológicas e febre prolongada. A doença da arranhadura do gato pode ser diagnosticada por teste sorológico disponível em laboratórios comerciais, mas o teste nem sempre é confirmatório. Deve-se coletar sangue

2-8 semanas após o início dos sintomas. Uma vez que a maioria dos linfonodos aumentados causados por esse patógeno é reabsorvida espontaneamente em 1-3 meses, o benefício da antibioticoterapia é controverso. Em um ensaio placebo-controlado, o uso de azitromicina durante 5 dias causou uma redução mais rápida no tamanho do linfonodo. Outros fármacos que provavelmente são eficazes são rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima, eritromicina, claritromicina, doxiciclina, ciprofloxacina e gentamicina.

A linfadenite cervical pode ser causada por espécies não tuberculosas de micobactérias ou pelo complexo *Mycobacterium avium*. A doença micobacteriana é unilateral e pode consistir em vários linfonodos coalescentes, sendo que a dentição precária pode ser uma porta de entrada. Um aspecto violáceo característico pode desenvolver-se em um período longo de tempo sem sinais sistêmicos ou muita dor local. As infecções micobacterianas atípicas geralmente estão associadas a reações ao PPD com menos de 10 mm de diâmetro, sendo que um segundo teste cutâneo (com 250 unidades-teste) é quase sempre positivo.

Inman JC et al.: Pediatric neck abscesses: Changing organisms and empiric therapies. Laryngoscope 2008 Dec;118(12):2111-2114 [PMID: 18948832].

Ossowski K et al.: Increased isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric head and neck abscesses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1176 [PMID: 17116811].

Reygaert W: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Identification and susceptibility testing techniques. Clin Lab Sci 2009 Spring;22(2):120-124 [PMID: 19534447].

Wynne DM et al.: Acute pediatric neck abscesses. Scott Med J. 2008 Aug;53(3):17-20 [PMID: 18780520].

Diagnóstico diferencial

A. Neoplasias e linfonodos cervicais

Geralmente não há suspeita de tumores malignos até que haja persistência de adenopatia, apesar do tratamento com antibióticos. Costumeiramente, os linfonodos são indolores, indolores à palpação e com consistência firme a dura. Podem ser fixos aos tecidos subjacentes. Esses linfonodos podem ocorrer de forma isolada, como linfonodos unilaterais em cadeia, linfonodos cervicais bilaterais ou adenopatia generalizada. As neoplasias malignas comuns que podem manifestar-se no pescoço são doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, rabdomiossarcoma e carcinoma da tireoide.

B. Emuladores de adenite

Várias estruturas no pescoço podem tornar-se infeccionadas e apresentar aspecto de linfonodo. As primeiras três massas são de origem congênita e estão listadas em ordem de frequência.

1. Cisto do ducto tireoglosso — Na presença de superinfecção, essa malformação congênita pode apresentar edema agudo. São encontrados na linha média entre o osso hioide e a incisura supraesternal. Os cistos do ducto tireoglosso movem-se para cima quando a língua é protraída ou com a deglutição. Eventualmente, o cisto desenvolve um trato sinusal com abertura lateral à linha média.

2. Cisto da fissura branquial — Na presença de superinfecção, essa malformação apresenta uma massa sensível à palpação com 3-5 cm de diâmetro. A massa está localizada ao longo da borda anterior do músculo esterocleidomastóideo e é lisa e flutuante. Eventualmente, está fixada à pele sobrejacente por uma pequena cova ou um trato sinusal com drenagem.

3. Malformação linfática — A maioria desses cistos linfáticos está localizada no triângulo posterior logo acima da clavícula. São macios e compressíveis e podem apresentar transiluminação. Mais de 60% das malformações linfáticas são percebidas ao nascimento; as malformações restantes geralmente são observadas quando a criança tem em torno de 2 anos. Se os cistos forem grandes, eles podem afetar a capacidade de deglutição e a respiração do paciente.

4. Parotidite — O problema mais comum é confundir parotidite com adenite cervical. Uma parótida edematosa cruza o ângulo da mandíbula, está associada com dor à percussão pré-auricular e é bilateral em 70% dos casos. Existem várias causas de parotidite, incluindo vírus (p. ex., caxumba ou parainfluenza), bactérias (p. ex., *S. aureus*) e processos autoimunes. O nível de amilase é elevado na parotidite.

5. Rânula — Uma rânula é um cisto no assoalho da boca causado por obstrução dos ductos da glândula sublingual. Uma rânula mergulhante estende-se abaixo do músculo milo-hióideo e pode manifestar-se como uma massa cervical.

6. Hematoma do músculo esterocleidomastóideo — Essa massa cervical é percebida entre a 2ª e 4ª semanas de vida. Em um exame minucioso, apresenta-se como parte do corpo muscular e não é flutuante. Um torcicolo associado geralmente confirma o diagnóstico. A ecografia é usada para o diagnóstico, e o tratamento costuma ser a fisioterapia.

RONCO, RESPIRAÇÃO PELA BOCA E OBSTRUÇÃO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS SUPERIORES

Em abril de 2002, a AAP publicou um guia clínico para diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS) da infância sem complicações. Atualmente, a AOS é considerada apenas como um componente de um espectro maior de doenças, conhecido como distúrbio respiratório do sono (DRS), que varia desde ronco primário (ronco isolado sem apneia, despertar ou alterações na troca gasosa) até síndrome de resistência das vias aéreas superiores (SRVAS) à AOS. Historicamente, o ronco primário não é considerado patológico. O guia enfatiza que os pediatras devem avaliar todas as crianças para detecção de ronco, e os pacientes de alto risco complexos devem ser encaminhados a um especialista.

Avaliação clínica e tratamento

Quando os pais relatam que seu filho apresenta ronco à noite e respira pela boca mesmo durante o dia, deve-se suspeitar de AOS. Em uma criança saudável, a avaliação de três sinais e sintomas pode ajudar a determinar a necessidade de polissonografia ou cirurgia:

1. Sintomas noturnos: ronco habitual com arfadas, pausas ou respiração difícil.
2. Sintomas diurnos: sono inquieto, deficit de atenção, hiperatividade, labilidade emocional, comportamento temperamental, baixo ganho de peso e cansaço diurno.
3. Tonsilas aumentadas.

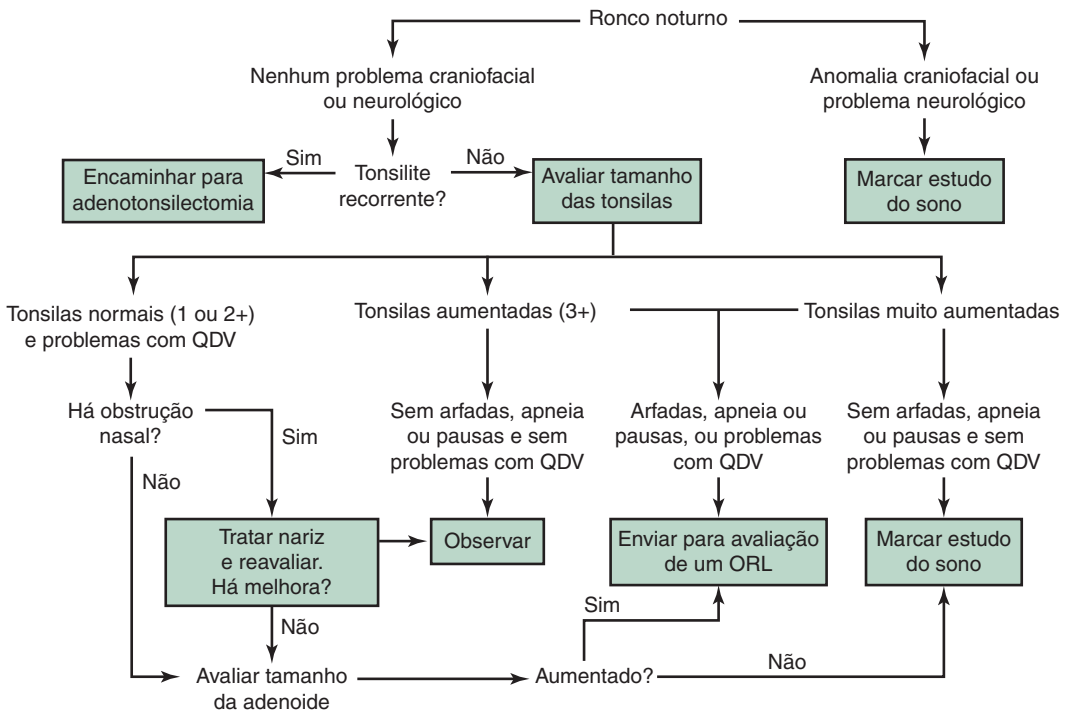
Se todos os três achados estiverem presentes, alguns médicos consideram cirurgia sem polissonografia. Se os três achados não puderem ser confirmados, mas a criança tem outras indicações para adenotonsilectomia — isto é, tonsilite recorrente, tonsilas muito aumentadas (4+) com disfagia —, a cirurgia é necessária.

A Figura 17-10 é um algoritmo para o tratamento dessas queixas. A abordagem depende dos sintomas clínicos e do tamanho das tonsilas. O tônus muscular baixo também contribui para que um indivíduo seja propenso a DRS. Entretanto, a medida do tônus muscular não é direta. Embora seja sugerido que uma criança assintomática com tonsilas muito aumentadas (4+) deve ser submetida à polissonografia noturna, é prudente respeitar um período de observação. A suspeita clínica de DRS cresce na presença de tonsilas aumentadas, especialmente se os pais não conseguem fornecer uma história confiável. Se a criança não apresenta nenhum sintoma clínico e as tonsilas encontram-se moderadamente aumentadas (3+), a observação é adequada. É essencial informar os pais sobre os riscos de DRS e sobre o que buscar.

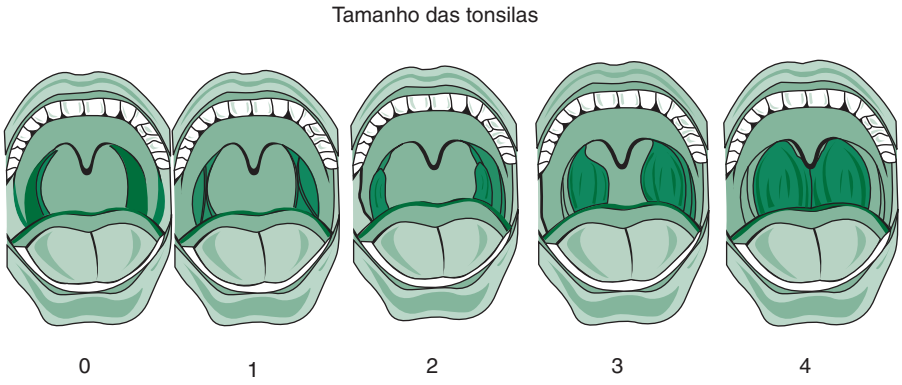
A polissonografia é orelha recomendada para uma criança que não apresenta hipertrofia adenotonsilar com nariz descongestionado, mas sintomas diurnos significativos de DRS. Outros problemas, especialmente um distúrbio do movimento periódico dos membros, podem imitar o DRS. Se o polissonograma não detectar o DRS em uma criança sem hipertrofia adenotonsilar, uma avaliação completa das vias respiratórias superiores por laringoscopia flexível em vigília deve ser realizada para procurar outros possíveis locais de obstrução: base da língua, tonsilas linguais, hipofaringe ou laringe. Outros métodos alternativos para avaliar uma criança com DRS, mas sem nenhum local anatômico evidente de obstrução durante o estado de vigília, são pela cinerressonância das vias respiratórias superiores sob sedação ou por endoscopia com sono induzido.

As adenoides também podem ser examinadas por estudos radiológicos. Há suspeita de hipertrofia da adenoide ou de obstrução nasal quando uma criança apresenta fala hiponasal. As consoantes "m", "n" e "ng" não tocam a parede da faringe posterior quando pronunciadas. Ao fazer uma criança repetir a palavra "banana" ou "noventa e nove" com o nariz aberto ou com as narinas pressionadas é possível avaliar as vias nasais e nasofaríngeas. Se a voz não se alterar com a oclusão das narinas, então há hipertrofia da adenoide ou obstrução nasal.

Embora a obstrução nasal seja geralmente decorrente da rinite alérgica e possa ser diagnosticada por meio de uma minuciosa história de alergias, existem outras causas menos comuns. Pólipos nasais manifestam-se como massas de superfície brilhante, de coloração cinzenta a rosada, gelatinosas, que apresentam saliência no interior das narinas anteriores e ocorrem isoladamente ou em grupos. Eles ocorrem na fibrose cística e na rinite alérgica grave. A respiração persistente pela boca raramente se deve a um tumor nasofaríngeo ou a uma meningocele com herniação para



▲ **Figura 17-10** Algoritmo para ronco. ORL, otorrinolaringologista; QDV, qualidade de vida.



▲ **Figura 17-11** Escala de 0 a 4 para definição do tamanho das tonsilas. O grau 1 indica que as tonsilas são pequenas e estão contidas na fossa tonsilar; o grau 4 mostra que as tonsilas são tão grandes que elas quase se tocam ("se beijam"). (Reimpressa, com permissão, de Brodksy L: Modern assessment of tonsils and adenoids. Pediatr Clin North Am 1989;36:1551.)

dentro da cavidade nasal. Em pacientes masculinos, se ocorrerem obstrução nasal unilateral e epistaxe frequentes, deve-se suspeitar de angiofibroma juvenil. Se a rinite alérgica for a causa do ronco, indica-se o uso de um *spray* nasal de corticosteroide. Se houver aumento das tonsilas (Figura 17-11) e das adenoides, recomenda-se o encaminhamento a um otorrinolaringologista ou laboratório do sono para pacientes pediátricos.

Polissonografia

O padrão-ouro para o diagnóstico de AOS é a polissonografia. A história e o exame clínico de um paciente não conseguem prever a presença ou gravidade da AOS. Da mesma forma, a oximetria noturna é um teste de triagem fraco para a AOS; ele consegue detectar pacientes com doença grave, mas não identifica aqueles com formas mais brandas, como a síndrome de resistência das vias aéreas superiores. Pacientes com essa síndrome têm um polissonograma normal, em que a única evidência de obstrução é o aumento no esforço respiratório.

Os critérios para o diagnóstico da AOS diferem entre crianças e adultos. Um evento obstrutivo ocorre quando o fluxo de ar cessa, apesar da persistência do esforço respiratório. Um episódio de hipopneia é considerado quando o fluxo de ar e o esforço respiratório diminuem com associação de dessaturação de oxigênio ou despertar. Valores normativos para as crianças ainda estão sendo estabelecidos. A edição revisada da *Classificação Internacional de Distúrbios do Sono*, publicada pela American Academy of Sleep Disorders (AASM), declara que, para as crianças, a ocorrência de mais de um evento apneico ou hipopneico por hora, com duração de pelo menos dois ciclos respiratórios, é anormal. Contudo, o comitê diagnóstico da AASM qualificou sua recomendação, afirmando que os critérios podem ser modificados tão logo dados mais abrangentes sejam disponibilizados. Uma investigação do DRS em crianças com idades entre 6 e 11 anos foi a primeira a avaliar a relevância clínica utilizando polissonogramas completos. O estudo demonstrou que um índice de distúrbio respiratório de pelo menos um evento por hora, quando associado a uma dessaturação de oxigênio de 3%, estava associado à sonolência diurna e a problemas de aprendizagem. Se as dessaturações de oxigênio estivessem ausentes, um índice de distúrbio respiratório de cinco eventos por hora estaria associado aos sintomas clínicos.

Embora um índice de apneia obstrutiva maior que um evento possa ser estatisticamente significativo, ainda não está claro se ele é clinicamente relevante. Qualquer criança com um índice de apneia + hipopneia maior que cinco eventos por hora parece apresentar DRS clinicamente significante. O problema é como tratar crianças com um índice de apneia + hipopneia maior que um, mas menor que cinco eventos por hora, pois algumas dessas crianças apresentam sintomas neurocognitivos.

Complicações e sequelas

A importância do diagnóstico da AOS e do DRS em crianças não pode ser subestimada. Estudos recentes mostram que adolescentes que roncam alto apresentam mau desempenho escolar, e que problemas comportamentais estão associados à AOS. Da mesma forma, uma recente revisão da literatura realizada por Beebe fornece um forte argumento de que o DRS afeta a neurocognição e o comportamento. Os deficits cognitivos não podem ser responsabilizados exclusivamente pela gravidade do DRS. É multifatorial, com a participação de fatores genéticos, ambientais e nutricionais. Grupos especialmente vulneráveis à disfunção neurocognitiva causada pelo DRS incluem ex-prematuros, afro-americanos, crianças obesas e aquelas com baixo *status* socioeconômico. Além da disfunção cognitiva, outras morbidades ligadas ao DRS incluem atraso no crescimento, enurese, marcadores inflamatórios elevados, qualidade de vida ruim e disfunção cardíaca.

Beebe DW: Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: A comprehensive review. Sleep 2006;29:1115 [PMID: 17040000].

Gozal D et al.: APOE epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. Neurology. 2007 Jul 17;69(3):243-249 [PMID: 17636061].

Gozal D, Kheirandish-Gozal L: The multiple challenges of obstructive sleep apnea in children: Morbidity and treatment. Curr Opin Pediatr 2008 Dec;20(6):654-658, Review [PMID: 19005334].

Halbower AC, Ishman SL, McGinley BM: Childhood obstructive sleep-disordered breathing: A clinical update and discussion of technological innovations and challenges. Chest 2007 Dec;132(6):2030-2041, Review [PMID: 18079240].

Mahmoud M, Gunter J, Sadhasivam S: Ciné MRI airway studies in children with sleep apnea: Optimal images and anesthetic challenges. Pediatr Radiol. 2009 Aug [Epub ahead of print] [PMID: 19669745].

Schechter MS: Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002;109:e69 [PMID: 11927742].

Recursos *on-line*

American Academy of Sleep Medicine educational site: http://www.sleepeducation.com

Child-friendly web site: http://www.sleepforkids.org/

Children's Hospital web site: http://www.thechildrenshospital.org

National Sleep Foundation: http://www.sleepfoundation.org/

TONSILECTOMIA E ADENOIDECTOMIA

Tonsilectomia

A tonsilectomia com ou sem adenoidectomia é geralmente realizada nos casos de hipertrofia ou infecções recorrentes. Hoje em dia, a indicação mais comum para adenotonsilectomia é a hipertrofia adenotonsilar associada a um padrão respiratório obstrutivo noturno (ver discussão anterior sobre AOS e DRS). Além de produzir obstrução das vias respiratórias, a hipertrofia adenotonsilar pode causar disfagia ou maloclusão dentária. Raramente, as tonsilas com hipertrofia produzem hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale*. Infecções recorrentes estão presentes quando uma criança apresenta sete ou mais infecções por *S. pyogenes* em 1 ano, cinco por ano durante 2 anos ou três por ano durante 3 anos. A tonsilectomia é uma opção sensata se houver poucas infecções e mesmo assim a criança tiver faltado a vários dias de aula ou apresenta complicações. Os abscessos peritonsilares recorrentes e o estado de portador de estreptococos são outras indicações, bem como hipertrofia tonsilar unilateral com aspecto neoplásico.

Uma possível nova indicação é a síndrome PFAPA (ver seção anterior sobre Estomatite Aftosa Recorrente), na qual a febre é previsível e geralmente ocorre a cada 4-8 semanas. A tonsilectomia demonstrou erradicar ou reduzir os sintomas em um estudo recente.

Recentemente, tem ocorrido uma propagação de novas técnicas cirúrgicas que podem reduzir potencialmente a morbidade associada à adenotonsilectomia.

Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM: Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: A randomized study. J Pediatr 2009 Aug;155(2):250-253 [Epub 2009 May 21] [PMID: 19464029].

Gerber MA et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009 Mar 24;119(11):1541-1551 [Epub 2009 Feb 26] [PMID: 19246689].

Gigante J: Tonsillectomy and adenoidectomy. Pediatr Rev 2005;26:199 [PMID: 15930327].

Pignataro L et al.: Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009 Jun;135(6):548-553 [PMID:19528401].

Recursos *on-line*

American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery-sponsored site dedicated to children: http://www.entnet.org/kidsent/

Adenoidectomia

As adenoides, compostas por tecido linfoide na nasofaringe, são um componente do anel de Waldeyer do tecido linfoide, que também inclui as tonsilas palatinas e linguais. O aumento de tamanho das adenoides com ou sem infecção pode obstruir as vias respiratórias superiores, alterar o crescimento orofacial e interferir na fala, na deglutição ou na função tubária. A maioria das crianças com respiração prolongada pela boca ocasionalmente desenvolve maloclusão dentária, e o que é chamado de fácies adenoide. A face é comprimida e a maxila sofre adelgamento, já que as pressões de moldagem dos músculos orbicular da boca e bucinador não apresentam resistência pela língua. O papel da hipertrofia e da infecção crônica na patogênese da rinossinusite não está esclarecido, mas a adenoidectomia demonstrou ser eficaz em alguns pacientes com rinossinusite crônica.

As indicações para adenoidectomia com ou sem tonsilectomia incluem problemas pulmonares, como hipoxia crônica relacionada à obstrução das vias respiratórias superiores; problemas orofaciais, como crescimento mandibular anormal; EOM persistente; otite média recorrente e crônica; e rinossinusite crônica.

Complicações da tonsilectomia e da adenoidectomia

As taxas de mortalidade relatadas para tonsilectomia e adenoidectomia aproximam-se daquelas da anestesia geral. A taxa de hemorragia varia entre 0,1 e 8,1%, dependendo da definição de hemorragia; e a taxa de transfusão pós-operatória é de 0,04%. Outras complicações incluem fala hipernasal (< 0,01%) e, mais raramente, estenose nasofaríngea, subluxação atlantoaxial, fratura do côndilo mandibular e trauma psicológico.

Contraindicações à tonsilectomia e à adenoidectomia

A. Palato curto

As adenoides não devem ser removidas completamente em uma criança com fenda palatina ou fenda palatina submucosa devido aos riscos de agravar a incompetência velofaríngea e causar fala hipernasal e regurgitação nasal. A adenoidectomia superior ou parcial pode ser realizada em crianças com AOS acentuada que têm fenda palatina submucosa ou perda auditiva condutiva em progresso decorrente de EOM.

B. Doença hemorrágica

Na presença de doença hemorrágica crônica, o diagnóstico e o tratamento devem ser realizados antes da tonsilectomia e da adenoidectomia.

C. Tonsilite aguda

Deve-se postergar uma tonsilectomia e adenoidectomia eletiva até a resolução da tonsilite aguda. Talvez haja necessidade de tonsilectomia emergencial no caso de uma tonsilite refratária ao tratamento.

AFECÇÕES DOS LÁBIOS

1. Calo de sucção no lábio superior

Um lactente jovem pode apresentar um pequeno calo no terço médio do lábio superior. Normalmente é assintomático e desaparece após o início do aleitamento por copo.

2. Queilite

Ressecamento, rachadura e descamação dos lábios normalmente são causados pela exposição ao sol ou ao vento. Também há relatos de dermatite de contato a partir de boquilhas de vários instrumentos de sopro de madeira ou de metal. Lamber os lábios acentua o processo, e o paciente deve ser alertado sobre isso. O uso de bálsamos labiais oferece ótimos resultados.

3. Cisto de inclusão

Cistos de inclusão (retenção) ocorrem devido à obstrução da glândula mucosa ou de outras estruturas mucosas. Em recém-nascidos, eles ocorrem no palato duro ou na gengiva e são chamados de pérolas de Epstein. Esses pequenos cistos desaparecem espontaneamente em 1-2 meses. Em crianças maiores, cistos de inclusão normalmente ocorrem no palato, na úvula ou nos pilares tonsilares. Eles aparecem como pápulas amareladas rijas com tamanho entre 2 e 10 mm. Os cistos de inclusão que não desparecem espontaneamente podem necessitar de incisão e drenagem. Às vezes, um cisto mucoso no lábio inferior (mucocele) requer excisão por razões estéticas. Patologicamente, as mucoceles são glândulas salivares menores bloqueadas.

AFECÇÕES DA LÍNGUA

1. Língua geográfica (glossite migratória benigna)

Essa afecção de causa desconhecida ocorre em 1-2% da população sem apresentar preferência por idade, sexo ou raça e é caracterizada por áreas de formatos irregulares na língua, que não apresentam papilas e são rodeadas por bordas paraqueratóticas avermelhadas. O padrão muda quando há regeneração alternada e ocorre a descamação. As lesões normalmente são assintomáticas e não precisam de tratamento.

2. Língua fissurada (língua escrotal)

Essa afecção é caracterizada por numerosas fissuras irregulares no dorso da língua. Ocorre em cerca de 1% da população e é, em geral, um traço dominante. Também é comumente vista em crianças com trissomia do cromossomo 21 e em outros pacientes com atraso no desenvolvimento que têm o hábito de mastigar sobre a língua protraída.

3. Língua saburrosa (língua branca)

Normalmente a língua se torna saburrosa se houver comprometimento da mastigação e se o paciente estiver seguindo uma dieta líquida ou leve. Respiração bucal, febre ou desidratação pode acentuar o processo.

4. Macroglossia

Hipertrofia e protrusão da língua podem indicar trissomia do cromossomo 21, síndrome de Beckwith-Wiedemann, doença do armazenamento de glicogênio, cretinismo, doença de armazenamento de mucopolissacarídeos, linfangioma ou hemangioma. Procedimentos de redução da língua devem ser considerados em indivíduos saudáveis quando a macroglossia afeta a perviedade das vias respiratórias.

HALITOSE

Mau hálito normalmente ocorre devido à estomatite aguda, à faringite, à rinossinusite, a corpo estranho no nariz ou por problemas de higiene dentária. Em crianças maiores e adolescentes, a halitose pode ser uma manifestação de rinossinusite crônica, bezoar gástrico, bronquiectasia ou abscesso pulmonar. A presença de aparelhos ortodônticos ou dentaduras pode causar halitose se a higiene dentária for precária. A halitose também pode ser causada por partículas de alimentos em decomposição acumuladas nas criptas tonsilares. Em adolescentes, o fumo é uma causa comum. Antissépticos bucais e gomas refrescantes para o hálito ajudam até certo ponto. O tratamento da causa subjacente é indicado, e o encaminhamento a um dentista pode ser necessário.

AFECÇÕES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

1. Parotidite

O primeiro episódio de parotidite pode seguramente ser considerado de origem viral, a menos que haja uma massa flutuante. A causa principal era a caxumba antes do uso da vacinação; agora, os vírus principais são o parainfluenza e o de Epstein-Barr. A infecção por HIV deve ser considerada se a criança for do grupo de risco.

2. Parotidite supurativa

A parotidite supurativa é uma afecção clínica incomum que ocorre principalmente em recém-nascidos e pacientes idosos debilitados. A glândula parótida fica inchada, sensível ao toque e, com frequência, avermelhada, quase sempre unilateralmente. O diagnóstico é feito pela expressão de material purulento a partir do ducto de Stensen. O material deve ser submetido a esfregaço e cultura. Pode haver febre e leucocitose.

O tratamento inclui hospitalização e nafcilina intravenosa, porque o agente causador mais comum é o *S. aureus*.

3. Parotidite idiopática recorrente

Algumas crianças têm episódios repetidos de parótida inchada a cada 3-4 meses que duram 4-7 dias e desaparecem espontaneamente ou podem infeccionar e necessitar de antibióticos. Normalmente há dor, mas não há febre. Se não houver infecção, a pessoa terá saliva clara saindo do ducto da parótida depois que a glândula inchada for massageada. O achado característico da ecografia é a sialectasia. O processo é frequentemente mais unilateral, sugerindo algum tipo de processo obstrutivo, mas pode estar associado à síndrome de Sjögren, a outra doença autoimune, à infecção por HIV, ou a um cálculo no ducto parotídeo. Os níveis séricos de amilase são normais, o que exclui o diagnóstico de parotidite viral. Níveis de IgA recentemente aumentados foram encontrados nessas crianças. Muitos episódios ocorrem a partir dos 2 anos de idade. O problema, em geral, desaparece espontaneamente na puberdade.

O tratamento inclui analgésico, se houver dor, e antibióticos antiestafilocócicos como profilaxia contra infecção e para resolução mais rápida logo no início dos sintomas. Na presença de um segundo episódio de parótida inchada sem febre, o paciente deve ser encaminhado a um otorrinolaringologista, que fará o diagnóstico. Recentemente, a endoscopia do ducto de Stensen tem sido investigada, não apenas para confirmar o diagnóstico, mas também para definir o tratamento.

Faure F, Froehlich P, Marchal F: Paediatric sialendoscopy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008 Feb;16(1):60-63, Review [PMID: 18197024].

Fazekas T: Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood. Pediatr Infect Dis J 2005;24:461 [PMID: 15876950].

Leerdam CM, Martin HC, Isaacs D: Recurrent parotitis of childhood. J Paediatr Child Health 2005 Dec;41(12):631-634 [PMID: 16398865].

Quenin S et al.: Juvenile recurrent parotitis: Sialendoscopic approach. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008 Jul;134(7):715-719 [PMID: 18645120].

4. Tumores da glândula parótida

Tumores mistos, hemangiomas, sarcoidose e leucemia podem manifestar-se na glândula parótida como uma massa dura ou persistente. Uma massa cística ou massas císticas múltiplas podem representar infecção por HIV. Para exames adicionais, pode ser necessário uma consulta no setor de oncologia, de doenças infecciosas, de hematologia e de otorrinolaringologia.

5. Rânula

A rânula é um cisto de retenção de uma glândula salivar sublingual. Ocorre no assoalho da boca em um lado do frênulo lingual. A rânula é descrita como tendo a aparência da barriga de uma rã, porque tem uma parede fina e líquido azulado-claro. O encaminhamento a um otorrinolaringologista para excisão do cisto e da glândula sublingual associada é o tratamento de escolha.

MALFORMAÇÕES ORAIS CONGÊNITAS

1. Língua presa (anquiloglossia)

A firmeza do frênulo lingual varia muito entre os indivíduos normais. Um frênulo curto evita a protrusão e a elevação da língua. O franzimento na linha mediana da língua, que ocorre com o movimento da língua, é notado ao exame físico. A anquiloglossia pode causar dificuldades na alimentação nos recém-nascidos, problemas de fala e problemas dentários.

Quando é leve, o tratamento consiste em tranquilização. Se a língua não puder passar dos dentes ou do rebordo alveolar ou mover-se entre a gengiva e as bochechas, será preciso encaminhar o paciente a um otorrinolaringologista ou a um dentista para avaliação. A frenectomia deve ser realizada no período neonatal se o lactente estiver tendo dificuldade na pegada (abocanhamento do bico do seio). Em nosso meio, a frenectomia neonatal é realizada em ambulatório. O tratamento precoce é preferível, pois mesmo quando o lactente tem meses de idade, há necessidade de anestesia geral para a realização segura do procedimento.

Messner AH, Lalakea ML: Ankyloglossia: Controversies in management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;54:123 [PMID: 10967382].

Messner AH, Lalakea ML: The effect of ankyloglossia on speech in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:539 [PMID: 12501105].

2. *Torus* palatino

Massas duras na linha mediana do palato são chamadas de *torus* palatino. São protrusões ósseas que se formam nas linhas de sutura do osso. Normalmente, são assintomáticos e não precisam de tratamento. Eles podem ser reduzidos cirurgicamente, caso necessário.

3. Fenda labial ou fenda palatina

A. Fenda palatina submucosa

Há presença de úvula bífida em 3% das crianças saudáveis. Entretanto, existe uma associação direta (de até 75%) entre úvula bífida e fenda palatina submucosa. A fenda palatina submucosa pode ser diagnosticada pela percepção de uma zona translúcida no meio do palato mole (zona pelúcida). A palpação do palato duro revela a ausência de uma protrusão óssea posterior. As crianças afetadas têm 40% de risco de desenvolver EOM persistente. Elas também têm risco de fechamento incompleto do palato, resultando em fala hipernasal. Durante a alimentação, alguns desses lactentes têm regurgitação nasal dos alimentos. Crianças com fenda palatina submucosa com fala anormal ou regurgitação nasal de alimentos precisam ser encaminhadas para uma possível cirurgia de reparação.

B. Palato em ogiva

O palato em ogiva normalmente é um traço genético sem nenhuma consequência. Ocorre também em crianças com respiração bucal crônica e em lactentes prematuros submetidos a longos períodos de entubação oral. Algumas causas raras de palato em ogiva são distúrbios congênitos, como a síndrome de Marfan, a síndrome de Treacher Collins e a síndrome de Ehlers-Danlos.

C. Sequência de Pierre Robin

Este grupo de malformações congênitas é caracterizado pela tríade de micrognatia, de fenda palatina e de glossoptose. As crianças afetadas apresentam situações emergenciais no período neonatal devido à restrição sobre as vias respiratórias causada pela língua. O principal objetivo do tratamento é prevenir a asfixia até a mandíbula tornar-se grande o suficiente para acomodar a língua. Em alguns casos, esse objetivo pode ser atingido deixando-se a criança na posição prona enquanto estiver sozinha. Outras manipulações das vias respiratórias, como cânula nasal, podem ser necessárias. Recentemente, a osteogênese por distração tem sido usada para evitar a traqueostomia. Em casos graves, a traqueostomia é necessária. A criança requer observação e alimentação cuidadosas até que o problema seja superado.

Denny A, Amm C: New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. J Pediatr 2005;147:97 [PMID; 16027704].

18

Trato respiratório e mediastino

Monica J. Federico, MD
Gwendolyn S. Kerby, MD
Robin R. Deterding, MD
Christopher D. Baker, MD
Vivek Balasubramaniam, MD
Edith T. Zemanick, MD
Scott D. Sagel, MD
Keith L. Cavanaugh, MD
Frank J. Accurso, MD

TRATO RESPIRATÓRIO

As doenças pulmonares pediátricas são responsáveis por quase 50% dos óbitos em crianças com menos de 1 ano de idade e por aproximadamente 20% de todas as internações hospitalares em crianças com menos de 15 anos. Aproximadamente 7% das crianças apresentam um distúrbio crônico do sistema respiratório inferior. A compreensão da fisiopatologia de muitas doenças pulmonares pediátricas requer uma avaliação do crescimento e desenvolvimento normal do pulmão.

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

O pulmão tem sua origem em uma evaginação da porção cefálica do tubo digestório primitivo. O desenvolvimento pulmonar é dividido em cinco estágios que se sobrepõem.

1. *Estágio embrionário* (3-7 semanas de gestação): Durante esse estágio, o botão pulmonar primitivo passa por ramificação assimétrica e, subsequentemente, por ramificações dicotômicas, levando ao desenvolvimento das vias respiratórias condutoras. Esse estágio de desenvolvimento pulmonar depende de uma interação complexa de diversos fatores de crescimento que dão origem ao epitélio pulmonar e ao mesênquima esplâncnico. Observa-se também o desenvolvimento das grandes artérias pulmonares a partir do sexto arco aórtico e das grandes veias como evaginações a partir do átrio esquerdo. Anormalidades que ocorrem nesse estágio resultam em anormalidades congênitas, como aplasia pulmonar, fístula traqueoesofágica e cistos pulmonares congênitos.
2. *Estágio pseudoglandular* (5-17 semanas de gestação): Durante esse estágio, que apresenta certa sobrecarga ao estágio embrionário, o pulmão tem uma aparência glandular. As vias respiratórias condutoras (brônquios e bronquíolos) se formam ao longo dessas 12 semanas. O epitélio respiratório dessas vias respiratórias começa a se diferenciar e observa-se, pela primeira vez, a presença de cartilagem, células musculares lisas e glândulas mucosas. Adicionalmente, a cavidade pleuroperitoneal se divide em dois compartimentos distintos. Anormalidades durante esse estágio levam a sequestro pulmonar, malformação adenomatoide cística e hérnia diafragmática congênita.
3. *Estágio canalicular* (16-26 semanas de gestação): Neste estágio, ocorre o delineamento do ácino pulmonar. As células alveolares tipo II se diferenciam em células tipo I, ocorre o desenvolvimento da rede capilar pulmonar e as células alveolares tipo I ficam bem próximas à rede capilar em desenvolvimento. As anormalidades de desenvolvimento observadas nesse estágio incluem a síndrome do desconforto respiratório neonatal e a hipoplasia pulmonar.
4. *Estágio sacular (*26-36 semanas de gestação): Durante esse estágio ocorre uma nova ramificação dos sáculos terminais, assim como um adelgasamento do interstício e a fusão da célula tipo I e da membrana basal capilar, em preparação para a função pulmonar como um órgão de trocas gasosas.
5. *Estágio alveolar* (36 semanas de gestação até os 3-8 anos de idade): A duração desse estágio de desenvolvimento pulmonar é controversa. Nesse estágio, ocorre a formação de septos secundários, o desenvolvimento posterior da trama capilar e o desenvolvimento dos alvéolos verdadeiros. Anormalidades desse estágio levam à hipoplasia pulmonar, podendo resultar no desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP).

Ao nascimento, o pulmão assume a função de troca gasosa que *in utero* era desempenhada pela placenta; isso leva a um estresse imediato de todos os componentes do sistema respiratório. Qualquer anormalidade do pulmão, dos músculos respiratórios, parede torácica, vias respiratórias, controle respiratório central ou circulação pulmonar pode, consequentemente, levar a problemas no momento do nascimento. Por exemplo, lactentes homozigotos para uma anormalidade do gene da proteína surfactante B desenvolverão uma doença pulmonar letal. Uma hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido como consequência de uma falha na transição normal para uma circulação pulmonar de baixa resistência ao nascer pode complicar doenças respiratórias neonatais.

Há evidências também de que anormalidades durante o crescimento fetal e neonatal e o desenvolvimento pulmonar

apresentam efeitos de longa duração durante a idade adulta, como troca gasosa reduzida, intolerância ao exercício, asma e risco aumentado de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Barker DJ: The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life: The Marc Daniels Lecture 1990. J R Coll Physicians Lond 1991;25:129 [PMID: 2066923].

Bogue CW: Genetic and molecular basis of airway and lung development. In Haddad GG et al. (editors): *Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease*. BC Decker, 2002.

Burri P: Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In McDonald JA (editor): *Lung Growth and Development*. BC Decker, 1997.

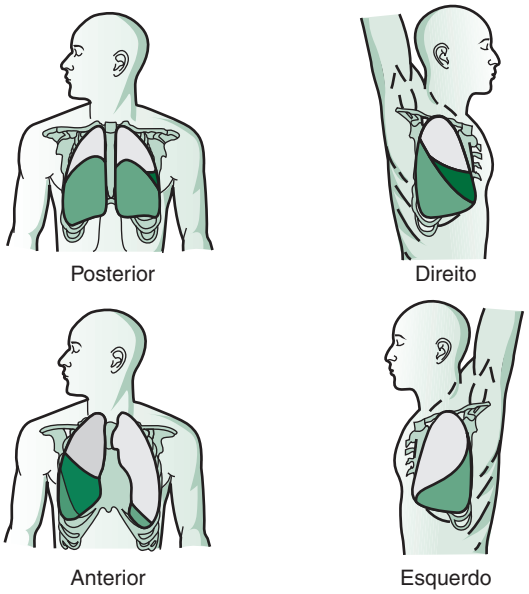
Wharburton D et al.: Molecular mechanisms of early lung specification and branching morphogenesis. Pediatr Res 2005;57(5 Pt 2) 26R [PMID: 15817505].

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

EXAME FÍSICO DO TRATO RESPIRATÓRIO

Os quatro componentes de um exame pulmonar completo incluem inspeção, palpação, ausculta e percussão. A *inspeção* da frequência respiratória, da profundidade, da simetria e do ritmo da respiração é fundamental para a detecção de doença pulmonar. Em crianças pequenas, uma frequência respiratória elevada pode ser um indicador inicial de pneumonia ou hipoxemia. Em um estudo com crianças com doenças respiratórias, as anormalidades de esforço respiratório, cor, movimento, atenção e aceitação de consolo apresentaram uma boa exatidão diagnóstica na detecção da hipoxemia. A *palpação* da posição da traqueia, a simetria dos movimentos da parede torácica e a vibração durante a vocalização podem ajudar na identificação de anormalidades intratorácicas. Um desvio na posição traqueal pode sugerir pneumotórax ou atelectasias significativas. Frêmito palpável pode se alterar na presença de consolidação ou ar no espaço pleural. Outros testes úteis de transmissão de ruídos incluem pectoriloquio sussurrado, broncofonia e egofonia. Apesar de a radiografia ter substituído a utilidade desses testes, eles podem ser úteis quando exames por imagem não estão à disposição. A *ausculta* avalia a qualidade dos ruídos respiratórios e detecta a presença de ruídos anormais, como crepitações finas, sibilos ou roncos. É importante conhecer a anatomia pulmonar, visando identificar a localização de achados anormais (Figura 18-1). Em pacientes maiores, a presença de sibilos unilaterais é o achado de exame mais útil para detecção de pneumonia. A *percussão* pode identificar sons timpânicos ou abafados que podem ajudar a definir um processo intratorácico. (Este componente do exame pode ser desafiador em crianças pequenas, que podem não cooperar com o exame.) Manifestações extrapulmonares de doença pulmonar incluem crescimento insuficiente, alterações do estado mental (por hipoxemia ou hipercapnia), cianose, baqueteamento digital e osteoartropatia. Evidências de *cor pulmonale* (componente pulmonar alto da segunda bulha cardíaca, hepatomegalia, veias cervicais proeminentes e, raramente, edema periférico) significam doença pulmonar avançada.

Distúrbios respiratórios podem ser secundários à doença em outros sistemas. Por isso, é importante procurar por outras condições congênitas, como doença cardíaca (murmúrio ou galope), doença neuromuscular (atrofia muscular ou escoliose), imunodeficiência (erupção ou diarreia) e doença autoimune ou processos malignos ocultos (artrite ou hepatoesplenomegalia).



▲ **Figura 18-1** Projeções dos lobos pulmonares sobre a superfície torácica. Os lobos superiores foram representados na cor branca; os lobos médios, na cor mais escura; e os lobos inferiores apresentam coloração mais clara.

Palafox M et al.: Diagnostic value of tachypnea in pneumonia defined radiologically. Arch Dis Child 2000;82:41 [PMID: 10630911].

Wipf JE et al.: Diagnosing pneumonia by physical examination: Relevant or relic? Arch Intern Med 1999;159:1082 [PMID: 10335685].

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Os testes de função pulmonar podem ajudar a diferenciar doenças pulmonares obstrutivas de doenças pulmonares restritivas, medir a gravidade da doença, definir precipitantes dos sintomas e avaliar a resposta ao tratamento. Eles podem ajudar a definir os riscos de anestesia e cirurgia e auxiliar no planejamento do cuidado respiratório durante o período pós-operatório. Contudo, a variação de valores normais para um teste pode ser ampla, e os valores preditivos normais se alteram drasticamente com o crescimento. Por essa razão, determinações seriadas da função pulmonar frequentemente são mais informativas do que uma determinação isolada. A colaboração do paciente é fundamental para todas as avaliações diagnósticas. Algumas crianças não são capazes de realizar as manobras necessárias antes dos 5 anos e se beneficiarão com um técnico bem treinado, com incentivos visuais e animações interativas computadorizadas. Testes de função pulmonar em lactentes e crianças pequenas estão disponíveis em centros especializados.

A despeito dessas limitações, os testes de função pulmonar são valiosos para os cuidados pediátricos.

Estão disponíveis espirômetros com os quais a capacidade vital forçada (CVF) pode ser registrada como um traçado volumétrico (espirografia) ou como uma curva de fluxo-volume. O paciente realiza uma inspiração máxima, segura a respiração por um curto período e, então, expira o mais rapidamente possível por no mínimo 3 segundos. O traçado produzido pela expiração mostra a CVF, que é a quantidade total de ar exalado a partir da inspiração máxima, e o volume expiratório forçado no primeiro segundo da exalação (FEV_1). A taxa de fluxo médio-expiratório máxima é a taxa de fluxo médio durante a porção média da manobra CVF, também conhecida como o fluxo expiratório máximo com 25-75% de CVF (FEF_{25-75}). A proporção FEV_1:CVF é calculada a partir desses valores absolutos; uma proporção maior do que 0,85 em crianças e adultos jovens mostra um fluxo aéreo normal ilimitado.

Estes testes básicos da função pulmonar diferenciam processos obstrutivos de processos restritivos (Quadro 18-1). Exemplos de processos obstrutivos incluem asma, bronquite crônica e fibrose cística (FC); problemas restritivos incluem deformidades torácicas, que limitam a expansão pulmonar, e processos intersticiais decorrentes de doenças colágeno-vasculares, pneumonite por hipersensibilidade e fibrose intersticial. Classicamente, doenças que obstruem o fluxo aéreo reduzem a FEV_1 mais do que a CVF, de modo que a proporção FEV_1:CVF é baixa. Em problemas restritivos, no entanto, as reduções na FEV_1 e na CVF são proporcionais; assim, a proporção FEV_1:CVF é normal ou elevada. A suspeita clínica de uma doença restritiva geralmente é uma indicação para o encaminhamento a um especialista para avaliação.

O pico da taxa de fluxo expiratório, o fluxo máximo registrado durante uma manobra CVF, pode ser avaliado por dispositivos manuais. Os registros do pico da taxa expiratória podem ser úteis para o acompanhamento da evolução de distúrbios pulmonares difíceis de controlar e que requerem medicações múltiplas (p. ex., asma). Esses dispositivos também podem ser usados para pacientes que apresentam uma dificuldade de percepção de sua doença, fornecendo-lhes a consciência da redução de sua função pulmonar, facilitando, assim, um tratamento precoce.

Quadro 18-1 Classificação das anormalidades da função pulmonar

	Tipo de doença pulmonar	
	Obstrutiva[a]	**Restritiva[b]**
CVF	Normal ou diminuída	Diminuída
VEF_1	Diminuído	Diminuído
Razão VEF_1: CVF	Diminuída	Normal ou aumentada
FEF_{25-75}	Diminuído	Normal, aumentado ou diminuído

[a]Exemplos incluem asma, bronquite crônica e fibrose cística.
[b]Exemplos incluem deformidades de parede torácica, processos intersticiais decorrentes de doença colágeno-vascular, pneumonite por hipersensibilidade e fibrose intersticial.
FEF_{25-75} fluxo expiratório forçado a 25-75% da CVF; VEF_1 volume expiratório forçado no primeiro segundo da exalação; CVF, capacidade vital forçada.

Beydon N et al.: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304 [PMID: 17545458].

Blonshine SB: Pediatric pulmonary function testing. Respir Care Clin North Am 2000;6:27 [PMID: 10639555].

Dundas I, Mckenzie S: Spirometry in the diagnosis of asthma in children. Curr Opin Pulm Med 2006 Jan;12(1):28–33 [PMID: 16357576].

Hammer J, Eber E (editors): *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Karger, 2005.

Pellegrino R et al.: Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948 [PMID: 16264058].

AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO E VENTILAÇÃO

A determinação de gases arteriais define o equilíbrio entre a respiração em nível tecidual e pulmonar. A avaliação de gases sanguíneos é essencial em crianças criticamente enfermas e também pode ser usada na determinação da gravidade do envolvimento pulmonar em condições crônicas. As medidas de gases sanguíneos são afetadas por anormalidades de controle respiratório, trocas gasosas, mecânica respiratória e circulação. Em crianças, a hipoxemia (baixa pressão parcial de oxigênio arterial [Pao_2]) resulta mais comumente de distúrbios da ventilação e perfusão. Hipercapnia (elevação da pressão parcial de dióxido de carbono [$Paco_2$]) resulta de ventilação alveolar inadequada (ou seja, incapacidade de eliminar o Co_2 produzido). Isso é chamado de *hipoventilação.* As causas incluem redução do controle respiratório central, paralisia dos músculos respiratórios e respiração com movimentos respiratórios de baixo volume, como aqueles observados em doenças pulmonares restritivas, escoliose grave ou traumatismo da parede torácica. O Quadro 18-2 fornece valores normais para o pH arterial, Pao_2 e $Paco_2$ ao nível do mar e a 5.000 pés de altitude.

A monitoração de Co_2 exalado ou do Co_2 ao final da expiração pode ser usada para estimar o conteúdo de Co_2 arterial. É usada para monitorar a ventilação alveolar, sendo mais precisa em pacientes sem doença pulmonar, particularmente naqueles com uma boa correspondência de ventilação e perfusão e que não apresentam obstrução de via respiratória. A monitoração do Co_2 expirado ou do Co_2 do final da expiração está sendo cada vez mais usada para confirmar o posicionamento de tubo endotraqueal, bem como assegurar uma intubação endotraqueal, e não esofagiana. Essa avaliação é precisa em crianças com mais de 2 kg e que apresentam um ritmo de perfusão. O Co_2 exalado pode ser monitorado adaptando um detector de Co_2 a uma

Quadro 18-2 Valores normais da gasometria arterial com ar ambiente

	pH	Pao_2 (mmHg)	$Paco_2$ (mmHg)
Nível do mar	7,38-7,42	85-95	36-42
500 pés de altitude	7,36-7,40	65-75	35-40

$Paco_2$, pressão parcial de dióxido de carbono arterial; Pao_2, pressão parcial de oxigênio arterial.

sonda endotraqueal ou a uma cânula nasal. Monitores qualitativos de CO_2 utilizam um detector químico em uma tira de papel que muda de cor na presença de CO_2. Os dispositivos de capnografia são quantitativos e medem a concentração de CO_2 por meio de detectores de absorção infravermelhos. Estes mostram a concentração contínua de CO_2 exalado em forma de onda e com visualização digital do CO_2 do final da expiração.

A monitoração gasosa transcutânea é uma avaliação não invasiva de Pao_2 e $Paco_2$ por meio de eletrodos que medem a tensão gasosa junto à superfície cutânea. A monitoração transcutânea pode subestimar a Pao_2 e superestimar a $Paco_2$ mesmo com perfusão cutânea máxima. Por isso, é necessário o aquecimento do local da pele, e a função cardíaca deve ser estável.

A oximetria de pulso (medida da absorção da luz por meio de transiluminação da pele) é a forma mais fácil e confiável de monitoração não invasiva da oxigenação. A hemoglobina oxigenada absorve a luz vermelha a determinados comprimentos de onda. A medida durante um pulso sistólico permite a estimativa da saturação arterial de oxigênio, ao passo que o aparelho corrige a luz absorvida ao nível tecidual entre os pulsos. O aquecimento cutâneo não é necessário. Os valores da saturação de oxigênio são confiáveis até 80%. O oxímetro de pulso apresenta uma confiabilidade reduzida na presença de condições que levam à redução da pulsação arterial, como hipotermia, hipotensão ou infusão de fármacos vasoconstritores. Monóxido de carbono ligado pela hemoglobina leva a resultados falsamente elevados de saturação de oxigênio.

Ralston M et al. (editors): Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. American Heart Association and American Academy of Pediatrics, 2006.
Salyer JW.Neonatal and pediatric pulse oximetry. Respir Care 2003 Apr;48(4):386–396 [PMID: 12667266].
Soubani AO: Noninvasive monitoring of oxygen and carbon dioxide. Am J Emerg Med 2001;19:141 [PMID: 11239260].
Sullivan KJ, Kissoon N, Goodwin SR: End-tidal carbon dioxide monitoring in pediatric emergencies. Pediatr Emerg Care 2005 May;21(5):327–332 [PMID: 15874818].
Tobias JD: Transcutaneous carbon dioxide monitoring in infants and children. Paediatr Anaesth 2009 May;19(5):434–444 [PMID: 19236597].

CULTURA DE MATERIAL DO TRATO RESPIRATÓRIO

Fontes de secreções do trato respiratório para cultura incluem escarro expectorado e induzido, *swabs* orofaríngeos, aspiração endolaríngea e líquido do lavado broncoalveolar. Escarro expectorado espontaneamente é a maneira menos invasiva de coleta de amostra para cultura, apesar de raramente ser pactível em pacientes com menos de 6 anos de idade. O escarro induzido por meio de inalação de solução salina hipertônica em aerossol é uma maneira relativamente segura e não invasiva de obter secreções da via respiratória inferior. A indução do escarro tem sido usada em pacientes com FC e pode ser útil em pacientes com suspeita de tuberculose micobacteriana, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ou pneumonia comunitária adquirida. *Swabs* orofaríngeos são amplamente usados como substitutos para culturas de via respiratória inferior em pacientes não expectorantes, particularmente em crianças com FC. Culturas do trato respiratório inferior podem ser obtidas de modo invasivo por meio de aspiração traqueal com uso de uma sonda endotraqueal ou broncoscópio rígido, ou por meio da realização de um lavado broncoalveolar a partir de um broncoscópio flexível. Outras medidas empregadas com menor frequência para a obtenção de espécimes pulmonares incluem a aspiração por agulha guiada por TC e a biópsia pulmonar a céu aberto ou por toracoscopia. A toracocentese deve ser considerada na presença de líquido pleural.

Hatherill M et al.: Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? Arch Dis Child 2009; 94:195–201.
Lahti E et al.: Induced sputum in the diagnosis of childhood community-acquired pneumonia. Thorax 2009;64:252–257.

EXAME DE IMAGEM DO TRATO RESPIRATÓRIO

A radiografia simples de tórax continua sendo a base para a investigação do tórax pediátrico. Deve ser obtida uma incidência frontal (anteroposterior) e lateral, sempre que possível. A radiografia é útil para a avaliação de anormalidades do arcabouço torácico, forma e tamanho do coração, mediastino, diafragma e parênquima pulmonar. A hiperinsuflação, frequentemente observada em crianças com obstrução de vias respiratórias (como na bronquiolite e na asma), é melhor demonstrada em incidências laterais sob a forma de retificação do diafragma. Quando existe suspeita de líquido pleural, radiografias em decúbito lateral podem ser úteis para determinar a extensão e a mobilidade do líquido. Se houver suspeita de corpo estranho, radiografias em expiração forçada podem mostrar alçaponamento focal de ar e desvio mediastinal para o lado contralateral. Radiografias laterais do pescoço podem ser úteis na avaliação do tamanho das adenoides e tonsilas, assim como na diferenciação entre difteria e epiglotite, sendo a última associada ao "sinal do polegar".

O exame com deglutição de bário é indicado em pacientes com suspeita de aspiração para detectar disfunção da deglutição, fístula traqueoesofágica, refluxo gastresofágico, anéis e alças vasculares e acalasia. A fluoroscopia da via respiratória avalia a obstrução fixa da via respiratória (p. ex., estenose traqueal, massas ou compressão traqueal) e obstrução dinâmica da via respiratória (p. ex., traqueomalácia). A fluoroscopia ou o ultrassom do diafragma pode detectar paralisia ao demonstrar o movimento paradoxal do hemidiafragma envolvido.

A TC do tórax é útil na avaliação de lesões pulmonares congênitas, doença pleural (p. ex., derrame ou pneumotórax recorrente), mediastino (p. ex., linfadenopatia), nódulos ou massas pulmonares. Uma TC de alta resolução é melhor para a avaliação de doença pulmonar intersticial (DPI) ou bronquiectasias, pois reduz a exposição à radiação, em comparação com uma TC padrão. Ressonância magnética (RM) é útil para definição de anormalidades vasculares ou brônquicas. Cintilografias de ventilação-perfusão podem fornecer informação adicional sobre a ventilação e a perfusão regionais, podendo ajudar a detectar malformações vasculares e êmbolos pulmonares (raros em crianças). A angiografia pulmonar ocasionalmente é necessária para definir com maior precisão o leito vascular pulmonar.

Brody AS: New perspectives in imaging interstitial lung disease in children. Pediatr Radiol (2008) 38 (Suppl 2):S205–S207.

Long FR: Imaging evolution of airway disorders in children. Radiol Clin North Am 2005;43:371 [PMID: 15737374].

Schneebaum et al.: Use and yield of chest computed tomography in the diagnostic evaluation of pediatric lung disease. Pediatrics 2009;124:472–479.

LARINGOSCOPIA E BRONCOSCOPIA

As indicações para laringoscopia incluem rouquidão não diagnosticada, estridor, sintomas de apneia obstrutiva do sono e sibilos laríngeos compatíveis com um diagnóstico de disfunção de pregas vocais. As indicações para broncoscopia incluem sibilos, suspeita de corpo estranho, pneumonia, atelectasia, tosse crônica, hemoptise, intubação endotraqueal e avaliação da permeabilidade do tubo. Em geral, quanto mais específica for a indicação, maior é o valor diagnóstico.

Instrumentos para broncoscopia pediátrica são feitos com fibra óptica flexível ou do tipo tubo rígido. A broncoscopia flexível apresenta as seguintes vantagens:

1. Pode ser feita à beira do leito usando sedação consciente e anestésicos tópicos.
2. Avaliação da via respiratória superior pode ser feita com baixo risco para pacientes acordados.
3. A via respiratória distal de pacientes intubados pode ser examinada sem a remoção da sonda endotraqueal.
4. O instrumento pode ser usado como um obturador para entubar um paciente portador de uma via respiratória superior difícil.
5. O posicionamento e a permeabilidade da sonda endotraqueal podem ser verificados.
6. A avaliação da dinâmica da via respiratória geralmente é melhor.
7. É possível examinar vias respiratórias mais distais.

Melhorias nos dispositivos ópticos digitais levaram a uma melhora considerável da qualidade da imagem. As vantagens de usar um instrumento rígido são (1) fácil remoção de corpos estranhos (portanto, a broncoscopia rígida é preferida na suspeita de aspiração de corpos estranhos) e (2) melhor controle da via respiratória, permitindo que o paciente seja ventilado através do broncoscópio. Além disso, esta abordagem da via respiratória permite uma melhor avaliação do espaço subglótico para pesquisa de estenose. A escolha dos procedimentos depende amplamente da experiência do especialista.

O lavado broncoalveolar através de um broncoscópio flexível é usado para detectar infecção. Pode-se suspeitar de aspiração e hemorragia na presença de macrófagos carregados de lipídeos e hemossiderina, respectivamente, apesar de macrófagos carregados de lipídeos também serem encontrados em outras condições. A análise do líquido da lavagem também pode ser completada com contagens celulares, proteínas surfactantes e mediadores inflamatórios. A biópsia transbrônquica em crianças está limitada à avaliação de infecção e rejeição em pacientes de transplante devido ao limitado ganho diagnóstico na maioria das condições. A biópsia transbrônquica pode desempenhar um papel no diagnóstico de doenças pulmonares difusas como a sarcoidose.

Efrati O et al.: Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. Pediatr Crit Care Med 2009 Jan;10(1):80–84 [PMID: 19057431].

Naguib ML et al.: Use of laryngeal mask airway in flexible bronchoscopy in infants and children. Pediatr Pulmonol 2005;39:56 [PMID: 15558607].

Schellhase DE: Pediatric flexible airway endoscopy. Curr Opin Pediatr 2002;14:327 [PMID: 12011674].

TRATAMENTO GERAL DE DOENÇAS PULMONARES PEDIÁTRICAS

OXIGENOTERAPIA

A oxigenoterapia em crianças com doença respiratória pode reduzir o trabalho respiratório, resultando em redução dos sintomas respiratórios, relaxamento da vasculatura pulmonar, redução do potencial para hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva, além da melhora da alimentação. Pacientes que respiram espontaneamente podem ser tratados por meio de cânula nasal, tenda de oxigênio ou máscara (incluindo máscara simples, máscara de reinalação, não reinalação ou máscara de Venturi). A meta geral da oxigenoterapia é atingir uma pressão arterial de oxigênio de 65-90 mmHg ou uma saturação de oxigênio acima de 92%. A real concentração de oxigênio depende da taxa de fluxo, do tipo de máscara usado e da idade do paciente. Pequenas alterações na taxa de fluxo durante a administração de oxigênio através de cânula intranasal podem levar a alterações substanciais da concentração de oxigênio inspirado em lactentes pequenos. A quantidade de oxigênio necessária para corrigir a hipoxemia pode variar de acordo com a atividade da criança. Não é raro, por exemplo, que um lactente com doença pulmonar crônica necessite de 0,75 L/min, enquanto estiver acordado, e cerca de 1 L/min, enquanto estiver dormindo ou sendo alimentado.

Apesar do capacete de oxigenação ser um dispositivo eficaz para o fornecimento de oxigênio em lactentes pequenos, a cânula nasal é usada com maior frequência, porque permite uma maior mobilidade ao lactente. A cânula nasal apresenta prensas que são inseridas nas narinas. O fluxo através da cânula nasal, em geral, não deve exceder 3 L/min, para evitar um ressecamento excessivo da mucosa. Mesmo com fluxos elevados, o oxigênio liberado pela cânula nasal raramente libera concentrações de oxigênio inspiradas superiores a 40-45%. As máscaras de reinalação parcial e de não reinalação ou os capacetes de oxigenação atingem concentrações inspiradas de oxigênio de até 90-100%.

Como os achados físicos da hipoxemia são sutis, a adequação da oxigenação deve ser medida como pressão arterial de oxigênio, ou a saturação de oxigênio pode ser determinada por meio de oximetria. As vantagens do último método não invasivo incluem a capacidade de obter medidas contínuas durante diversas atividades normais, além de evitar artefatos causados pelo choro ou crises de perda de fôlego durante tentativas de se fazer uma punção arterial. Para crianças com distúrbios cardiopulmonares crônicos que possam necessitar de tratamento suplementar com oxigênio (p. ex., DBP ou FC), avaliações não invasivas frequentes são essenciais para assegurar a segurança e adequação do tratamento.

Ralston M et al. (editors): Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. American Heart Association and American Academy of Pediatrics, 2006.

INALAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A obstrução das vias respiratórias, que pode ser revertida, pelo menos parcialmente, por meio de um broncodilatador inalado, pode ser observada na FC, na bronquiolite e na BPD, assim como em asma aguda e crônica. Medicamentos inalados podem ser usados para fornecer medicamentos anti-inflamatórios, mucolíticos ou antibióticos a pacientes com diversas doenças pulmonares.

Os agonistas β-adrenérgicos inalados podem ser liberados por meio de um inalador pré-dosado, inalador de pó seco ou nebulizador. Inaladores pré-dosados são convenientes e funcionam melhor se utilizados juntamente com um espaçador valvado, especialmente para crianças que não têm habilidade de coordenar o manuseio do inalador pré-dosado com a inalação. O nebulizador, por sua vez, é um método eficaz para liberação de medicação em lactentes e crianças pequenas. Espaçadores e nebulizadores podem liberar medicamentos usando um bocal para aqueles que são capazes de adaptar a boca ao redor do bocal, ou por meio de uma máscara para aqueles que não conseguem fechar a boca ao redor do bocal. Agentes β-adrenérgicos de longa ação inalados e relativamente seletivos para o trato respiratório são descritos no Capítulo 36. Broncodilatadores inalados são tão eficazes quanto os agentes injetados no tratamento de episódios agudos de obstrução de via respiratória e apresentam menos efeitos colaterais. Essas medicações podem ser administradas em casa com segurança, desde que tanto o médico quanto a família percebam que uma resposta inadequada pode significar que existe a necessidade de corticosteroides para ajudar a restaurar a responsividade β-adrenérgica. Pacientes selecionados podem se beneficiar ao receber agentes β-adrenérgicos e anticolinérgicos. Em geral, essa classe de medicamentos é mais eficaz no tratamento da bronquite crônica.

O uso crônico de medicamentos inalados é comum em crianças com doenças pulmonares crônicas. Corticosteroides inalados são medicamentos padrão para o tratamento de asma persistente e podem ser administrados por meio de um inalador pré-dosado, inalador de pó seco ou nebulizador. A Dornase α é usada como mucolítico na FC e em outros distúrbios da eliminação de secreções mucosas. A solução salina hipertônica é usada para induzir a produção de escarro e como medicação crônica para eliminação de secreções mucosas na FC. Antibióticos inalados podem ser usados aguda ou cronicamente em pacientes com doença pulmonar que os predispõe a infecções crônicas das vias respiratórias.

Janssens HM, Tiddens HA.; Aerosol therapy: The special needs of young children. Paediatr Respir Rev 2006;7 (Suppl 1) [PMID: 16798606].

Rubin BK, Fink JB: The delivery of inhaled medication to the young child. Pediatr Clin North Am 2003;50:717 [PMID: 12877243].

TERAPIAS DE REMOÇÃO DE SECREÇÃO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

A fisioterapia torácica com drenagem postural, tapotagem e manobras para expiração forçada têm sido amplamente usadas para melhorar a liberação de secreções das vias respiratórias superiores em crianças com FC, bronquiectasia e distúrbios neuromusculares. Técnicas para limpeza e desobstrução das vias respiratórias atualmente disponíveis incluem: fisioterapia torácica, drenagem autogênica, pressão expiratória positiva (*Flutter* ou Acapella), ventilação percussiva intrapulmonar ou compressão torácica de alta frequência. A decisão sobre qual a melhor técnica a ser usada deve basear-se na idade do paciente e em sua preferência após experimentar diversas abordagens. Dispositivos para tosse assistida (p. ex., insufladores-exsufladores mecânicos) auxiliam crianças com uma tosse inefetiva. Eles são úteis, por exemplo, para crianças com distúrbios neuromusculares, como distrofia muscular e atrofia muscular espinal. Broncodilatadores ou mucolíticos frequentemente são administrados antes ou durante o tratamento para limpeza das vias respiratórias. Corticosteroides inalados e antibióticos inalados devem ser administrados após o tratamento para limpeza das vias respiratórias, para que estas estejam livres de secreção, permitindo uma penetração máxima dos medicamentos nos pulmões. A limpeza das vias respiratórias não mostrou ser benéfica para pacientes com doenças respiratórias agudas, como pneumonia, bronquiolite e asma.

Bradley JM et al.: Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. Respir Med 2006;100:191 [PMID: 16412951].

De Boeck K et al.: Airway clearance techniques to treat acute respiratory disorders in previously healthy children: Where is the evidence? Eur J Pediatr 2008;167;607–612.

Marks JH: Airway clearance devices in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2007;8:17 [PMID: 17419974].

Kravitz RM: Airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics 2009;123: S231–S235.

PREVENÇÃO DE RISCOS AMBIENTAIS

Os pais e cuidadores devem ser orientados sobre riscos ambientais para o pulmão. A lista de riscos potenciais inclui pequenos objetos que podem ser aspirados, alergênios, que podem precipitar sintomas respiratórios em crianças atópicas, e fumaça de cigarro. Os efeitos nocivos do tabagismo no domicílio devem ser especialmente enfatizados. Crianças provenientes de famílias cujos pais e outras pessoas são fumantes apresentam crescimento pulmonar reduzido, assim como uma redução da função pulmonar em comparação com crianças oriundas de famílias não fumantes. A exposição de crianças à fumaça de cigarro também leva a um aumento da frequência de infecções do trato respiratório inferior e a uma incidência aumentada de sintomas respiratórios, incluindo sibilos recorrentes. Provedores de cuidados da saúde devem aumentar seus esforços para a educação de pacientes e suas famílias sobre os riscos do tabagismo.

Carlsen KH, Carlsen KC Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. Paediatr Respir Rev 2008 Mar;9(1): 11–19 [PMID: 18280975].

DiFranza JR et al.: Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. Pediatrics 2004;113:1007 [PMID: 15060193].

DISTÚRBIOS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS CONDUTORAS

As vias respiratórias condutoras (nariz, boca, faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos) direcionam o ar inspirado para as unidades de troca gasosa do pulmão; elas não participam da troca gasosa propriamente dita. Obstrução do fluxo aéreo nas vias respiratórias condutoras ocorre por (1) compressão externa (p. ex., anel vascular ou tumor), (2) anormalidades da estrutura aérea propriamente dita (p. ex., defeitos congênitos ou espessamento da parede da via respiratória decorrente de inflamação) ou (3) material situado no lúmen da via respiratória (p. ex., corpos estranhos ou muco).

Obstrução de via respiratória pode ser fixa (fluxo aéreo limitado, tanto na fase inspiratória como expiratória) ou variável (fluxo de ar mais limitado em uma fase da respiração do que na outra). Obstrução variável é comum em crianças, porque suas vias respiratórias são mais complacentes e suscetíveis à compressão dinâmica. Na obstrução extratorácica variável das vias respiratórias (p. ex., laringite), a limitação do fluxo aéreo é maior durante a inspiração, levando ao estridor inspiratório. Na obstrução intratorácica variável (p. ex., broncomalácia), a limitação é maior durante a expiração, produzindo sibilo expiratório. Assim, a determinação da fase respiratória na qual a obstrução é maior pode ser útil na localização do local de obstrução.

OBSTRUÇÃO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS EXTRATORÁCICAS

Pacientes com anormalidades das vias respiratórias extratorácicas podem se apresentar com roncos e outros sintomas de apneia obstrutiva, rouquidão, tosse metálica ou estridor. A evolução da doença pode ser aguda (p. ex., laringite infecciosa), recorrente (p. ex., crupe espasmódica), crônica (p. ex., estenose subglótica) ou progressiva (p. ex., papilomatose laríngea). Fatores de risco significativos incluem parto difícil, ligação do canal arterial e intubação. O exame deve determinar se existem sintomas obstrutivos em repouso ou durante agitação, se são posicionais ou se estão relacionados ao sono. A presença de agitação, "fome de ar", retrações graves, cianose, letargia ou coma deve alertar o médico para uma condição com potencial risco de vida que possa requerer uma intervenção imediata nas vias respiratórias. Exames diagnósticos úteis na avaliação da obstrução das vias respiratórias superiores incluem radiografias do tórax e radiografias laterais do pescoço, fluoroscopia de vias respiratórias e estudos com deglutição de bário. Em pacientes que apresentam sintomas de obstrução crônica grave, deve ser feito um eletrocardiograma para investigação de hipertrofia ventricular direita e hipertensão pulmonar. Pacientes com apneia obstrutiva do sono devem ser submetidos a uma polissonografia (medidas do movimento da parede torácica durante o sono, do fluxo aéreo nasal e bucal, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e derivações eletrencefalográficas especiais para o estágio de sono) com a finalidade de avaliar a necessidade de tonsilectomia e adenoidectomia, oxigênio ou pressão positiva contínua ou bifásica da via respiratória. Em crianças maiores, os testes de função pulmonar podem diferenciar entre uma obstrução fixa e variável do fluxo aéreo, identificando o local da obstrução variável. Quando exames não invasivos falham em estabelecer a causa, a laringoscopia direta e a broncoscopia permanecem sendo os procedimentos de escolha para o estabelecimento de um diagnóstico preciso. O tratamento deve ser direcionado para alívio da obstrução da via respiratória e correção da condição subjacente quando possível.

OBSTRUÇÃO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS INTRATORÁCICAS

A obstrução das vias respiratórias intratorácicas geralmente causa sibilos expiratórios. A anamnese deve incluir os itens a seguir:

1. Idade de início
2. Fatores precipitantes (p. ex., exercício, doenças respiratórias, alergênios ou engasgos ao comer)
3. Evolução — aguda (bronquiolite ou corpo estranho), crônica (traqueomalácia ou anel vascular), recorrente (asma) ou progressiva (FC ou bronquiolite obliterante)
4. Presença e natureza da tosse
5. Produção de escarro
6. Resposta prévia a broncodilatadores
7. Sintomas com alterações posturais (anéis vasculares)
8. Envolvimento de outros sistemas orgânicos (má absorção na FC)

O exame físico deve incluir mensurações do crescimento e sinais vitais. O examinador deve investigar a presença de cianose ou palidez, tórax em formato de barril, retrações e uso de músculos acessórios, baqueteamento digital. A ausculta deve definir o padrão e o ritmo da respiração, detectar a presença de estertores e sibilos e determinar se os achados são localizados ou generalizados.

Exames de rotina incluem radiografias simples do tórax, teste do suor e testes de função pulmonar em crianças maiores. Outros exames diagnósticos são indicados por história e achados de exame físico. O tratamento deve ser direcionado para a causa primária da obstrução, mas em geral inclui um teste com broncodilatadores.

DISTÚRBIOS CONGÊNITOS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS EXTRATORÁCICAS: ESTRIDOR E RESPIRAÇÃO RUIDOSA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Apresentação desde o nascimento ou nos primeiros meses de vida.
- Ruídos inspiratórios geralmente são de frequência aguda (tipo crupe), mas a natureza pode variar de acordo com o diagnóstico específico.
- Sintomas moderados a graves requerem visualização da via respiratória.

LARINGOMALÁCIA

A laringomalácia é um distúrbio congênito benigno no qual o arcabouço cartilaginoso para as estruturas supraglóticas se encontra subdesenvolvido. É a causa mais comum de estridor persistente em lactentes e geralmente é observado nas primeiras 6 semanas de vida. Foi observado que o estridor piora na posição supina, com aumento da atividade, com infecções respiratórias altas e durante a alimentação; porém, a apresentação clínica pode ser variável. Os pacientes podem apresentar uma leve dessaturação de oxigênio durante o sono. Refluxo gastresofágico também pode estar associado à laringomalácia e requer tratamento. A condição geralmente melhora com a idade, e a resolução ocorre até os 2 anos; porém, em alguns casos, os sintomas persistem durante anos. O diagnóstico é feito por meio de laringoscopia direta, que mostra o colapso inspiratório de uma epiglote em forma de ômega (com ou sem aritenoides longas e redundantes). Em pacientes com doença leve e apresentação típica (sem estridor em repouso ou retrações), esse procedimento pode ser desnecessário. Em geral, não é necessário tratamento. No entanto, em pacientes com sintomas graves de obstrução de vias respiratórias associadas a dificuldades de alimentação, crescimento insuficiente, apneia obstrutiva do sono, insuficiência respiratória ou dispneia grave, pode ser necessária uma epiglotoplastia cirúrgica.

Richter GT, Thompson DM. The surgical management of laryngomalacia. Otolaryngol Clin North Am 2008 Oct;41(5): 837–864 [PMID: 18775337].

Vicencui AG et al.: Laryngomalacia and tracheomalacia: Common dynamic airway lesions. Pediatr Rev 2006;27:e33 [PMID: 16581951].

Zoumalan R et al.: Etiology of stridor in infants. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007;116:329 [PMID: 17561760].

OUTROS PROBLEMAS CONGÊNITOS

Outras lesões congênitas raras da laringe (atresia laríngea, teia laríngea, laringocele e cistos de laringe, hemangioma subglótico e fenda laríngea) são melhor avaliadas por meio de laringoscopia direta. A atresia laríngea se apresenta imediatamente após o nascimento com desconforto respiratório grave e em geral é fatal. A teia laríngea, representando a fusão da porção anterior das pregas vocais verdadeiras, está associada a rouquidão, afonia e estridor. A correção cirúrgica pode ser necessária, dependendo do grau de obstrução da via respiratória.

Acredita-se que cistos congênitos e laringoceles tenham origem similar. Cistos são mais superficiais, e laringoceles se comunicam com o interior da laringe. Cistos geralmente contêm líquido, e laringoceles podem conter ar ou líquido. A obstrução da via respiratória geralmente é importante e requer cirurgia ou tratamento com *laser*.

Hemangiomas subglóticos são observados em lactentes com sinais de obstrução das vias respiratórias superiores e podem estar associados a lesões cutâneas similares (mas isso não ocorre sempre). Apesar de essas lesões tenderem a regredir espontaneamente, a obstrução da via respiratória pode requerer tratamento cirúrgico ou mesmo traqueostomia.

A fenda laríngea é uma condição muito rara resultante de insuficiência da fusão cricoide posterior. Pacientes com essa condição podem apresentar estridor, mas sempre apresentam aspiração grave, resultando em pneumonia recorrente ou crônica e crescimento insuficiente. Estudos radiológicos com deglutição de bário sempre são positivos para aspiração grave, mas o diagnóstico pode ser muito difícil, mesmo com laringoscopia direta. Pacientes frequentemente necessitam de traqueostomia e gastrostomia, pois as taxas de sucesso cirúrgico podem ser variáveis.

Ahmad SM, Soliman AM: Congenital anomalies of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 2007 Feb;40(1):177–191 [PMID: 17346567].

Vijayasekaran S et al.: Open excision of subglottic hemangiomas to avoid tracheostomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132: 159 [PMID: 16490873].

Watson GJ et al.: Acquired paediatric subglottic cysts: A series from Manchester. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:533 [PMID: 17239962].

DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS DA VIA RESPIRATÓRIA EXTRATORÁCICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Apresentação com sintomas agudos ou subagudos.
- Ruídos inspiratórios compatíveis com estridor. O caráter do som pode ser variável, dependendo do diagnóstico.
- Pode ocorrer uma condição com risco de morte, que requer avaliação cuidadosa do paciente.

SÍNDROME DO CRUPE

Crupe é um termo que descreve doenças inflamatórias agudas da laringe, incluindo crupe viral (laringotraqueobronquite), epiglotite (supraglotite) e traqueíte bacteriana. Essas são as principais entidades no diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem estridor agudo, embora o crupe espasmódico, o edema angioneurótico, o corpo estranho da laringe ou esôfago e o abscesso retropalatino sejam considerados.

1. Crupe viral

O crupe, ou a laringite viral, em geral afeta crianças pequenas no outono e nos primeiros meses de inverno, sendo causado mais frequentemente por sorotipos do vírus parainfluenza. Outros microrganismos que causam crupe incluem vírus respiratório sincicial (VRS), metapneumovírus humano, vírus *influenza*, vírus da rubéola, adenovírus e *Micoplasma pneumoniae*. Apesar de geralmente existir inflamação de toda a via respiratória, a formação de edema no espaço subglótico é responsável pelos sinais predominantes de obstrução das vias respiratórias superiores.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em geral, pródromos de sintomas do trato aéreo superior são seguidos por uma tosse ladrante ("tosse de cachorro") e estridor. Febre geralmente ausente ou de baixo grau; às vezes, a febre pode ser alta. Pacientes com doença leve podem apresentar estridor quando agitados. Com a piora da obstrução, o estridor ocorre em repouso e, em casos graves, pode estar acompanhado de retrações, dispneia e cianose. Ao exame, a presença de tosse e a ausência de salivação favorecem o diagnóstico de crupe viral sem epiglotite.

B. Exames de imagem

Radiografias laterais do pescoço em pacientes com apresentação clássica são desnecessárias, mas podem apoiar o diagnóstico caso o raio X mostre adelgamento subglótico sem as irregularidades observadas na traqueíte e uma epiglote normal.

Tratamento

O tratamento do crupe viral se baseia nos sintomas apresentados. Crupe leve, caracterizada por uma tosse ladrante e sem estridor em repouso, requer tratamento de suporte com hidratação oral e mínimo manuseio. Tratamento com umidificação do ambiente tem sido usado historicamente, mas estudos clínicos não demonstram sua eficácia. Por outro lado, pacientes com estridor em repouso requerem uma intervenção ativa. Oxigênio deve ser administrado a pacientes com dessaturação de oxigênio. Epinefrina racêmica nebulizada (solução a 2,25%; 0,05 mL/kg até um máximo de 1,5 mL diluídos em solução salina) é comumente usada, pois seu início de ação é rápido (entre 10-30 minutos). A epinefrina racêmica e o hidrocloreto de epinefrina são eficazes no alívio dos sintomas, reduzindo a necessidade de intubação.

Antes controvertidos, a eficácia dos glicocorticoides no crupe atualmente está firmemente estabelecida. Dexametasona a 0,6 mg/kg por via intramuscular em dose única melhora os sintomas, reduz a duração das internações hospitalares e a frequência das intubações, permitindo uma alta mais precoce do departamento de emergência. Dexametasona oral (0,15 mg/kg) parece ser igualmente eficaz. Budesonide inalado (2-4 mg) também melhora os sintomas e reduz a permanência hospitalar. O início de ação ocorre dentro de 2 h e este agente pode ser tão eficaz como a dexametasona; no entanto, a dexametasona continua sendo o esteroide de escolha com a melhor relação custo-benefício. Dexametasona também demonstrou ser mais eficaz do que a prednisolona em doses equivalentes.

Se os sintomas se resolverem em 3 h com glicocorticoides e epinefrina nebulizada, os pacientes podem receber alta com segurança sem que se tema por uma súbita recorrência de sintomas. No entanto, caso sejam necessários tratamentos recorrentes com epinefrina nebulizada ou se persistir o desconforto respiratório, o paciente necessita de internação para observação cuidadosa, cuidados de suporte e inalações, conforme for preciso. Em pacientes com insuficiência respiratória iminente, deve ser assegurada a potência da via respiratória. Pacientes internados com sintomas persistentes por mais de 3-4 dias, a despeito do tratamento, devem iniciar uma avaliação buscando por outra causa subjacente.

Pacientes com insuficiência respiratória iminente requerem uma via respiratória artificial. Intubação com um tubo endotraqueal de diâmetro um pouco menor que o normalmente usado é um procedimento razoavelmente seguro. A extubação deve ser feita em 2-3 dias para minimizar o risco de lesão laríngea. Se houver falha de extubação, deve ser feita uma traqueostomia.

Prognóstico

A maioria das crianças com crupe viral apresenta uma evolução sem intercorrências e melhora em alguns dias. Algumas evidências sugerem que os pacientes com uma história de crupe associada à dispneia podem apresentar uma hiperatividade da via respiratória. Nem sempre está claro se a hiperatividade estava presente antes do episódio de crupe ou se a infecção viral causando crupe alterou a função da via respiratória.

Bjornson CL et al.: Croup. Lancet 2008;371(9609):329–339[PMID: 18295000].

Dobrovoljac M et al.: 27 years of croup: An update highlighting the effectiveness of 0.15 mg/kg of dexamethasone. Emerg Med Australas 2009;21(4):309–314 [PMID: 19682017].

2. Epiglotite

Com a introdução da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae*, a incidência de epiglotite foi drasticamente reduzida, e a epiglotite, hoje, é rara em países que tenham programas de imunização. Se a doença ocorrer, é provável que esteja associada a *H. influenzae* em criança não imunizada ou seja decorrente de outro microrganismo, como uma *H. influenzae* não tipada, *Neisseria meningitides* ou *espécie de Streptococcus* em populações imunizadas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação clássica é o início agudo de febre alta, disfagia, salivação excessiva, voz abafada, retrações inspiratórias, cianose e estridor leve. Os pacientes frequentemente adotam a posição preferencial em tripé, com o tórax levemente flexionado para a frente, hiperextensão do pescoço e protusão da língua, a qual lhes fornece a melhor via respiratória possível nestas circunstâncias. Pode haver uma progressão, chegando a uma obstrução total de via respiratória, resultando em parada respiratória. O diagnóstico definitivo é feito pela inspeção direta da epiglote, procedimento que deve ser feito por um especialista com experiência em exames de via respiratória sob condições controladas (geralmente na sala de cirurgia). Os achados característicos são uma epiglote de cor vermelho-cereja e epiglote e aritenoides edemaciadas.

B. Exames de imagem

Do ponto de vista diagnóstico, radiografias laterais do pescoço podem ser úteis na demonstração de um clássico "sinal em polegar". Porém, a obtenção de radiografias pode retardar uma importante intervenção na via respiratória.

Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico de epiglotite, a intubação endotraqueal deve ser feita de imediato em crianças, mas não necessariamente em populações adultas. A maioria dos anestesistas prefere a anestesia geral (mas sem relaxantes musculares) para facilitar a intubação. Depois de estabelecida uma via respiratória, devem ser obtidas hemocultura e cultura da epiglote, e o paciente deve receber antibióticos intravenosos apropriados para cobrir espécies do *H. influenzae* e *Streptococcus* (ceftriaxona sódica ou uma cefalosporina equivalente). A extubação geralmente pode ser feita em 24-48 h, quando a inspeção direta mostra uma redução significativa do tamanho da epiglote. Antibióticos intravenosos devem continuar sendo administrados durante 2-3 dias, seguidos por antibióticos por via oral até completar um ciclo de 10 dias.

Prognóstico

O pronto reconhecimento e o tratamento apropriado geralmente resultam na rápida resolução do edema e inflamação. A recorrência é pouco comum.

Faden H: The dramatic change in the epidemiology of pediatric epiglottitis. Pediatr Emerg Care 2006;22:443 [PMID: 16801849].

3. Traqueíte bacteriana

Traqueíte bacteriana (crupe pseudomembranoso) é uma forma grave e com risco de morte da laringotraqueobronquite. Como o tratamento do crupe viral melhorou com o uso de dexametasona e a vacinação reduziu a incidência de epiglotite, a traqueíte é uma forma mais comum de urgência pediátrica das vias respiratórias, requerendo internação na unidade de tratamento intensivo infantil. Este diagnóstico deve ser considerado no diagnóstico diferencial quando um paciente se apresenta com grave obstrução das vias respiratórias superiores e febre. Frequentemente, o microrganismo isolado é o *Staphilococcus aureus*, mas microrganismos como *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* grupo A, espécies de *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* e outros têm sido relatados. A doença provavelmente representa a invasão localizada da bactéria na mucosa de pacientes com crupe viral primário, resultando em edema inflamatório, secreções purulentas e pseudomembranas. Apesar de culturas da secreção traqueal frequentemente serem positivas, hemoculturas quase sempre são negativas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O quadro clínico inicial é similar ao do crupe viral. Contudo, em vez da melhora gradual, os pacientes desenvolvem febre mais alta, toxicidade e obstrução progressiva ou intermitente grave da via respiratória superior que não responde ao tratamento padrão para o crupe. A incidência de parada respiratória súbita ou insuficiência respiratória progressiva é elevada; nesses casos, é necessária a intervenção nas vias respiratórias. Achados de choque tóxico e síndrome da distrição respiratória aguda também podem estar presentes. Recentemente, foram relatados subgrupos de pacientes com membranas traqueais e com uma apresentação clínica inicial menos grave. Não obstante, esses pacientes apresentam um risco de obstrução grave da via respiratória com risco de morte. Nesses pacientes, deve ser feito um tratamento medicamentoso agressivo e desbridamento.

B. Achados laboratoriais e de imagem

A contagem de leucócitos geralmente está elevada e com um desvio à esquerda. Culturas das secreções traqueais em geral mostram um dos microrganismos causais. Radiografias laterais do pescoço mostram uma epiglote normal e uma grave estenose subglótica e traqueal. Irregularidade do contorno da mucosa traqueal proximal pode ser frequentemente observada nas radiografias, gerando preocupação. Broncoscopia mostrando uma epiglote normal e a presença de grande quantidade de secreções traqueais purulentas e membranas confirmam o diagnóstico.

Tratamento

Pacientes com suspeita de traqueíte bacteriana requerem visualização direta da via respiratória em um ambiente controlado e desbridamento da via respiratória. A maioria dos pacientes será intubada em decorrência da alta incidência de parada respiratória e insuficiência respiratória progressiva. Os pacientes também necessitam desbridamento adicional, umidificação, aspiração frequente e monitoração intensiva para prevenir obstrução do tubo endotraqueal por secreções traqueais purulentas. Estão indicados antibióticos por via intravenosa para cobrir *S. aureus, H. influenzae* e outros microrganismos. Secreções espessas persistem por vários dias, resultando geralmente em períodos mais longos de intubação por traqueíte bacteriana do que por epiglotite ou crupe. A despeito da gravidade dessa doença, a taxa de mortalidade relatada é muito baixa quando reconhecida e tratada prontamente.

Hopkins A et al.: Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: The reemergence of bacterial tracheitis.Pediatrics 2006;118:1418 [PMID: 17015531].

Tebruegge M et al.: Bacterial tracheitis: A multi-centre perspective. Scand J Infect Dis 2009:1–10 [PMID: 19401934].

PARALISIA DE PREGAS VOCAIS

A paralisia uni ou bilateral de pregas vocais pode ser congênita, ou, mais comumente, resultar de lesão dos nervos laríngeos recorrentes. Fatores de risco para paralisia adquirida incluem intercorrências durante o parto (especialmente na apresentação de face), cirurgia de pescoço e tórax (p. ex., ligação ducal ou correção da fístula traqueoesofágica), traumatismos, massas mediastinais e doença do SNC (p. ex., malformação de Arnold-Chiari). Os pacientes frequentemente apresentam graus variáveis de rouquidão, aspiração ou estridor agudo. Paralisia unilateral da prega vocal ocorre mais frequentemente do lado esquerdo em decorrência do trajeto mais longo do nervo laríngeo recorrente esquerdo e sua proximidade com estruturas torácicas principais. Pacientes com paralisia unilateral em geral apresentam rouquidão, mas raramente estridor. Na paralisia bilateral das pregas vocais, quanto mais próximas da linha média se encontram as pregas vocais, maior a obstrução da via respiratória; quanto mais

lateral for o posicionamento das pregas, maior a tendência à aspiração e à apresentação de rouquidão ou afonia. Quando a função parcial se encontra preservada (paresia), os músculos adutores tendem a trabalhar melhor do que os abdutores, resultando em um estridor inspiratório agudo e voz normal.

A traqueostomia raramente é indicada na paralisia unilateral, sendo, com frequência, necessária para a paralisia bilateral. Clinicamente, a paralisia pode ser avaliada pela visualização direta da função da prega vocal com laringoscópio ou, de modo mais invasivo, pelo registro da atividade elétrica muscular (eletromiografia). Registros eletromiográficos podem diferenciar a paralisia das pregas vocais do deslocamento aritenoide, o que tem valor prognóstico. A recuperação está relacionada à gravidade da lesão nervosa e do potencial de cura.

Chen EY et al.: Bilateral vocal cord paralysis in children.Otolaryngol Clin North Am 2008;41(5):889–901 [PMID: 18775340].
Ysunza A et al.: The role of laryngeal electromyography in the diagnosis of vocal fold immobility in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:949 [PMID: 17418427].

ESTENOSE SUBGLÓTICA

A estenose subglótica pode ser congênita ou, mais comumente, resultar de intubação endotraqueal. Recém-nascidos e lactentes são particularmente vulneráveis à lesão subglótica decorrente de intubação. A subglote é a parte mais estreita da via respiratória de um lactente, e a cartilagem cricoide que sustenta a subglote é a única cartilagem que envolve completamente a via respiratória. A apresentação clínica pode variar de totalmente assintomática até o quadro característico de uma obstrução grave da via respiratória superior. Pacientes com sinais de estridor e que apresentam falha de extubação em múltiplas tentativas provavelmente apresentam estenose subglótica. Também se deve suspeitar de estenose subglótica em crianças com episódios múltiplos, prolongados ou graves de crupe. O diagnóstico é feito por meio de visualização direta do espaço subglótico com broncoscopia e manobras para visualização do tamanho da via respiratória. A traqueostomia, com frequência, é necessária quando a via respiratória se encontra gravemente comprometida. A Intervenção cirúrgica é necessária para corrigir a estenose. Dependendo do tipo de estenose, pode-se tentar executar uma separação cricoide na qual a cartilagem cricoide é aberta cirurgicamente (o procedimento tem melhor resultado em lesões adquiridas em comparação com lesões congênitas). Reconstrução laringotraqueal, na qual é usado um implante de cartilagem de outro lugar (p. ex., costela) para expandir a via respiratória, tornou-se o procedimento padrão para estenose subglótica sistemática em crianças.

Khariwala SS et al.: Laryngotracheal consequences of pediatric cardiac surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:336 [PMID: 15837903].
Schroeder JW et al.: Congenital laryngeal stenosis. Otolaryngol Clin North Am 2008;41(5):865–875, viii [PMID: 18775338].

PAPILOMATOSE LARÍNGEA

Papilomas da laringe são excrecências verrucosas benignas de difícil tratamento e representam a neoplasia laríngea mais comum em crianças. O papilomavírus humano 6, 11 e 16 faz parte dos agentes causais. Uma porcentagem substancial de mães de pacientes com papilomas laríngeos tem uma história de condilomas genitais no momento do parto, de modo que o vírus pode ser adquirido durante a passagem através de um canal do parto infectado.

A idade de início geralmente se situa entre 2-4 anos, mas a papilomatose respiratória recorrente de início na adolescência também tem sido bastante documentada. Uma idade de início mais precoce pode ser o indício de um pior prognóstico. Os pacientes geralmente desenvolvem rouquidão, alterações da voz, tosse semelhante à tosse do crupe ou estridor que pode levar a uma obstrução da via respiratória com risco de morte. O diagnóstico é feito por meio de laringoscopia direta. No momento do diagnóstico, a laringe está envolvida em mais de 95% dos pacientes, muitos dos quais têm somente um envolvimento unilateral.

A estratégia mais eficaz é a prevenção por meio de uma vacina contra o papilomavírus humano, recentemente desenvolvida. No entanto, depois de instalada a doença, o tratamento é dirigido para o alívio da obstrução da via respiratória, geralmente por meio de remoção cirúrgica das lesões. A traqueostomia é necessária quando ocorre obstrução ou parada respiratória com risco de morte. Vários procedimentos cirúrgicos (*laser*, pinças, cureta ou criocirurgia) foram usados para remover papilomas, mas a recorrência da lesão é comum, e reoperações frequentes podem ser necessárias. Às vezes, as lesões podem disseminar-se inferiormente em direção à traqueia e aos brônquios, tornando a remoção cirúrgica mais difícil. O uso de tratamento com interferona permanece controverso. Felizmente, podem ocorrer remissões espontâneas, em geral na puberdade. Isso faz com que a meta do tratamento seja a manutenção de uma via respiratória adequada até que ocorra a remissão.

Gallagher TQ et al.: Recurrent respiratory papillomatosis: Update 2008.Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16(6):536–542 [PMID: 19005325].
Zacharisen MC et al.: Recurrent respiratory papillomatosis in children: Masquerader of common respiratory diseases. Pediatrics 2006; 118:1925 [PMID: 17079563].

DISTÚRBIOS CONGÊNITOS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS INTRATORÁCICAS

MALÁCIA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sibilo monofônico crônico com ou sem tosse ladrante.
- Sintomas respiratórios que não respondem a broncodilatadores.

Considerações gerais

Traqueomalácia ou broncomalácia existe quando a estrutura de sustentação da via respiratória é inadequada para manter a via respiratória permeável. Como a cartilagem das vias respiratórias do

lactente normalmente é menos rígida, todos os lactentes podem apresentar algum grau de colabamento dinâmico da via respiratória central quando a pressão fora da via respiratória excede a pressão intraluminar. Na traqueomalácia congênita e adquirida, o colabamento dinâmico leva à obstrução das vias respiratórias. A malácia congênita pode ser isolada ou estar associada a anormalidades do desenvolvimento, como fístula traqueoesofágica, anel vascular ou anomalias cardíacas causando compressão extrínseca da via respiratória durante o desenvolvimento. A traqueomalácia congênita também pode estar associada a várias síndromes. A traqueomalácia congênita pode ser localizada em determinadas porções da traqueia, mas também pode envolver toda a traqueia, assim como o restante das vias respiratórias condutoras. Em casos graves, a cartilagem na área envolvida pode estar ausente ou subdesenvolvida. A traqueomalácia congênita pode estar associada a ventilação artificial a longo prazo de recém-nascidos prematuros, resultando em lesão traqueal crônica, fístula traqueoesofágica, traqueobronquite grave e compressão de vias respiratórias em decorrência de anomalias de grandes vasos e miocardiopatia congênita, tumores, abscesso ou infecção e cistos.

Achados clínicos

Sibilos rudes, tosse, estridor, doença recorrente, sibilos recorrentes que não respondem a broncodilatadores ou alterações radiográficas são alterações comumente encontradas. Classicamente, os sintomas se instalam de modo insidioso durante os primeiros meses de vida e podem aumentar com agitação, excitação ou infecções de vias respiratórias superiores. O diagnóstico pode ser feito por meio de fluoroscopia ou broncoscopia. Estudos de deglutição com bário podem estar indicados para eliminar condições coexistentes.

Tratamento

Para a condição isolada, geralmente está indicado o tratamento conservador, que melhora com o decorrer do tempo e o crescimento. Lesões coexistentes, como fístulas traqueoesofágicas e anéis vasculares, requerem correção primária. Em casos graves de traqueomalácia, pode ser necessária uma intubação ou traqueostomia. De qualquer modo, isso isoladamente em geral não basta, pois o colabamento da via respiratória continua existindo abaixo da extremidade da via respiratória artificial. Ventilação com pressão positiva pode ser necessária para manter patente a via respiratória em colabamento. Abordagens cirúrgicas do problema (traqueopexia ou aortopexia) podem ser consideradas como alternativas antes de ou como tentativa de desmame do suporte ventilatório.

Carden KA et al.: Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: An in-depth review. Chest 2005;127:984 [PMID: 15764786].

Masters IB, Chang AB: Interventions for primary (intrinsic) tracheomalacia in children. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4): CD005304 [PMID: 16235399].

ANÉIS E ALÇAS VASCULARES

Considerações gerais

A anomalia vascular que mais frequentemente comprime a traqueia ou o esôfago é o anel vascular. Um anel vascular pode ser formado por um arco aórtico duplo, um arco aórtico à direita com um ligamento arterioso esquerdo ou um canal arterial persistente. A alça pulmonar se forma quando a artéria pulmonar esquerda se ramifica a partir da artéria pulmonar direita. Outras anomalias vasculares incluem uma artéria inominada anômala, uma artéria carótida esquerda e uma artéria subclávia direita aberrante. Todas, exceto a artéria subclávia direita, podem causar compressão traqueal e, nos lactentes, se apresentam com sintomas de obstrução crônica das vias respiratórias (estridor, sibilos rudes e tosse tipo crupe).

Achados laboratoriais e exames de imagem

Os sintomas frequentemente pioram na posição supina. O comprometimento respiratório é mais grave na presença de duplicação do arco córnico e pode levar à apneia, à parada respiratória e até mesmo ao óbito. A compressão esofágica, presente em todos os tipos de anel vascular, exceto na artéria inominada anômala ou na artéria carótida, pode resultar em dificuldades de alimentação, incluindo disfagia e vômito. Exames contrastados com bário mostrando compressão esofágica são a base do diagnóstico. Radiografias torácicas e ecocardiogramas podem não apresentar anormalidades. A anatomia pode ser ainda definida por meio de angiografia, TC de tórax com contraste, RM ou angiografia por ressonância magnética, ou broncoscopia.

Tratamento

Pacientes com sintomas significativos necessitam de correção cirúrgica, especialmente aqueles com duplo arco aórtico. Os pacientes em geral melhoram depois da correção, mas podem apresentar sintomas leves persistentes de obstrução da via respiratória em decorrência de traqueomalácia associada.

Humphrey C et al.: Decade of experience with vascular rings at a single institution. Pediatrics 2006;117:e903 [PMID: 16585275].

Turner A et al.: Vascular rings—presentation, investigation and outcome. Eur J Pediar 2005;164:266 [PMID: 15666159].

CISTOS BRONCOGÊNICOS

Considerações gerais

Cistos broncogênicos geralmente ocorrem no mediastino médio (ver seção posterior em Massas Mediastinais), próximo à carina e adjacentes ao brônquio principal, mas podem ser encontrados em qualquer local do pulmão. Seu tamanho varia entre 2 e 10 cm. As paredes do cisto são finas e podem conter pus, muco ou sangue. Cistos se desenvolvem a partir de brotamentos do tubo digestório primitivo. Podem ser observados junto com outras malformações pulmonares congênitas, como sequestração pulmonar ou enfisema lobar.

Achados clínicos

Cistos broncogênicos podem se apresentar agudamente com desconforto respiratório na primeira infância decorrente de compressão das vias respiratórias ou com sintomas de infecção.

Outros pacientes apresentam sintomas crônicos, como sibilos crônicos, tosse, taquipneia intermitente, pneumonia recorrente ou estridor recorrente, dependendo da localização e do tamanho dos cistos e do grau da compressão das vias respiratórias.

Outros pacientes permanecem assintomáticos até a idade adulta. De qualquer forma, todos os cistos assintomáticos eventualmente passarão a ser sintomáticos, sendo a dor torácica a queixa de apresentação mais comum. O exame físico muitas vezes é normal. Achados positivos do exame podem incluir desvio traqueal a partir da linha média e redução do murmúrio vesicular. A percussão sobre os lobos envolvidos pode ser altamente ressonante em decorrência do alçaponamento de ar.

A escolha dos estudos diagnósticos para cistos broncogênicos é controversa. Radiografias de tórax podem demonstrar alçaponamento de ar e hiperinsuflação dos lobos afetados ou demonstrar uma lesão esférica com ou sem nível hidroaéreo. Porém, lesões pequenas podem passar despercebidas nas radiografias de tórax. A TC é o exame de imagem de escolha e pode diferenciar entre massas mediastinais sólidas e císticas, definindo a relação do cisto com a via respiratória e o resto do pulmão. Um deglutograma contrastado com bário pode determinar se a lesão se comunica com o trato gastrintestinal. RM e ultrassom são outras modalidades de exame por imagem usadas.

Tratamento

O tratamento consiste na ressecção cirúrgica. No pós-operatório, é necessária fisioterapia pulmonar vigorosa para prevenir complicações (atelectasias ou infecção do pulmão distal ao local de ressecção do cisto).

Eber E: Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: Early surgery, late surgery, or no surgery? Semin Respir Crit Care Med 2007; 28(3) 355–366.

McAdams HP et al.: Bronchogenic cyst: Imaging features with clinical and histopathologic correlation. Radiology 2000;217:441 [PMID: 11058643].

DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS DAS VIAS RESPIRATÓRIAS INTRATORÁCICAS

ASPIRAÇÃO DE CORPOS ESTRANHOS

O momento da aspiração de um corpo estranho para dentro do trato respiratório raramente é observado. O início do quadro clínico em geral é abrupto, com uma história da criança com alimentos na boca ou brincando com sementes, pequenas moedas ou brinquedos. No momento da ingestão, os sintomas geralmente são abruptos e incluem tosse, engasgamento ou sibilos.

O corpo estranho pode se alojar em qualquer lugar do trato respiratório. Frequentemente se encontra aprisionado na via respiratória supraglótica, provocando reflexos de proteção que resultam em laringospasmo. Pequenos objetos, como moedas, podem passar através da glote e obstruir a traqueia. Finalmente, corpos estranhos que se alojam no esôfago podem comprimir a via respiratória e causar disfagia e desconforto respiratório.

Os objetos mais comumente observados na aspiração de corpos estranhos incluem amendoim, salsicha de cachorro quente, pipoca, pequenas moedas, balas duras e pequenos brinquedos. Crianças com idades entre 6 meses e 4 anos apresentam o maior risco e, a cada ano, muitos óbitos são causados por aspiração de corpos estranhos e obstrução de via respiratória.

1.Corpos estranhos no trato respiratório superior

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse ou sofrimento respiratório de início súbito.
- Dificuldade de vocalização.

Achados clínicos

O diagnóstico é estabelecido pela instalação aguda de engasgo com *incapacidade* de vocalização ou tosse e cianose com sofrimento acentuado (obstrução completa) ou com salivação excessiva, estridor e incapacidade de vocalização preservada (obstrução parcial).

Corpos estranhos que se alojam no esôfago podem comprimir as vias respiratórias, causando desconforto respiratório. Mais comumente, o corpo estranho se aloja na via respiratória supraglótica, desencadeando reflexos de proteção que resultam em laringospasmo. O início geralmente é abrupto, com uma história da criança estar correndo com alimentos na boca ou brincando com sementes, pequenas moedas, brinquedos, ou objetos semelhantes. Residências e creches nos quais um irmão mais velho ou uma criança alimenta outra com alimentos não apropriados à idade (p. ex., amendoins, balas duras ou pedaços de cenoura) são típicos. Sem tratamento, pode se instalar cianose progressiva, perda da consciência, convulsões, bradicardia e parada cardiopulmonar.

Tratamento

O tratamento de emergência da obstrução de via respiratória superior em decorrência de aspiração de corpo estranho é um tanto quanto controverso. Na presença de uma obstrução *completa*, deve-se intervir imediatamente. Na presença de uma obstrução *parcial,* devemos permitir que o indivíduo use sua própria tosse para remover o corpo estranho. Se, após um curto período de observação, a obstrução aumentar ou a via respiratória se tornar completamente obstruída, será necessário fazer uma intervenção aguda. A American Society of Pediatrics e a American Heart Association distinguem entre crianças com menos de 1 ano e aquelas com mais de 1 ano de idade. Um lactente pequeno com menos de 1 ano deve ser colocado com a face para baixo sobre o braço do socorrista, com a cabeça posicionada mais abaixo do tronco. Cinco golpes controlados no dorso são executados rapidamente entre as escápulas do lactente; se a obstrução persistir, o lactente deve voltar à posição original, sendo realizadas cinco compressões rápidas do tórax (similares à ressuscitação cardiopulmonar). Esta sequência é repetida até que a obstrução se resolva. Em uma criança com mais de 1 ano de idade, podem ser realizadas cinco vezes a manobra de compressão abdominal

com tração superior (manobra de Heimlich), tomando-se muito cuidado em crianças pequenas devido a possíveis lesões de órgãos intra-abdominais.

Manobras de inserção de dedos na garganta da criança, realizadas às cegas, devem ser evitadas em lactentes ou crianças, pois podem empurrar o corpo estranho mais para dentro da via respiratória, causando piora da obstrução.

A via respiratória pode ser aberta com tração à mandíbula e, se for possível visualizar diretamente o corpo estranho, este deve ser cuidadosamente removido com os dedos ou com instrumentos (pinça de Magill). Pacientes com apneia persistente e incapazes de realizar uma ventilação adequada necessitam de intubação de urgência, traqueotomia ou cricotireotomia com agulha, dependendo do contexto e do treinamento do socorrista.

Ralston M et al. (editors): Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. American Heart Association and American Academy of Pediatrics, 2006.

2. Corpos estranhos no trato respiratório inferior

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse de início súbito, sibilos ou desconforto respiratório.
- Achados físicos com murmúrio vesicular assimetricamente diminuído ou sibilos localizados.
- Achados radiográficos assimétricos, especialmente no filme em expiração forçada.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Sinais e sintomas respiratórios variam, dependendo do local da obstrução e da duração do episódio agudo subsequente. Por exemplo, uma obstrução importante ou central da via respiratória pode causar desconforto acentuado. A tosse aguda ou os sibilos causados por um corpo estranho no trato respiratório inferior podem diminuir com o passar do tempo, para recorrer mais tarde como tosse crônica ou sibilos persistentes, sibilos monofônicos, ruídos respiratórios assimétricos ao exame torácico ou pneumonia recorrente em uma localização. Deve-se suspeitar de aspiração de corpo estranho em pacientes com tosse crônica, sibilos persistentes ou pneumonia recorrente. Corpos estranhos de longa duração podem levar à bronquiectasia ou ao abscesso pulmonar. A ausculta de ruídos respiratórios assimétricos ou sibilos localizados também sugerem a presença de um corpo estranho.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Na suspeita de aspiração de corpo estranho devem ser obtidas radiografias torácicas durante a inspiração e a expiração forçada (por meio de compressão manual do abdome durante a expiração). A radiografia de tórax pode ser normal em até 25% dos casos. Se for anormal, a incidência inspiratória inicial pode mostrar áreas localizadas de hiperinsuflação decorrentes do efeito de valva causado pelo corpo estranho, levando a um alçaponamento distal ou aerosão dentro de uma área de atelectasia. Um exame expiratório forçado positivo mostra um desvio mediastinal em direção oposta ao lado afetado. Se a obstrução de via respiratória for completa, atelectasia e perda de volume a ela relacionada serão os principais achados radiológicos. Incidências em decúbito lateral podem ser úteis se a criança for muito pequena para cooperar. A fluoroscopia torácica é uma abordagem alternativa para detectar alçaponamento de ar e desvio mediastinal.

Tratamento

Quando existe forte suspeita de presença de corpo estranho, uma radiografia torácica normal não descarta a possibilidade de um corpo estranho na via respiratória. Uma broncoscopia está indicada se a suspeita clínica persistir, com base em dois de três achados — história de possível aspiração, exame pulmonar focal anormal ou uma radiografia torácica anormal. Recomenda-se uma broncoscopia rígida sob anestesia geral. A broncoscopia flexível pode ser útil para avaliações posteriores (depois da remoção do corpo estranho).

Crianças com suspeita de aspiração aguda de corpo estranho devem ser internadas no hospital para avaliação e tratamento. A drenagem torácica postural deixou de ser recomendada, pois o corpo estranho pode se desalojar e obstruir uma via respiratória central mais importante. A execução de uma broncoscopia não deve ser retardada em crianças com desconforto respiratório, mas ser realizada assim que o diagnóstico for feito — mesmo em crianças com sintomas mais crônicos. Após a remoção do corpo estranho, recomenda-se tratamento com nebulização de β-adrenérgicos seguida de fisioterapia torácica para ajudar na expectoração do muco relacionado ou para o tratamento do broncospasmo. A falha na identificação de um corpo estranho no trato respiratório inferior pode resultar em bronquiectasia ou abscesso pulmonar. Este risco justifica uma abordagem agressiva na suspeita de inalação de corpos estranhos.

Chiu CY et al.: Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children. Pediatr Emerg Care 2005;21:161 [PMID: 15744193].

Cohen S, Avital A, Godfrey S, Gross M, Kerem E, Springer C. Suspected foreign body inhalation in children:What are the indications for bronchoscopy? J Pediatr 2009 Aug;155(2):276–280. Epub 2009 May 15 [PMID: 19446848].

Girardi B et al.: Two new radiographic findings to improve the diagnosis of bronchial foreign body aspiration in children. Pediatr Pulmonol 2004;38:261.

DISTÚRBIOS DA ELIMINAÇÃO DE SECREÇÕES PELO SISTEMA MUCOCILIAR

A eliminação de secreções pelo sistema mucociliar (ou "depuração" mucociliar) é o mecanismo de defesa primário do pulmão. Partículas inaladas, incluindo patógenos microbianos, são envolvidas pelo muco na superfície da via respiratória e, então, eliminadas pela ação coordenada dos cílios. O volume e a composição do líquido superficial da via respiratória influenciam a eficácia da função ciliar e a eliminação do muco. As duas principais doenças

genéticas que afetam o sistema mucociliar envolvem distúrbios do transporte de íons (fibrose cística, FC) e distúrbios da função ciliar (discinesia ciliar primária, DCP).

FIBROSE CÍSTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fezes gordurosas e fétidas; crescimento insuficiente.
- Infecções respiratórias recorrentes.
- Baqueteamento digital.
- Bronquiectasias na radiografia de tórax.
- Cloreto no suor > 60 mmol/L.

Considerações gerais

A fibrose cística (FC) — uma doença autossômica recessiva — resulta em uma síndrome de infecções crônicas pulmonares e dos seios paranasais, má absorção e anormalidades nutricionais. É uma das doenças genéticas mais letais nos EUA, com uma incidência de aproximadamente 1:3.000 entre os brancos. Apesar de esta anormalidade ocorrer nos sistemas hepático, gastrintestinal e no sistema reprodutor masculino, a doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade. A maioria dos indivíduos com FC desenvolve doença pulmonar obstrutiva associada a infecção crônica que leva a uma perda progressiva da função pulmonar.

A causa da FC é um defeito em um gene isolado no cromossomo 7, que codifica um canal epitelial de cloreto denominado proteína reguladora da condutância transmembrana na FC (em inglês, CFTR). Mutações no gene levam a defeitos ou deficiências de CFTR, causando problemas na movimentação de sais e água através de membranas celulares, resultando em secreções anormalmente espessas em vários sistemas orgânicos e alterando criticamente as defesas hospedeiras no pulmão.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Aproximadamente 15% dos recém-nascidos com FC apresentam íleo meconial ao nascimento, obstrução intestinal grave resultante de impactação de mecônio espesso no íleo terminal. O íleo meconial é praticamente diagnóstico de FC, e o lactente deve ser tratado como portador presumível de FC até que possa ser obtido um teste do suor ou genotipagem.

Uma apresentação comum de FC na primeira infância e além é o crescimento insuficiente. Essas crianças não ganham peso a despeito de apresentarem bom apetite e, tipicamente, apresentam fezes oleosas, volumosas e de odor fétido. Esses sintomas são o resultado de uma insuficiência pancreática exócrina grave, a insuficiência do pâncreas em produzir enzimas pancreáticas digestivas suficientes para permitir degradação e absorção de gorduras e proteínas. A insuficiência hepática ocorre em mais de 85% das pessoas com FC. (O Capítulo 21 descreve manifestações gastrintestinais e hepatobiliares da FC; ver também Quadro 21-9). Lactentes com FC não diagnosticada também podem apresentar hipoproteinemia com ou sem edema, anemia e deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K, decorrente da esteatorreia continua.

As manifestações clínicas respiratórias incluem tosse produtiva, sibilos, bronquite crônica e pneumonias recorrentes, doença obstrutiva progressiva das vias respiratórias, intolerância ao exercício, dispneia e hemoptise. Infecção bacteriana crônica de vias respiratórias, incluindo *S. aureus* e *H. influenzae*, frequentemente se instala nos primeiros meses de vida, mesmo em lactentes assintomáticos. Posteriormente, a *Pseudomonas aeruginosa* passa a ser o patógeno predominante. A aquisição de *Pseudomonas* mucoide característica está associada a um declínio mais rápido da função pulmonar. A infecção crônica leva à obstrução do fluxo aéreo e à destruição progressiva das vias respiratórias e do pulmão, resultando em bronquiectasias.

Uma alteração aguda nos sinais e sintomas respiratórios a partir da linha base do indivíduo é genericamente denominada exacerbação pulmonar. Clinicamente, uma exacerbação se manifesta por aumento da tosse e produção de escarro, redução da tolerância ao exercício, mal-estar e anorexia. Esses sintomas geralmente estão associados à redução das medidas da função pulmonar, novos achados radiográficos, ou ambos. O tratamento das exacerbações pulmonares geralmente consiste em antibióticos e aumento das medidas para a limpeza da via respiratória.

A FC também deve ser considerada em lactentes e crianças que se apresentam com desidratação grave e alcalose hipoclorêmica. Outros achados que devem levar a uma investigação diagnóstica para FC incluem bronquiectasias inexplicáveis, prolapso retal, pólipos nasais, sinusite crônica, além de pancreatite e cirrose inexplicadas.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

O diagnóstico de FC é estabelecido por concentrações de cloreto do suor acima de 60 mmol/L na presença de uma ou mais características clínicas típicas (doença sinopulmonar crônica, insuficiência pancreática, síndromes de expoliação salina) ou por meio de uma história familiar apropriada (irmãos ou primos de primeiro grau portadores de FC). Testes do suor devem ser realizados em um laboratório acreditado pela CF Foundation.* Um diagnóstico também pode ser confirmado por genotipagem que revele as duas mutações causadoras de doença. Hoje, todos os Estados e muitos outros países realizam a triagem do recém-nascido para FC no sangue, por meio da medida da tripsina imunoreativa (IRT), uma enzima pancreática. A triagem pode ser feita com ou sem exame correspondente do DNA. A maioria dos lactentes com FC apresenta níveis elevados de IRT no período neonatal, apesar de resultados falso-negativos serem possíveis. Em recém-nascidos com exame neonatal positivo, o diagnóstico de FC deve ser confirmado por teste do suor, análise das mutações ou por ambos. (http://ccf.org/AboutCF/Testing/NewbornScreening/)**

---

* N. de R.T. No Brasil,os laboratórios que realizam o teste são regulamentados pela ANVISA.

** N. de R.T. No Brasil, o teste do pezinho deve incluir a triagem da Fibrose Cística de acordo com portaria do Ministério da Saúde. Embora, esse teste não tenha sido implementado na rotina de triagem de todos os Estados (fase III), é realizado na rede particular. Ver portaria CM/SM nº 22 de 6 de junho de 2001 em http://portal.saude.gov.br.

Tratamento

Recomenda-se que indivíduos com FC sejam acompanhados em um centro de atendimento para FC, acreditado pela CF Foundation (http://www.cf.org).

O principal no tratamento gastrintestinal é a suplementação da enzima pancreática, combinada com uma dieta rica em calorias e proteína e com alto teor de gordura. Pessoas com FC necessitam ingerir cápsulas de enzimas pancreáticas imediatamente antes de refeições e lanches. Também devem tomar diariamente complexos multivitamínicos contendo vitaminas A, D, E e K. Suplementos calóricos com frequência são adicionados à dieta do paciente para otimizar o crescimento. Uma suplementação diária de sal também é recomendada para prevenir hiponatremia, especialmente em climas quentes.

O tratamento de limpeza das vias respiratórias e o uso intensivo de antibióticos são os fundamentos do tratamento da doença pulmonar na FC. O tratamento antibiótico parece ser uma das razões primárias pelo aumento da expectativa de vida de pessoas com FC. Há atualmente quatro medicamentos baseados em evidências usados rotineiramente em muitas pessoas portadoras de FC: agente mucolítico inalado, DNAse recombinante humana (Pulmozyme), solução salina hipertônica inalada e, para aqueles com infecção crônica por *Pseudomonas*, tobramicina inalada (TOBI), além de azitromicina oral de uso crônico para aqueles com infecção crônica por *Pseudomonas*. Esses tratamentos demonstraram manter a função pulmonar, reduzindo a necessidade de internação e de uso de antibióticos intravenosos. Broncodilatadores e tratamentos antiinflamatórios também são frequentemente usados.

Prognóstico

Há algumas décadas, a FC era fatal na infância precoce. Hoje em dia, a expectativa média de vida está ao redor dos 35 anos. A taxa de progressão da doença pulmonar geralmente determina a sobrevida. Transplantes pulmonares têm sido feitos em pacientes com doença pulmonar em estágio final. Além disso, novos tratamentos, incluindo estudos de tratamento genético e agentes que modulam a função da proteína CFTR, estão sendo desenvolvidos com base na melhor compreensão dessa doença a nível celular e molecular.

Amin R et al.: Cystic fibrosis: A review of pulmonary and nutritional therapies. Adv Pediatr 2008;55:99–121.

Farrell PM et al.: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008;153:S4–S14.

Strausbaugh SD, Davis PB: Cystic fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. Clin Chest Med 2007;28:279 [PMID: 17467547].

DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Bronquite crônica, sinusite e otite.
- *Situs inversus* em aproximadamente 50% dos casos.
- Desconforto respiratório inexplicável no período neonatal.
- Defeito ultraestrutural dos cílios, demonstrado por meio de microscopia eletrônica.

Considerações gerais

A DCP — também conhecida como síndrome do cílio imóvel ou síndrome de Kartagener — é uma doença genética humana, associada a estrutura e função ciliar anormais. Ocorrendo em aproximadamente 1 em 15.000 nascidos, a DCP é uma doença hereditária que causa distúrbios na eliminação de bactérias do pulmão, seios paranasais e orelha média. Metade dos pacientes com PCD apresenta inversão de seus órgãos internos (anormalidades do *situs*), e os homens geralmente são inférteis.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Crianças com DCP apresentam várias características clínicas, incluindo tosse produtiva crônica, sibilos, congestão nasal e rinorreia, sinusite crônica, bronquite e pneumonias. A otite média crônica recorrente é um problema sério, e a perda auditiva é comum. No período pré-natal, obtém-se frequentemente uma história de desconforto respiratório neonatal transitório e atelectasias inexplicadas. Cerca de 50% dos pacientes portadores de DCP apresentam *situs inversus totalis* ou outras anomalias da rotação de órgãos, sugerindo um papel para cílios embrionários na rotação dos órgãos internos. O diagnóstico de DCP também deve ser considerado em qualquer paciente com bronquiectasias inexplicadas ou em homens com problemas de infertilidade.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Atualmente, o diagnóstico de DCP requer um fenótipo clínico compatível e a identificação de defeitos ultraestruturais e/ou funcionais dos cílios. O exame da ultraestrutura ciliar por meio de microscópio de transmissão de elétrons permanece sendo o teste fundamental para DCP. Amostras dos cílios podem ser obtidas das vias respiratórias superiores (narinas) ou das vias respiratórias inferiores (traqueia). Sêmen coletado de pacientes mais velhos do sexo masculino também pode ser obtido para análise da cauda dos espermatozoides, que têm a mesma ultraestrutura que os cílios. Para a produção de micrografias ciliares por transmissão de elétrons de alta qualidade, é necessário conhecimento especializado considerável, assim como para distinguir entre defeitos primários (genéticos) e secundários (adquiridos). A avaliação funcional dos cílios consiste em avaliação macroscópica da atividade de limpeza mucociliar nasal (o teste da sacarina) ou medidas da limpeza mucociliar dos pulmões usando técnicas de radioisótopos. As atuais limitações no diagnóstico da DCP constituem-se em forte motivação para a pesquisa das mutações genéticas que causam a doença, o que permitirá um grande avanço na identificação e no diagnóstico da DCP por meio de testes genéticos. Apesar de avaliações estruturais e funcionais dos cílios terem sido o padrão-ouro no diagnóstico de DCP, o óxido nítrico nasal tem o potencial para se tornar um teste diagnóstico complementar útil para DCP. Estudos recentes demonstraram

níveis extremamente baixos de óxido nítrico nasal em pessoas portadoras de DCP, sugerindo que o óxido nítrico nasal pode ser usado como um teste de triagem para DCP.

Tratamento

Até o momento, não existem tratamentos específicos disponíveis para corrigir a disfunção ciliar na DCP. O tratamento não se baseia em evidências, e as recomendações são amplamente extrapoladas da FC e de outras doenças pulmonares supurativas. A abordagem respiratória inclui monitoração pulmonar de rotina (testes de função pulmonar, culturas respiratórias, exames de imagem torácicos), limpeza de vias respiratórias por meio de combinações de fisioterapia e atividade física e tratamento agressivo das infecções de vias respiratórias inferiores e superiores.

Prognóstico

A progressão da doença pulmonar na DCP é muito variável e, para a maioria dos indivíduos afetados, é menos grave que na FC. No entanto, é importante lembrar que indivíduos portadores de DCP apresentam um risco para doença pulmonar crônica com bronquiectasias. Com monitoramento e tratamento intensivo durante os períodos da doença, a maioria dos indivíduos com diagnóstico parece ter uma expectativa de vida normal ou próxima ao normal.

Um grupo nacional, o "Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium", membro da Rare Disease Clinical Research Network (http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/gdmcc/index.htm), foi criado para melhorar o diagnóstico e o tratamento de crianças com suspeita ou confirmação de DCP.

Bush A, O'Callaghan C: Primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child 2002;87:363 [PMID: 12390901].

Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR: Primary ciliary dyskinesia: Improving the diagnostic approach. Curr Opin Pediatr 2009;21:320–325 [PMID: 19300264].

BRONQUIECTASIAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse crônica com produção de secreção.
- Roncos ou sibilos (ou ambos) à ausculta torácica.
- Diagnóstico confirmado por meio de TC de alta resolução.

Considerações gerais

Bronquiectasias são dilatações permanentes do brônquio. Elas resultam de obstrução das vias respiratórias por secreções mucosas retidas ou inflamação em resposta à infecção crônica ou repetida. Ocorrem como consequência de uma doença precedente (pneumonia grave ou aspiração de corpo estranho), ou como uma manifestação de distúrbio sistêmico subjacente (FC, DCP, aspiração crônica ou imunodeficiência).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pessoas com bronquiectasias apresentam, tipicamente, tosse crônica, escarro purulento, febre e perda de peso. Infecções respiratórias recorrentes e dispneia ao exercício também são comuns. A hemoptise ocorre com menor frequência em crianças do que em adultos com bronquiectasias. Ao exame físico, podemos observar baqueteamento digital. Estertores, roncos e redução da entrada de ar frequentemente podem ser notados sobre áreas de bronquiectasias.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

As bactérias mais comumente encontradas em culturas a partir do trato respiratório inferior são *Streptococcus pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* não tipável e *Pseudomonas aeruginosa*. Espécies micobacterianas não tuberculosas também podem ser detectadas em pacientes com bronquiectasias.

Radiografias de tórax podem apresentar achados discretamente anormais, com vasculatura broncovascular pouco aumentada ou áreas de atelectasia, ou podem mostrar alterações císticas em uma ou mais áreas do pulmão. A extensão das bronquiectasias é melhor definida por TC pulmonar de alta resolução, que frequentemente revela um envolvimento pulmonar bem maior do que aquele esperado a partir de radiografias simples de tórax. Obstrução do fluxo aéreo e alçaponamento de ar são frequentemente observados em testes de função pulmonar. A avaliação da função pulmonar após o uso de um broncodilatador é útil para avaliar o benefício que um paciente pode ter com broncodilatadores. Avaliações seriadas da função pulmonar ajudam a definir a progressão ou resolução da doença.

Diagnóstico diferencial

Bronquiectasias têm várias causas. Elas podem ocorrer após infecções graves do trato respiratório causadas por bactérias (*Bordetella pertussis*), vírus (adenovírus) ou outros microrganismos (*M. tuberculosis*). Bronquiectasias são comumente observadas em pessoas com FC, DCP, imunodeficiência e doenças vasculares do colágeno. Outras possibilidades diagnósticas a considerar incluem aspiração de corpo estranho, aspiração crônica de conteúdo gástrico ou orofaríngeo e aspergilose alérgica broncopulmonar.

Tratamento

Tratamento antibiótico agressivo durante exacerbações pulmonares e limpeza rotineira de vias respiratórias são as bases do tratamento. Em estudos pequenos, a inalação de agentes hiperosmolares (solução salina hipertônica ou manitol) demonstraram melhorar a função pulmonar e a limpeza de secreções em bronquiectasias não associadas à FC. O uso crônico de antibióticos, inalação de mucolíticos (DNAse), tratamento anti-inflamatório e broncodilatadores não demonstrou eficácia em bronquiectasias não causadas por FC, apesar de alguns pacientes se beneficiarem dele.

A remoção cirúrgica de uma área pulmonar afetada com bronquiectasia grave é considerada quando a resposta medicamentosa é inadequada. Outras indicações para cirurgia incluem doença localizada grave, hemoptise de repetição e pneumonia recorrente em uma área determinada do pulmão. Se a bronquiectasia é disseminada, a ressecção cirúrgica oferece poucas vantagens.

Prognóstico

O prognóstico depende da causa subjacente e da gravidade das bronquiectasias, da extensão do envolvimento pulmonar e da resposta ao tratamento medicamentoso. Manter uma boa higiene pulmonar e evitar complicações infecciosas nas áreas pulmonares envolvidas pode reverter bronquiectasias cilíndricas.

Bilton D: Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. Curr Opin Pulm Med 2008;14:595–599.
Redding GJ: Bronchiectasis in children. Pediatr Clin North Am 2009;56:157–171, xi.

BRONQUIOLITE OBLITERANTE

A bronquiolite obliterante se caracteriza por oclusão parcial ou completa dos lúmens dos bronquíolos terminais e respiratórios por tecido inflamatório ou fibroso. Essa condição ocorre após lesão do trato respiratório inferior por diversas causas como inalação de gases tóxicos, infecções (adenovírus, vírus da *influenza*, vírus da rubéola, *Bordetella* ou *Mycoplasma*), doenças do tecido conectivo, transplante e aspiração. A bronquiolite obliterante também pode se desenvolver em crianças portadoras de síndrome de Stevens-Johnson com envolvimento pulmonar. Muitos casos de bronquiolite obliterante são idiopáticos. Bronquiolite induzida por adenovírus ocorre mais frequentemente na população americana nativa.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pessoas com bronquiolite obliterante geralmente apresentam dispneia, tosse e intolerância ao exercício. Este diagnóstico deve ser considerado em crianças com tosse persistente, sibilos, estertores, prolongamento inspiratório/expiratório ou hipoxemia após um episódio de pneumonia aguda ou bronquiolite.

B. Achados laboratoriais e estudos de imagem

Anormalidades na radiografia torácica incluem evidências localizadas ou generalizadas de alçaponamento de ar, assim como (em alguns casos) densificações nodulares e opacificação alveolar. Bronquiectasias por tração podem ocorrer com a progressão da doença. Áreas dispersas de diminuição da relação ventilação-perfusão são observadas à cintigrafia. Angiografias pulmonares revelam diminuição da vasculatura no pulmão envolvido, e broncografias mostram redução acentuada da árvore brônquica. Uma avaliação da função pulmonar demonstra um processo obstrutivo que pode estar combinado com evidências de restrição. Broncodilatadores inalados ou corticosteroides fornecem pouca melhora na função pulmonar.

Diagnóstico diferencial

Em crianças com obstrução persistente de vias respiratórias, devem-se considerar asma tratada inadequadamente, FC e DBP. Um teste terapêutico (incluindo broncodilatadores e corticosteroides) pode ajudar a determinar a reversibilidade do processo quando o diagnóstico diferencial primário inclui asma ou bronquiolite obliterante. Uma TC de tórax de alta resolução, mostrando um padrão clássico de perfusão em mosaico, atenuação vascular e bronquiectasias, juntamente com testes de função pulmonar mostrando obstrução de vias respiratórias superiores, pode ter valor diagnóstico em alguns pacientes com história clínica compatível. Outros, com achados menos clássicos, podem necessitar de uma biópsia pulmonar para estabelecer um diagnóstico.

Complicações

Sequelas de bronquiolite obliterante incluem obstrução persistente das vias respiratórias, sibilos recorrentes, bronquiectasias, atelectasias crônicas, pneumonia recorrente e síndrome do pulmão hipertransparente.

Tratamento

Suplementação de oxigênio deve ser fornecida a pacientes com dessaturação de oxigênio durante atividades normais ou sono. Além disso, o tratamento precoce deve ser dirigido para evitar danos adicionais das vias respiratórias em decorrência de aspiração, que pode ser decorrente de lesão primária ou um problema adquirido secundário à hiperinsuflação. A eficácia de outras formas de tratamento pode ser mais difícil de avaliar. Broncodilatadores orais e inalados podem reverter a obstrução das vias respiratórias quando a doença tem um componente reativo. Muitas crianças também recebem pelo menos um ciclo de tratamento com corticosteroides na tentativa de reverter a obstrução ou evitar a piora das lesões. Antibióticos devem ser usados, como indicado para pneumonia. A azitromicina demonstrou ter efeitos terapêuticos sobre danos à via respiratória na FC, panbronquiolite difusa ou na síndrome da bronquiolite obliterante (SBO) após transplante pulmonar, fornecendo algumas justificativas para o uso dessa medicação na bronquiolite obliterante.

Prognóstico

O prognóstico depende, em parte, da causa de base, assim como da idade na qual a lesão ocorre. A evolução varia de sintomas semelhantes à asma até a deterioração rapidamente fatal, a despeito do tratamento.

Colom AJ et al.: Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. Thorax 2006; 61(6): 503–506 [PMID: 16517579].
Moonnumakal SP et al.: Bronchiolitis obliterans in children. Curr Opin Pediatr 2008;20(3):272–278 [PMID: 18475095].

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO PARÊNQUIMA PULMONAR

A seguir, apresentamos uma breve descrição de algumas malformações pulmonares congênitas.

AGENESIA E HIPOPLASIA PULMONAR

Na agenesia pulmonar unilateral (ausência completa de um dos pulmões), a traqueia continua-se em brônquio principal e,

com frequência, apresenta anéis traqueais completos. O pulmão esquerdo é mais frequentemente afetado que o direito. Com o crescimento compensatório pós-natal, o tecido pulmonar remanescente apresenta um desvio mediastinal em direção ao local afetado; anomalias vertebrais podem estar presentes. Desenvolvimento pulmonar ausente ou incompleto pode estar associado a outras anormalidades congênitas, como ausência de um ou ambos os rins ou fusão de costelas; o resultado final está primariamente relacionado à gravidade das lesões associadas. Cerca de 50% dos pacientes sobrevivem; a taxa de mortalidade é mais alta na agenesia do pulmão direito. Esta diferença provavelmente não está relacionada à maior incidência de anomalias associadas, e sim a um maior desvio do mediastino, levando à compressão traqueal e à distorção de estruturas vasculares.

A hipoplasia pulmonar é o desenvolvimento incompleto de um ou ambos os pulmões, caracterizado por uma redução do número de alvéolos e uma redução da ramificação das vias respiratórias. A hipoplasia pulmonar está presente em até 10-15% das necropsias perinatais. A hipoplasia pode ser um resultado de uma massa intratorácica expansiva, impedindo, assim, o crescimento pulmonar, a redução do tamanho do tórax, a redução dos movimentos respiratórios fetais, a redução do fluxo sanguíneo para os pulmões ou, possivelmente, é um defeito mesodérmico primário afetando múltiplos sistemas orgânicos. A hérnia diafragmática congênita é a causa mais comum, com uma incidência de 1:2.200 nascimentos. Outras causas incluem sequestro extralobar, eventração ou hipoplasia diafragmática, neuroblastoma torácico, hidropsia fetal e hidroquilotórax fetal. Anormalidades do arcabouço torácico, elevação diafragmática, oligo-hidrâmnios, anormalidades cromossômicas, distúrbios musculoesqueléticos graves e lesões cardíacas também podem resultar em pulmões hipoplásicos. Fatores pós-natais podem desempenhar um papel importante. Por exemplo, lactentes com DBP avançada podem apresentar hipoplasia pulmonar.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação clínica é muito variável e está relacionada à gravidade da hipoplasia e às anormalidades associadas. A hipoplasia pulmonar frequentemente está associada a pneumotórax em recém-nascidos. Alguns recém-nascidos apresentam estresse perinatal, desconforto respiratório agudo grave e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, secundária à hipoplasia pulmonar primária (sem anomalias associadas). Crianças com graus menores de hipoplasia podem apresentar tosse crônica, taquipneia, sibilos e pneumonia recorrente.

B. Achados laboratoriais e estudos de imagem

Achados radiográficos do tórax incluem graus variáveis de perda de volume em um hemitórax pequeno com desvio mediastinal. Deve-se suspeitar de agenesia pulmonar, caso o desvio traqueal seja evidente na radiografia de tórax. Se a radiografia de tórax não for conclusiva, a TC de tórax é o procedimento de imagem ideal para o diagnóstico. Cintigrafia de ventilação — perfusão, angiografia e broncoscopia — frequentemente são úteis na avaliação, mostrando redução da vascularidade pulmonar ou interrupção precoce das vias respiratórias associada ao tecido pulmonar mal desenvolvido. O grau de comprometimento respiratório é definido por meio da análise da gasometria arterial.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. O resultado é determinado pela gravidade dos problemas clínicos subjacentes, pela extensão da hipoplasia e pelo grau da hipertensão pulmonar.

Berrocal t et al.: Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung and mediastinum: Embryology, radiology, and pathology. Radiographics 2004 Jan–Feb: 24(1):e17 [PMID: 14610245].

Chinoy MR: Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: Advances in the pathogenetics and regulation of lung development. J Surg Res 2002;106:209 [PMID: 12127828].

Laudy JA, Wladimiroff JW: The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:482 [PMID: 11169336].

Winn HN et al.: Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of amniotic membranes—A critical analysis. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1638 [PMID: 10871491].

SEQUESTRO PULMONAR

O termo sequestro pulmonar refere-se à presença de tecido pulmonar não funcionante, que não se comunica com a árvore traqueobrônquica e recebe suprimento sanguíneo de uma ou mais artérias sistêmicas anômalas. Essa anormalidade se origina durante o período embrionário do desenvolvimento pulmonar. É classificada em extra ou intralobar. O sequestro extralobar é uma massa de parênquima pulmonar anatomicamente separado do pulmão normal, com um revestimento pleural distinto. Seu suprimento sanguíneo é derivado da circulação sistêmica (mais comum), de vasos pulmonares ou de ambos. Raramente, pode se comunicar com o esôfago ou o estômago. Patologicamente, o sequestro extralobar aparece como uma lesão torácica solitária próxima ao diafragma. A localização abdominal é rara. O tamanho varia de 0,5-12 cm. O lado esquerdo está envolvido em mais de 90% dos casos. Diferentemente dos sequestros intralobares, a drenagem venosa em geral ocorre através da circulação sistêmica ou do sistema venoso portal.

Achados histológicos incluem dilatação uniforme de bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. Ocasionalmente, as estruturas brônquicas parecem ser normais; no entanto, com frequência a cartilagem da parede é deficiente, ou não são encontradas estruturas contendo cartilagem. Por vezes, encontra-se linfangiectasia no local da lesão. O sequestro extralobar pode estar associado a outras anomalias, incluindo cistos broncogênicos, miocardiopatias congênitas e hérnia diafragmática, sendo que esta última ocorre em mais da metade dos casos.

Sequestro intralobar é um segmento isolado do pulmão dentro do revestimento pleural normal que, frequentemente, recebe sangue de uma ou mais artérias que se originam da aorta ou de seus ramos. Sequestro intralobar geralmente é encontrado dentro dos lobos inferiores (98%); dois terços são encontrados do lado esquerdo e, raramente, ele está associado a

outras anomalias congênitas (< 2% contra 50% com sequestro extralobar). É raro se apresentar no recém-nascido (diferente do sequestro extralobar). Na hipótese de alguns pesquisadores, o sequestro intralobar seria uma lesão adquirida, secundária à infecção crônica. O quadro clínico inclui tosse crônica, sibilos ou pneumonias recorrentes. Pacientes com sequestro intrapulmonar podem raramente se apresentar com hemoptise. O diagnóstico com frequência é feito por meio de angiografia, que mostra grandes artérias sistêmicas perfundindo a lesão. Exames recentes com TC helicoidal contrastada ou angiografia por RM demonstraram ser úteis para a identificação de suprimento arterial sistêmico anômalo do pulmão. O tratamento geralmente consiste na ressecção cirúrgica.

Alton H: Pulmonary vascular imaging. Paediatr Respir Rev 2001; 2:227 [PMID: 12052324].

Conran RM, Stocker JT: Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2: Report of 50 cases. Pediatr Dev Pathol 1999;2:454 [PMID: 10441623].

Eber E: Antenatal diagnosis of congenital thoracic malformations: Early surgery, late surgery, or no surgery? Semin Respir Crit Care Med 2007;28:355 [PMID: 17562505].

Halkic N et al.: Pulmonary sequestration: A review of 26 cases. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:127 [PMID: 9754996].

Salmons S: Pulmonary sequestration. Neonatal Netw 2000; 19:27 [PMID: 11949021].

Zylak CJ et al.: Developmental lung anomalies in the adult: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2002;22(Spec No):S25 [PMID: 12376599].

ENFISEMA LOBAR CONGÊNITO

Pacientes com enfisema lobar congênito — também conhecido como enfisema lobar infantil, enfisema congênito localizado, enfisema unilobar obstrutivo, enfisema lobar hipertrófico congênito ou hiperinsuflação locar congênita-se —, apresentam mais comumente com grave desconforto respiratório ou distúrbio respiratório progressivo durante o primeiro ano de vida. Raramente, a natureza leve ou intermitente dos sintomas em crianças maiores ou adultos resulta em retardo do diagnóstico. Os pacientes são, na maioria, indivíduos brancos do sexo masculino. Apesar de a causa do enfisema lobar congênito ainda não estar bem compreendida, algumas lesões mostram displasia cartilaginosa brônquica decorrente de orientação anormal ou distribuição anormal da cartilagem brônquica. Isso leva a um colapso expiratório, produzindo obstrução e os sintomas descritos na discussão a seguir.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Características clínicas incluem desconforto respiratório, taquipneia, cianose, sibilos, retrações e tosse. Os ruídos respiratórios estão reduzidos no lado afetado, algumas vezes associados a hiperressonância à percussão, deslocamento do mediastino e abaulamento da parede abdominal do lado afetado.

B. Exames de imagem

Achados radiológicos incluem hiperdistensão do lobo afetado (geralmente um lobo superior ou médio; > 99%), com amplo afastamento das marcas broncovasculares, colapso do pulmão adjacente, desvio do mediastino em direção oposta ao lado afetado e depressão diafragmática no lado afetado. O diagnóstico radiográfico pode ser difícil no recém-nascido em decorrência de retenção do líquido alveolar no lobo afetado, causando um aspecto de densidade homogêneo. Outros estudos diagnósticos incluem radiografia do tórax com fluoroscopia, cintigrafia ventilação-perfusão e TC do tórax, seguidos por broncoscopia, angiografia e toracotomia exploradora.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de enfisema lobar congênito inclui pneumotórax, pneumatocele, atelectasia com hiperinsuflação compensatória, hérnia diafragmática e malformação adenomatoide cística congênita. O local mais comum de envolvimento é o lobo superior esquerdo (42%) ou o lobo médio direito (35%). A avaliação precisa diferenciar entre enfisema obstrutivo regional e hiperinsuflação lobar secundária a um mecanismo de valva não complicado, decorrente de compressão extrínseca por uma lesão com efeito de massa (p. ex., cisto broncogênico, tumor, linfadenopatia, corpo estranho, pseudotumor ou granuloma de célula plasmática ou compressão vascular) ou obstrução intrínseca por um tampão de muco decorrente de infecção e inflamação por diversas causas.

Tratamento

Uma lobectomia segmentar ou total é, em geral, necessária quando o desconforto respiratório é acentuado. Crianças maiores e menos sintomáticas evoluem igualmente bem com ou sem lobectomia.

Babu R et al.: Prenatal sonographic features of congenital lobar emphysema. Fetal Diagn Ther 2001;16:200 [PMID: 11399878].

Horak E et al.: Congenital cystic lung disease: Diagnostic and therapeutic considerations. Clin Pediatr 2003;42:251 [PMID: 12739924].

Mandelbaum I et al.: Congenital lobar obstructive emphysema: Report of eight cases and literature review. Ann Surg 1965;162: 1075 [PMID: 5845589].

MALFORMAÇÃO ADENOMATOIDE CÍSTICA CONGÊNITA

Pacientes com malformações adenomatoides císticas congênitas, que são lesões hamartomatosas bilaterais, geralmente apresentam desconforto respiratório acentuado nos primeiros dias de vida. O distúrbio é responsável por 95% dos casos de doença pulmonar cística congênita.

Os pulmões direito e esquerdo estão envolvidos com igual frequência. Essas lesões se originam nas primeiras 4-6 semanas de gestação durante o período embrionário de desenvolvimento pulmonar. Aparecem como massas expansivas semelhantes a glândulas ou apresentam um aumento nas estruturas respiratórias

terminais, formando cistos intercomunicantes de tamanhos variados, revestidos por epitélio cuboide ou ciliar pseudoestratificado colunar. As lesões podem apresentar formações polipoides de mucosa, com aumento focal do tecido elástico na parede do cisto, abaixo do epitélio brônquico. As narinas parecem malformadas, não apresentando cartilagem.

Existem cinco tipos dessas malformações. O tipo 0, também conhecido como displasia acinar ou agenesia, é raro e incompatível com a vida. O tipo 1 é mais comum (50-65%) e consiste em grandes cistos isolados ou grandes e múltiplos, com características de tecido pulmonar maduro. Um desvio mediastinal é evidente ao exame ou radiografia torácica em 80% dos pacientes, podendo mimetizar o enfisema lobar infantil. Aproximadamente 75% das lesões tipo 1 se encontram do lado direito. A taxa de sobrevida em geral é relatada como sendo de 90%.

Lesões tipo 2 (10-40% dos casos) consistem em pequenos cistos múltiplos (< 2 cm) lembrando bronquíolos simples dilatados e são com frequência (60%) associadas a outras anomalias, especialmente agenesia ou disgenesia renal, malformações cardíacas e atresia intestinal. Cerca de 60% das lesões tipo 2 são encontradas do lado esquerdo. O desvio mediastinal é evidenciado com menor frequência (10%) do que no tipo 1, e a taxa de sobrevida é menor (40%).

Lesões tipo 3 (5-10%) consistem em pequenos cistos (< 0,5 cm). Elas aparecem como massas firmes e volumosas com desvio mediastinal e trazem consigo o risco de hidropsia pelo efeito de massa, resultando em obstrução da veia cava e compressão cardíaca. A taxa de sobrevida relatada é de 50%.

Lesões tipo 4 (10-15%) são, aparentemente, malformações hamartomatosas dos ácinos distais.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Clinicamente, o desconforto respiratório é observado logo após o nascimento. A expansão do cisto ocorre com o início da respiração e leva à compressão de áreas pulmonares normais com herniação mediastinal. Os ruídos respiratórios estão diminuídos. Nas lesões tipo 3, pode ocorrer abafamento à percussão. Pacientes maiores podem apresentar pneumotórax espontâneo ou sintomas semelhantes à pneumonia. Recentemente, mais pacientes têm sido diagnosticados com essas lesões por meio de ultrassom pré-natal.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Com lesões tipo 1, as radiografias mostram uma massa intrapulmonar com densidade de tecidos moles, com áreas disseminadas radiotransparentes de tamanhos e formas variados, geralmente com desvio do mediastino e herniação pulmonar. A inserção de uma sonda alimentar radiopaca no estômago ajuda na diferenciação de hérnia diafragmática. Lesões tipo 2 têm aspecto similar, mas os cistos são menores. Lesões tipo 3 podem ter aspecto de uma massa sólida e homogênea, preenchendo o hemitórax e causando um desvio acentuado do mediastino. A diferenciação de sequestro não é difícil, porque as malformações adenomatoides císticas congênitas não têm suprimento sanguíneo sistêmico.

Tratamento

Em casos de diagnóstico pré-natal, o tratamento dessas lesões é variável e não requer intervenção antenatal. Até 6-10% delas regrediram espontaneamente e, por isso, devem ser acompanhadas no período pré-natal com exames seriados. Atenção deve estar voltada para o desenvolvimento de hidropsia como complicação dessas lesões. O tratamento pós-natal das lesões tipo 1 e 3 envolve a remoção cirúrgica do lobo afetado. A ressecção frequentemente está indicada devido ao risco de infecção e aprisionamento de ar, uma vez que a malformação se comunica com a árvore traqueobrônquica, mas a eliminação de muco está comprometida. Como lesões tipo 2 com frequência estão associadas a outras anomalias graves, o manejo pode ser mais complexo. Uma ressecção segmentar não é possível, porque cistos menores podem se expandir após a remoção da área mais gravemente afetada. Malformações adenomatoides císticas apresentam um potencial maligno, segundo relatos. Assim, o tratamento conservador com observação isolada deve ser feito com cuidado. O desenvolvimento recente da cirurgia intrauterina para malformações congênitas tem levado a resultados promissores.

Calvert JK et al.: Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991–2001. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:F26 [PMID: 16131533].

MacSweeney F et al.: An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. Am J Surg Pathol 2003; 27:1139 [PMID: 12883247].

Stocker JT: Congenital and developmental diseases. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary Pathology,* 2nd ed. Springer-Verlag: New York, 1994: 174–180.

Wilson RD et al.: Cystic adenomatoid malformation of the lung: Review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. Am J Med Genet A 2006;140:151 [PMID: 16353256].

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sofrimento respiratório agudo na primeira semana de vida.
- Necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica, com necessidade persistente de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional ou 28 dias de vida.
- Anormalidades respiratórias persistentes, incluindo sinais físicos e achados radiográficos.

Considerações gerais

A DBP permanece sendo uma das sequelas mais significativas do sofrimento respiratório agudo na unidade de tratamento intensivo neonatal, com uma incidência de cerca de 30% para lactentes com um peso de nascimento inferior a 1.000 g. Essa doença

foi primeiramente caracterizada em 1967, quando Northway e cols. relataram os achados clínicos, radiológicos e patológicos em um grupo de recém-nascidos pré-termo que necessitaram de ventilação mecânica prolongada e tratamento com oxigenoterapia para o tratamento de doença da membrana hialina. A progressão de doença aguda da membrana hialina para doença pulmonar crônica foi dividida em quatro estágios: sofrimento respiratório agudo logo após o nascimento, geralmente doença da membrana hialina (estágio I); piora clínica e radiográfica da doença pulmonar aguda, em geral em decorrência de aumento do fluxo sanguíneo pulmonar secundário à persistência do canal arterial (PCA) (estágio II); e sinais progressivos de doença pulmonar crônica (estágios III e IV).

Os achados patológicos e a evolução clínica de DBP nos últimos anos mudaram em decorrência de uma combinação de novos tratamentos (surfactantes artificiais, glecocorticoides pré-natais e estratégias ventilatórias protetoras), aumentando a sobrevida de lactentes nascidos em idades gestacionais mais precoces. Apesar de a incidência de DBP não ter mudado, a gravidade dessa doença pulmonar diminuiu. Patologicamente, esta "nova" DBP é um distúrbio do desenvolvimento do pulmão, caracterizado por redução da área de superfície para troca gasosa, redução da inflamação e uma estrutura vascular dismórfica.

Patogênese

O mecanismo exato que resulta no desenvolvimento de DBP não está claro. Estudos atuais indicam que esses bebês apresentam mecânicas pulmonares anormais decorrentes de imaturidade estrutural, deficiência de surfactante, atelectasias e edema pulmonar. Além disso, a ventilação mecânica causa barotrauma, e a suplementação de oxigênio pode levar a metabólitos de oxigênio tóxicos em uma criança cujos mecanismos de defesa antioxidantes não estão suficiente maduros. Estes danos ao pulmão levam a um círculo vicioso de necessidade de ventilador e oxigênio, resultando em uma lesão pulmonar progressiva. Como resultado, os pulmões de crianças com DBP mostram inflamação precoce e hipercelularidade, seguida por cicatrização com fibrose. Administração excessiva de líquido, PCA, enfisema pulmonar intersticial, pneumotórax, infecção, hipertensão pulmonar e estímulos nocivos inflamatórios secundários a lesão pulmonar ou infecção também desempenham papéis importantes na patogênese da doença.

Achados clínicos

Um resumo recente de um grupo de trabalho do National Institutes of Health sobre DBP propôs uma definição da doença, que inclui necessidade de oxigênio por mais de 28 dias, uma história de ventilação da via respiratória com pressão positiva, ou uso de pressão positiva contínua na via respiratória, e idade gestacional. A nova definição engloba diversas observações-chave sobre a doença, como a seguir: (1) apesar de a maioria dessas crianças ter nascido prematuramente e ter apresentado doença da membrana hialina, recém-nascidos a termo com distúrbios, como aspiração de mecônio, hérnia diafragmática ou hipertensão pulmonar persistente, também podem desenvolver BPD; (2) alguns recém-nascidos pré-termo necessitam de apoio respiratório mínimo e, mesmo assim, desenvolvem uma necessidade de oxigênio prolongada a despeito da ausência de manifestações agudas graves de insuficiência respiratória; (3) recém-nascidos que morrem nas primeiras semanas de vida podem ser portadores de lesões patológicas fibroproliferativas agressivas que se assemelham à DBP e; (4) anormalidades fisiológicas (aumento da resistência da via respiratória) e marcadores bioquímicos de lesão pulmonar (alteração da proporção de protease-antiprotease e aumento de células inflamatórias e mediadores inflamatórios) que podem ser preditivos de DBP, podem estar presentes já na primeira semana de vida.

A evolução clínica de lactentes com DBP varia de uma necessidade de oxigênio levemente aumentada que, gradualmente, se desenvolve por um período de alguns meses, passando a uma doença mais grave, requerendo traqueostomia crônica e ventilação mecânica, com frequência por um período que envolve os 2 primeiros anos de vida. Em geral, os pacientes apresentam melhora lenta e constante da necessidade de oxigênio ou ventilador, mas podem apresentar exacerbações, levando a internações hospitalares frequentes e prolongadas. O cuidado clínico geralmente inclui monitoração cuidadosa de crescimento, nutrição (as necessidades calóricas do lactente com dependência de oxigênio e desconforto respiratório são muito elevadas), estado metabólico, desenvolvimento e estado neurológico e problemas relacionados, além de diversas anomalias cardiopulmonares.

Tratamento

A. Tratamento medicamentoso

O uso precoce de tratamento surfactante com recrutamento pulmonar adequado aumenta a chance de sobrevivência sem DBP e pode reduzir a mortalidade geral, além de reduzir a necessidade de ventilação. Ciclos curtos de tratamento pós-natal com glicocorticoides são úteis para aumentar o sucesso de desmame do ventilador. Ciclos mais longos de glicocorticoides pós-natais têm sido relacionados a um aumento da incidência de paralisia cerebral. Corticosteroides inalados juntamente com o uso ocasional de agonistas β-adrenérgicos são comuns no plano de tratamento, mas o efeito geral sobre a evolução da DBP ainda não está claro.

Retenção hídrica e salina secundária a hipoxemia crônica, hipercapnia ou outros estímulos podem estar presentes. Tratamento crônico ou intermitente com diuréticos é comumente usado na presença de estertores ou sinais de edema pulmonar persistente; estudos clínicos mostram melhora aguda na função pulmonar com essa terapia. Infelizmente, diuréticos costumam apresentar efeitos adversos, incluindo contração grave de volume, hipocalcemia, alcalose, hiponatremia e nefrocalcinose. Suplementações de potássio e cloreto de arginina com frequência são necessárias.

B. Avaliação da via respiratória

Crianças com estridor significativo, apneia do sono, sibilos crônicos ou desconforto respiratório excessivo necessitam de broncoscopia diagnóstica para avaliar possíveis lesões estruturais (p. ex., estenose subglótica, paralisia de pregas vocais, estenose traqueal, traqueomalácia, estenose brônquica ou granulomas de via respiratória). Além disso, deve-se considerar o refluxo gastresofágico e a aspiração como contribuintes para a piora da doença pulmonar crônica.

C. Manejo da hipertensão pulmonar

Lactentes com DBP apresentam risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar e, em muitas dessas crianças, mesmo uma hipoxemia leve pode causar elevações significativas da pressão arterial pulmonar. Para minimizar os efeitos nocivos da hipoxemia, a saturação arterial de oxigênio deve ser mantida acima de 93% em crianças com hipertensão pulmonar, tomando-se cuidado para evitar hiperoxia durante o desenvolvimento vascular direita. Estudos eletrocardiográficos e ecocardiográficos devem ser realizados para monitorar o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. Se a hipertrofia persiste ou se desenvolve quando não estava presente anteriormente, deve ser considerada uma hipoxemia intermitente, devendo-se realizar outras avaliações da oxigenação, especialmente durante o sono do bebê. Lactentes com uma história de intubação podem desenvolver apneia obstrutiva do sono, secundária a um palato alto ou estenose subglótica. Esofagografia com bário, exames de pH esofágico, broncoscopia e cateterismo cardíaco levarão ao diagnóstico de lesões cardíacas ou pulmonares não identificadas previamente que contribuem para a fisiopatologia subjacente, como aspiração, traqueomalácia, apneia obstrutiva do sono e miocardiopatias estruturais. Cuidados a longo prazo devem incluir monitoração para hipertensão sistêmica e para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda.

D. Nutrição e imunizações

Problemas nutricionais em lactentes com DBP podem ser decorrentes do aumento de consumo de oxigênio, transtornos alimentares, refluxo gastresofágico e hipoxemia crônica. Fórmulas hipercalóricas e sondas de gastrostomia frequentemente são necessárias para assegurar ingestão adequada e, ao mesmo tempo, hidratação excessiva. Vacinações de rotina são indicadas, inclusive contra *influenza*. Com o início de sibilos agudos, secundários a uma suspeita de infecção viral, um rápido exame diagnóstico para infecção por VRS reduz a morbidade da bronquiolite em lactentes com DBP.

E. Ventilação

Para crianças com DBP que permanecem dependentes de ventilação mecânica, devem ser feitas tentativas para manter a $Paco_2$ abaixo de 60 mmHg — mesmo com pH normal — devido aos efeitos potenciais adversos da hipercapnia sobre a retenção hídrica e salina, função cardíaca e, possivelmente, do tônus vascular pulmonar. Alterações nos ajustes da ventilação em crianças com doença pulmonar grave devem ser lentas, uma vez que os efeitos de muitas dessas alterações podem não se tornar aparentes por vários dias.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de DBP inclui síndrome de aspiração de mecônio, infecção congênita (p. ex., por citomegalovírus ou *Ureaplasma*), malformação adenomatoide cística, aspiração recorrente, linfangiectasia pulmonar, drenagem venosa pulmonar anômala total, hidratação excessiva e fibrose pulmonar idiopática.

Prognóstico

O tratamento de reposição de surfactante apresentou um efeito significativo e acentuadamente benéfico na redução de morbidade e mortalidade por DBP. Lactentes com idades gestacionais menores estão sobrevivendo em maior número. Surpreendentemente, o efeito de cuidados intensivos neonatais não diminuiu significativamente a incidência de DBP, uma vez que 50% dos sobreviventes passam a desenvolver este diagnóstico. O distúrbio se desenvolve tipicamente nos lactentes mais imaturos. A expectativa a longo prazo é favorável para a maioria dos sobreviventes. Estudos de seguimento sugerem que a função pulmonar pode estar alterada durante toda a vida. Hiperinsuflação e lesão de pequenas vias respiratórias têm sido relatadas em crianças 10 anos após os primeiros sinais de DBP. Além disso, esses lactentes apresentam um risco maior de desenvolvimento de sequelas, como hipoxemia persistente, aumento da reatividade das vias respiratórias, intolerância ao exercício, hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e crescimento pulmonar anormal. Com a sobrevivência de lactentes cada vez menores e imaturos, a possibilidade de desenvolvimento neurológico anormal fica maior. A incidência de paralisia cerebral, perda auditiva, anormalidades visuais, diplegia espástica e retardo do desenvolvimento é maior. Anormalidades de alimentação, dificuldades comportamentais e aumento da irritabilidade também têm sido relatados. Os melhores resultados são fornecidos por uma boa nutrição, profilaxia contra patógenos respiratórios e foco na hiper-reatividade das vias respiratórias. Paciência, apoio familiar continuado, atenção às questões de desenvolvimento e ao rendimento escolar, terapia para desenvolvimento da fala e fisioterapia ajudam a melhorar o resultado a longo prazo.

Baraldi E, Filippone M: Chronic Lung Disease after Premature Birth. N Engl J Med 2007; 357:1946 [PMID: 17989387].

Chess PR et al.: Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006;30:171 [PMID: 16860156].

Higgins RD et al.: Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: Controversies and opportunities for research. Pediatrics 2007;119:790 [PMID: 17403851].

Northway WH et al.: Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357 [PMID: 5334613].

Stocks J, Coates A, Bush A: Lung function in infants and young children with chronic lung disease of infancy: The next steps? Pediatr Pulmonol 2007;42:3 [PMID: 17123320].

Thébaud B, Abman SH: Bronchopulmonary dysplasia:Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2007 May 15;175:978–985 [PMID: 17272782].

DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS DO PARÊNQUIMA PULMONAR

PNEUMONIA BACTERIANA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, tosse, dispneia.
- Exame físico anormal do tórax (estertores ou redução do murmúrio vesicular).
- Radiografia torácica anormal (infiltrados, adenopatia hilar, derrame pleural).

Considerações gerais

A pneumonia bacteriana é uma causa incomum de pneumonia em crianças; a causa mais comum em crianças de todas as idades é o *S. pneumoniae*. A pneumonia bacteriana geralmente segue uma infecção viral do trato aéreo inferior. Crianças com alto risco de pneumonia bacteriana são aquelas com comprometimento dos sistemas de defesa pulmonar. Por exemplo, crianças com depuração mucociliar anormal, crianças imunocomprometidas, crianças que aspiram suas próprias secreções ou aquelas que aspiram enquanto se alimentam e crianças desnutridas têm um risco aumentado de pneumonia bacteriana.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O patógeno bacteriano, a gravidade da doença e a idade do paciente podem causar variações importantes na apresentação da pneumonia bacteriana aguda. Lactentes podem apresentar alguns achados inespecíficos na história e no exame físico. Pacientes maiores e imunocompetentes podem apresentar comprometimento significativo do estado geral. De acordo com estudos internacionais, crianças com pneumonia bacteriana têm maior probabilidade de apresentar febre alta (mais de 39°C), taquipneia e tosse. Porém, a maioria das crianças com febre, tosse e taquipneia não apresenta pneumonia bacteriana. Ausculta torácica pode revelar estertores ou redução do murmúrio vesicular na fase de consolidação ou derrame pleural associados. Alguns pacientes podem apresentar achados extrapulmonares adicionais, como meningismo ou dor abdominal, decorrentes da própria pneumonia. Outros podem apresentar evidências de infecção em outros locais causadas pelo mesmo microrganismo que causa suas pneumonias: meningite, otite média, sinusite, pericardite, epiglotite ou abscessos.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Um aumento da contagem de leucócitos periféricos (leucocitose) pode ser um marcador sensível para uma possível pneumonia bacteriana. Porém, a leucopenia (< 5.000/μL) pode ser um achado de mau prognóstico nessa doença. Hemoculturas devem ser colhidas em crianças com pneumonia admitidas no hospital. Opacidade alveolar ou uma consolidação lobar no raio X de tórax sugere pneumonia bacteriana. As radiografias devem ser feitas em decúbito lateral para identificação de líquido pleural. A gravidade da doença pode não estar correlacionada com os achados radiográficos. A resolução clínica precede a resolução aparente na radiografia de tórax. Uma toracocentese diagnóstica deve ser feita sempre que possível em uma criança com derrame pleural.

Procedimentos diagnósticos invasivos (esfregaço ou lavado brônquico, punção pulmonar ou biópsia pulmonar por toracoscopia) devem ser feitos em pacientes criticamente enfermos quando outras medidas não identificaram adequadamente a causa (ver seção anterior sobre Cultura de Material do Trato Respiratório).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de pneumonia varia com a idade e a imunocompetência do hospedeiro. O espectro de patógenos potenciais a ser considerado inclui bactérias aeróbias, anaeróbias e bactérias ácido-álcool resistentes, assim como *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, C. psittaci, Coxiella burnetii* (febre Q), *jiroveci, B. pertussis, M. pneumoniae,* micobactéria, *Legionella pneumophila* e vírus respiratórios. *S. pneumoniae* é o patógeno viral mais prevalente.

Doença pulmonar não infecciosa (incluindo aspiração gástrica, aspiração de corpo estranho, atelectasias, malformações congênitas, insuficiência cardíaca congênita, neoplasias, tumores, como granuloma de plasmócitos, DPI crônica e hemossiderose pulmonar) deve ser considerada no diagnóstico diferencial de infiltrados localizados ou difusos. Na presença de derrames também devem ser considerados distúrbios não infecciosos adicionais, como doenças do colágeno, neoplasia e infarto pulmonar.

Complicações

Empiema pode ocorrer frequentemente com doença estafilocócica, pneumocócica e doença causada pelo estreptococo β-hemolítico do grupo A. Locais distais de infecção-meningite, otite média, sinusite (especialmente dos etmoides) e septicemia podem estar presentes, particularmente quando a doença é decorrente de *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*. Certos pacientes imunocomprometidos, como os esplenectomizados ou os portadores de hemoglobinopatia S, anemia falciforme ou talassemia, são especialmente propensos à septicemia generalizada causada por esses microrganismos.

Tratamento

O tratamento antibiótico para pneumonia bacteriana depende do cenário clínico. Em crianças com menos de 5 anos e um raio X de tórax positivo ou achados clínicos sugestivos, o patógeno mais provável é o *S. pneumoniae*, e o antibiótico de escolha é a amoxicilina para o manejo ambulatorial. A dose sugerida é de 80-100 mg/kg. Cefalosporinas de segunda geração são recomendadas para crianças alérgicas à penicilina; um macrolídeo também pode ser eficaz. Crianças com mais de 5 anos têm maior probabilidade de apresentar pneumonia atípica e, assim, o cenário clínico e o raio X de tórax podem ajudar a direcionar o tratamento. Quando possível, o tratamento pode ser guiado pelo antibiograma dos microrganismos isolados. (Para discussão adicional, ver Capítulo 37.)

A internação hospitalar ou não de uma criança depende de sua idade, da gravidade da doença, do microrganismo suspeito e da confiabilidade antecipada na aderência ao tratamento para pneumonia bacteriana. Crianças com mais de 3 meses de idade com pneumonia febril, lactentes em geral — e, com frequência, crianças que estão começando a engatinhar — necessitam de internação. Desconforto respiratório grave, apneia, hipoxemia, dificuldade alimentar, deterioração clínica sob tratamento ou complicações associadas (grandes derrames, empiema ou abscesso) indicam a necessidade de internação hospitalar imediata. O acompanhamento clínico cuidadoso dento de 12 h a 5 dias frequentemente está indicado em pacientes não internados.

Considerações terapêuticas adicionais incluem oxigênio, umidificação dos gases inalados, hidratação e suplementação eletrolítica e nutrição. A coleta de líquido pleural para fins

diagnósticos está indicada inicialmente para direcionar o tratamento antimicrobiano. A drenagem de líquido pleural para fins terapêuticos também pode estar indicada.

Prognóstico

Para o hospedeiro imunocompetente, no qual a pneumonia bacteriana foi adequadamente reconhecida e tratada, a taxa de sobrevida é alta. Por exemplo, a taxa de mortalidade decorrente de pneumonia pneumocócica não complicada é inferior a 1%. Quando o paciente sobrevive à doença inicial, uma função pulmonar anormal persistente após um empiema é surpreendentemente incomum, mesmo quando tiver ocorrido retardo no tratamento ou quando o tratamento não tiver sido apropriado. A imunização com vacina pneumocócica auxilia na prevenção da pneumonia.

Durbin WJ, Stille C: Pneumonia. Pediatr Rev 2008;29(5):147–158 [PMID 18450836].

Stein RT, Marostica PJ: Community-acquired pneumonia: A review and recent advances. Pediatr Pulmonol 2007;42(12): 1095–1103.

PNEUMONIA VIRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pródromos de infecção das vias respiratórias superiores (febre, coriza, tosse, rouquidão).
- Sibilos ou estertores.
- Mialgia, mal-estar, cefaleia (crianças maiores).

Considerações gerais

A maioria das pneumonias em crianças é causada por vírus. VRS, vírus parainfluenza (1, 2 e 3), vírus *influenza* (A e B) e metapneumovírus humano são responsáveis pela grande maioria dos casos. A gravidade da doença, a gravidade da febre, os achados radiográficos e as características da tosse ou dos ruídos pulmonares não diferenciam de forma confiável entre pneumonias virais e bacterianas. Além do mais, tais infecções podem coexistir; no entanto, derrames pleurais substanciais, pneumatoceles, abscessos, consolidação lobar com expansão do volume pulmonar e a apresentação radiológica de pneumonia redonda geralmente não são compatíveis com doença viral.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Uma infecção respiratória superior frequentemente precede o início de doença respiratória inferior decorrente de vírus. Apesar de sibilos e estridor poderem ser proeminentes na doença viral, tosse, sinais de dificuldade respiratória (taquipneia, retrações, gemência e batimentos de asa do nariz) e achados físicos (estertores e redução do murmúrio vesicular) podem não ser distinguíveis daqueles apresentados na pneumonia bacteriana.

B. Achados laboratoriais

A contagem de leucócitos periféricos pode estar normal ou levemente aumentada, não sendo útil para diferenciar entre doença viral e bacteriana.

Métodos rápidos para o diagnóstico viral — como testes fluorescentes de anticorpos ou imunoensaios ligados a enzimas — devem ser realizados em secreções nasofaríngeas, visando confirmar este diagnóstico em pacientes de alto risco e fazer o controle epidemiológico ou da infecção. O diagnóstico rápido para infecção por VRS não elimina a possibilidade de infecção concomitante com outros patógenos.

C. Exames de imagem

Radiografias torácicas com frequência mostram infiltrado intersticial principalmente peri-hilar, infiltrados peribrônquicos ou consolidações broncopneumônicas. Consolidação lobar ou atelectasias podem ocorrer, assim como na pneumonia bacteriana. Pacientes com doença causada por adenovírus podem apresentar pneumonias necrosantes graves, resultando no desenvolvimento de pneumatoceles. Hiperinsuflação pulmonar poderá ocorrer quando o envolvimento de pequenas vias respiratórias for proeminente.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de pneumonia viral é o mesmo da pneumonia bacteriana. Pacientes com predomínio de sibilos podem apresentar asma, obstrução das vias respiratórias causada por aspiração de corpos estranhos, traqueíte bacteriana ou viral aguda ou doença parasitária.

Complicações

A pneumonia viral ou laringotraqueobronquite pode predispor o paciente à traqueíte bacteriana ou pneumonia subsequentes, como sequelas imediatas. Bronquiolite obliterante ou insuficiência respiratória crônica pode contribuir para asma persistente em alguns pacientes. Bronquiectasias, DPI crônica e pulmão hipertransparente unilateral (síndrome de Sawyer-James) podem se instalar após pneumonias por sarampo, adenovírus e *influenza*. Granuloma de plasmócitos pode se desenvolver como uma sequela rara da pneumonia viral ou bacteriana.

Tratamento

Cuidados gerais de suporte para pneumonia viral são os mesmos da pneumonia bacteriana. Os pacientes podem se apresentar com comprometimento do estado geral e devem ser internados de acordo com o grau desse comprometimento. Como a doença bacteriana muitas vezes não pode ser excluída definitivamente, os antibióticos podem estar indicados.

Pacientes com risco de infecções por VRS com risco de vida (p. ex., aqueles com DBP ou outras condições pulmonares graves, doença cardíaca congênita ou imunocomprometimento significativo) devem ser internados, e a administração de ribavirina deve ser considerada. Exames diagnósticos rápidos podem ser úteis para orientar o tratamento (ver seção anterior

sobre Bronquiolite Obliterante, tratamento). Estes pacientes de alto risco, assim como todas as crianças de 6 meses a 5 anos de idade devem ser imunizados anualmente contra vírus da *influenza* A e B). Porém, a despeito da imunização, a infecção por *influenza* pode ocorrer. Quando dados epidemiológicos disponíveis indicam uma infecção ativa por *influenza* A na comunidade, deve-se considerar a administração precoce de rimantadina, hidrocloreto de amantadina ou fosfato de oseltamivir para lactentes de risco e crianças com suspeita de infecção. Crianças com suspeita de pneumonia viral devem ser mantidas em isolamento respiratório.

Prognóstico

Apesar de a maioria das crianças com pneumonia viral apresentar recuperação completa, pode ocorrer piora da asma, função pulmonar anormal ou radiografias de tórax anormais, insuficiência respiratória persistente e até óbito em pacientes de alto risco, como recém-nascidos ou aqueles com doença subjacente pulmonar, cardíaca ou imunodeficiência. Pacientes com infecções por adenovírus ou aqueles concomitantemente infectados com VRS e patógenos secundários, como *influenza*, adenovírus, citomegalovírus ou *P. jiroveci*, também podem apresentar um pior prognóstico.

Durbin WJ, Stille C: Pneumonia. Pediatr Rev 2008;29:147–160 [PMID: 18450836].

Klig JE: Current challenges in lower respiratory infections in children. Curr Opin Pediatr 2004;16:107 [PMID: 14758123].

BRONQUIOLITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Síndrome clínica caracterizada por um ou mais dos achados a seguir: tosse, taquipneia, trabalho respiratório aumentado e hipoxia.
- Irritabilidade, dificuldade de alimentação, vômitos.
- Sibilos e estertores à ausculta pulmonar.

A bronquiolite é a doença respiratória aguda grave mais frequente em lactentes e crianças pequenas. O diagnóstico de bronquiolite se baseia em achados clínicos, incluindo uma infecção de via respiratória superior que progride com tosse, taquipneia, desconforto respiratório, estertores ou sibilos ao exame físico. Na maior parte da literatura dos EUA, essa definição de bronquiolite se aplica especificamente a crianças com menos de 2 anos. Um a 3% dos lactentes com bronquiolite necessitarão de internação hospitalar, principalmente durante os meses de inverno. Parainfluenza, metapneumovírus, *influenza* e adenovírus, *Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma, Bocavírus* e *Pneumocystis* são causas menos comuns de bronquiolite durante a primeira infância.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A evolução comum da bronquiolite por VRS é de febre durante 1-2 dias, rinorreia e tosse, seguidas de sibilos, taquipneia e desconforto respiratório. O padrão respiratório é tipicamente superficial, com respirações rápidas. Batimentos de asas do nariz, cianose, retrações e estertores podem estar presentes, associados a prolongamento da fase expiratória e sibilos, dependendo da gravidade da doença. Alguns lactentes podem apresentar apneia e poucos achados de ausculta, mas, subsequentemente, podem desenvolver estertores, roncos e sibilos expiratórios.

B. Achados laboratoriais e de imagem

Um lavado viral nasal pode ser realizado para identificar o patógeno causador, mas não é necessário para estabelecer o diagnóstico de bronquiolite. A contagem de leucócitos periféricos pode estar normal ou apresentar uma leve linfocitose. Radiografias torácicas não estão indicadas em crianças com achados bilaterais e simétricos ao exame, que não apresentem desconforto respiratório significativo e que não tenham temperatura elevada para a idade. Quando realizados, os achados radiológicos torácicos em geral são inespecíficos e incluem, tipicamente, hiperinsuflação, infiltrados peribrônquicos, acentuação dos infiltrados intersticiais e atelectasias subsegmentares.

Complicações

As principais preocupações incluem não somente os efeitos agudos da bronquiolite, mas também o desenvolvimento de reatividade excessiva crônica das vias respiratórias (asma). Bronquiolite decorrente de infecção por VRS contribui substancialmente para a morbidade e a mortalidade em crianças portadoras de distúrbios subjacentes, incluindo doença pulmonar crônica da prematuridade, FC, doença cardíaca congênita e imunodeficiência.

Prevenção e tratamento

A prevenção mais eficaz contra infecção por VRS inclui técnicas de lavagem apropriada de mãos e redução da exposição aos potenciais fatores de risco ambientais. Desafios importantes impediram o desenvolvimento de uma vacina VRS até o presente, porém é possível esperar pela aprovação de um novo produto em breve. A profilaxia com um anticorpo monoclonal (palivizumab) demonstrou ser eficaz na redução da taxa de internações e morbidade associadas em lactentes prematuros de alto risco e naqueles portadores de condições cardiopulmonares crônicas.

Apesar de a maioria das crianças com bronquiolite por VRS poder ser tratada de forma ambulatorial, a internação é necessária em crianças infectadas que apresentam hipoxemia em ar ambiente, história de apneia, taquipneia moderada com dificuldades à alimentação e desconforto respiratório acentuado e com retrações. Crianças de alto risco para internação incluem lactentes (com menos de 6 meses), especialmente aqueles com uma história de prematuridade e aqueles com distúrbios cardiopulmonares crônicos subjacentes. No hospital, o tratamento

deve incluir medidas de suporte, como aspiração frequente e administração adequada de líquidos para manter a hidratação. Na presença de hipoxemia, deve ser administrada suplementação de oxigênio. Não existem evidências que apoiem o uso de antibióticos em crianças com bronquiolite, a não ser que haja evidência de uma pneumonia bacteriana associada. Broncodilatadores e corticosteroides não demonstraram alterar a gravidade ou a duração da doença e, consequentemente, não são recomendados.

Pacientes com risco de infecções por VRS com risco de morte (p. ex., aqueles com DBP ou outras condições pulmonares graves, doença cardíaca congênita ou que estejam gravemente imunocomprometidos) devem ser internados, e a administração de ribavirina deve ser considerada. Testes rápidos para diagnóstico viral podem ser úteis para orientar o tratamento (ver seção sobre Bronquiolite Obliterante, prevenção).

Prognóstico

Para a maioria dos lactentes com bronquiolite aguda, o prognóstico é muito bom. Com o desenvolvimento de cuidados de suporte e profilaxia como palivizumab, a taxa de mortalidade entre lactentes de alto risco diminuiu substancialmente.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis: Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118:1774 [PMID: 17015575].

Simoes EA: Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: Clearcut association or equivocal evidence? Pediatrics 2007;119: 1210 [PMID: 17545392].

Smyth RL, Openshaw PJ: Bronchiolitis. Lancet 2006;368:312 [PMID: 16860701].

Yanney M, Vyas H: The treatment of bronchiolitis. Arch Dis Childhood 2008 Sep;93(9):793–798 [PMID: 18539685].

PNEUMONIAS ATÍPICAS: PNEUMONIAS POR *CHLAMYDIA*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse, faringite, taquipneia, estertores, poucos sibilos, febre.
- Conjuntivite de inclusão, eosinofilia e elevação das imunoglobulinas em alguns casos.

Considerações gerais

Em crianças, o *C. pneumoniae* é um patógeno respiratório comum e pode causar 5-20% de todas as pneumonias respiratórias comunitárias. Essas doenças do trato aéreo inferior frequentemente são pouco sintomáticas ou assintomáticas, mas, às vezes, este pode ser um patógeno grave.

Doença pulmonar causada por *C. trachomatis* em geral evolui gradualmente com a progressão da infecção em direção descendente no trato respiratório. Os lactentes podem aparentar bom estado geral, a despeito da presença de doença pulmonar significativa. Hoje em dia, infecções em lactentes assumiram proporções epidêmicas em contextos urbanos em todo o mundo. O *C. pneumoniae* atualmente é reconhecido como a causa comum de infecções respiratórias em adultos e crianças.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A tosse quase sempre está presente. Pode ter um caráter em *staccato* e lembra a tosse da coqueluche. O lactente em geral está taquipneico. Estertores inspiratórios disseminados são comumente percebidos à ausculta, sibilos são mais raros. Cerca de 50% dos lactentes com pneumonia por *C. trachomatis* apresentam conjuntivite de inclusão ativa ou uma história anterior de conjuntivite. Rinofaringite com secreção nasal ou otite média podem ter ocorrido ou estar presentes no momento. Pacientes do sexo feminino podem apresentar vulvovaginite.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Apesar de os pacientes poderem estar frequentemente hipoxêmicos, a retenção de dióxido de carbono é incomum. Foi observada eosinofilia no sangue periférico (400 células/mL). Imunoglobulinas no soro são, em geral, anormais. IgM praticamente sempre está elevada, IgG está alta em muitos pacientes e IgA anormal é menos frequente.

O *C. trachomatis* pode ser identificado em lavados nasofaríngeos usando anticorpo fluorescente ou técnicas de cultura. O isolamento de *C. pneumoniae* pode ser difícil, e o diagnóstico com frequência é feito por testes sorológicos. Estes testes podem ser realizados para confirmar o diagnóstico em pacientes de alto risco com dificuldade diagnóstica, para vigilância epidemiológica ou controle da infecção.

Radiografias de tórax podem revelar infiltrados intersticiais difusos e infiltrados alveolares em manchas, espessamento peribrônquico ou consolidação focal. Pode ser observada uma pequena retração pleural. Apesar da ausência usual de sibilos, a hiperexpansão está comumente presente.

Diagnóstico diferencial

Pneumonias bacterianas, virais e fúngicas (*P. jiroveci*) devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Lactentes prematuros e aqueles com DBP também podem apresentar pneumonia por clamídia. O *C. pneumoniae* com frequência está acompanhado de infecção associada a outros patógenos, particularmente *S. pneumoniae* e *M. pneumoniae.*

Tratamento

Deve ser administrada antibioticoterapia com macrolídeos ou sulfisoxazole. Internação hospitalar pode ser necessária para crianças com desconforto respiratório significativo, paroxismos de tosse ou apneia após tosse. Alguns pacientes podem necessitar de oxigenoterapia por períodos prolongados.

Prognóstico

Um aumento da incidência de doença obstrutiva de via respiratória e de testes anormais de função pulmonar pode ocorrer por pelo menos 7-8 anos após a infecção.

Brunetti L et al.: The role of pulmonary infection in pediatric asthma. Allergy Asthma Proc 2007;28:190 [PMID: 17479603].

Darville T: *Chlamydia trachomatis* infections in neonates and young children. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:235 [PMID: 16210104].

Principi N, Esposito S: Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory tract infections. Lancet Infect Dis 2001;1:334 [PMID: 11871806].

PNEUMONIAS ATÍPICAS: PNEUMONIA POR MICOPLASMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre.
- Tosse.
- Mais comum em crianças com mais de 5 anos de idade.

Considerações gerais

O *M. pneumoniae* é uma causa comum de pneumonia sintomática em crianças maiores, apesar de poder ser observada em crianças com menos de 5 anos. Pode ocorrer uma infecção endêmica ou epidêmica. O período de incubação é longo (2-3 semanas), e o início dos sintomas é insidioso. Apesar de o pulmão ser o lugar primário da infecção, complicações extrapulmonares podem ocorrer algumas vezes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Febre, tosse, cefaleia e mal-estar são sintomas comuns na evolução da doença. Apesar de a tosse geralmente ser seca no início, pode ocorrer o desenvolvimento de tosse produtiva durante a progressão da doença. Faringite, otite média, otite externa e miringite bolhosa podem ocorrer. Estertores costumam estar estão presentes ao exame torácico; redução ou abafamento dos sons respiratórios à percussão sobre a área envolvida podem estar presentes.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

A contagem total e diferencial de leucócitos geralmente está normal. Os títulos de hemaglutinina podem ser determinados e estar elevados durante a fase aguda. Um título de 1:64 ou um maior apoia o diagnóstico. Titulagens agudas ou convalescentes para o *M. pneumoniae* demonstrando um aumento de quatro vezes ou mais dos anticorpos específicos confirmam o diagnóstico. O diagnóstico de pneumonia por micoplasma por meio da reação em cadeia da polimerase está se tornando mais acessível.

Radiografias torácicas geralmente demonstram infiltrados intersticiais ou broncopneumônicos, com frequência nos lobos médio ou inferior. Derrames pleurais são extremamente incomuns.

Complicações

Pode ocorrer envolvimento extrapulmonar sanguíneo, do sistema nervoso, da pele, do coração ou das articulações. Anemia hemolítica autoimune com Coombs direto positivo, ocasionalmente um distúrbio com risco de morte, é a anormalidade hematológica mais comum que pode acompanhar uma infecção por *M. pneumoniae*. Também foram descritos distúrbios da coagulação e trombocitopenia, bem como infarto cerebral, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, envolvimento de nervos cranianos e psicose. Uma variedade de erupções cutâneas, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, pode ocorrer. Também podem ocorrer miocardite, pericardite e um quadro clínico semelhante à febre reumática.

Tratamento

Antibioticoterapia com um macrolídeo por 7-10 dias geralmente abrevia a evolução da doença. Ciprofloxacina é uma alternativa possível. Medidas de suporte, incluindo hidratação, antitérmicos e repouso no leito, são úteis.

Prognóstico

Na ausência de complicações extrapulmonares menos comuns, a expectativa para a recuperação é excelente. A extensão com a qual o *M. pneumoniae* pode iniciar ou exacerbar doença pulmonar crônica ainda não está bem compreendida.

Brunetti L et al.: The role of pulmonary infection in pediatric asthma. Allergy Asthma Proc 2007;28:190 [PMID: 17479603].

Hammerschlag MR: *Mycoplasma pneumoniae* infections. Curr Opin Infect Dis 2001;14:181 [PMID: 11979130].

Waites KB: New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. Pediatr Pulmonol 2003;36:267 [PMID: 12950038].

TUBERCULOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Teste cutâneo de tuberculina positivo ou hospedeiro anérgico.
- Cultura positiva para *M. tuberculosis*.
- Sintomas de doença ativa (quando presentes): tosse crônica, anorexia, perda de peso ou pouco ganho ponderal, febre, sudorese noturna.

Considerações gerais

A tuberculose é uma doença ubíqua e potencialmente fatal, resultando da infecção por *M. tuberculosis*. O espectro clínico da doença inclui infecção primária assintomática, nódulos calcificados, derrames pleurais, lesões cavitárias primárias progressivas, disseminação por contiguidade para estruturas torácicas adjacentes, tuberculose miliar aguda e síndrome da distrição respiratória aguda, reativação maciça da infecção no hospedeiro imunocomprometido, disseminação linfo-hematogênica oculta e envolvimento metastático extrapulmonar em praticamente qualquer localização. Como a transmissão em geral ocorre através de gotículas respiratórias, a tuberculose pulmonar parenquimatosa constitui mais de 85% dos casos. A tuberculose pulmonar é o foco desta discussão; manifestações adicionais de tuberculose são discutidas no Capítulo 40.

Após uma ressurgência na década de 1980 e no início da década de 1990, a tuberculose declinou em todos os grupos etários nos EUA, incluindo as crianças. Esta tendência continuou até 2006, o ano mais recente para o qual existem dados disponíveis. No entanto, a doença permanece sendo uma causa significativa de mortalidade e óbito em todo o mundo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria das crianças com tuberculose é assintomática e se apresenta com um teste cutâneo de tuberculina positivo. Sintomas de doença ativa, quando presentes, podem incluir tosse crônica, anorexia, perda de peso ou ganho de peso reduzido, febre e sudorese noturna. Crianças também podem se apresentar com sintomas de obstrução da via respiratória, com pneumonia bacteriana secundária, ou colabamento da via respiratória resultando de adenopatia hilar.

Como a maioria das crianças infectadas com tuberculose é assintomática, uma pista diagnóstica de infecção pode ser o contato com um indivíduo com tuberculose — em geral, um familiar idoso, um cuidador ou uma pessoa que residiu previamente em uma região na qual a tuberculose é endêmica — ou uma história de viagem ou residência em tal área. Crianças sem-teto e em situação de pobreza extrema também apresentam alto risco, pois estão em contato com adultos de alto risco (pacientes com Aids, residentes ou empregados em instituições correcionais ou lares de idosos, usuários de drogas e profissionais da saúde). Uma vez expostos, pacientes pediátricos apresentam risco para o desenvolvimento de doença ativa, incluindo lactentes e aqueles com desnutrição, Aids, diabetes melito ou imunossupressão (quimioterapia para câncer ou corticosteroides).

Os sintomas de doença ativa previamente citados ocorrem com maior frequência durante os primeiros anos de infecção. Após esse período, a infecção permanece inativa até a adolescência, na qual a reativação da tuberculose pulmonar é comum. Em qualquer estágio, tosse crônica, anorexia, perda ou pouco ganho de peso e febre são sinais clínicos de reativação. Note-se que, exceto em pacientes com complicações ou doença avançada, há poucos achados físicos.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Um teste cutâneo de tuberculina positivo é definido pelo tamanho da enduração medida pelo profissional de saúde 48-72 h após injeção intradérmica de 5 unidades de tuberculina de derivado proteico purificado (PPD). Um teste positivo é definido como uma enduração maior ou igual a 5 mm em pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença (i.e., imunocomprometidos, aqueles com história de um teste ou radiografia positivos, crianças com menos de 4 anos de idade e aquelas com contato próximo com alguém portador de doença ativa); maior do que 10 mm em pacientes de populações de risco ou expostas a populações de risco (i.e., nascidas em países com alta prevalência, usuários de drogas injetáveis, com dificuldades de acesso a cuidados médicos, ou que vivem em instituições como presídios, abrigos para pessoas sem-teto ou lares de idosos); e maiores que 15 mm naqueles que têm baixo risco. Testes de escarificação não devem ser usados. Controle apropriado de testes cutâneos, como da hipersensibilidade à difteria-tétano, parotidite ou *Candida albicans*, devem ser aplicados a pacientes com suspeita ou comprovação de imunossupressão, ou naqueles com possível doença grave disseminada. Se esses pacientes não respondem ao PPD, a possibilidade de tuberculose não está excluída. Em casos suspeitos, paciente, família próxima e portadores suspeitos devem realizar teste de tuberculina. Como a cura — mais do que a progressão — é a evolução comum no hospedeiro não comprometido, um teste de tuberculina positivo pode ser a única manifestação. O foco primário (em geral isolado) e associado a envolvimento nodal pode não ser observado radiograficamente. Para pacientes nascidos fora dos EUA ou para aqueles que receberam previamente imunização com bacilo de Calmette-Guérin, uma enduração maior do que 5 mm deve ser considerada positiva, devendo ser posteriormente avaliada.

Existem novos testes sorológicos sendo estudados em adultos e crianças. Por exemplo, T-spot.TB (Oxford Immunotec, U.K.) e Quantiferon-TB Gold (Cellestis, Australia) atualmente estão sendo testados em adultos. Diretrizes para interpretação dos testes em populações pediátricas não estão disponíveis. Além disso, não está claro como distinguir entre infecção nova e infecção em lactentes usando estes ensaios imunológicos.

C. Exames de imagem

Radiografias anteroposterior e lateral do tórax devem ser obtidas em todos os casos suspeitos. A cultura para *M. tuberculosis* é fundamental para o diagnóstico e para a definição de sensibilidade ao medicamento. Lavados gástricos matinais após um jejum noturno devem ser realizados em três ocasiões em lactentes e crianças com suspeita de tuberculose pulmonar ativa, antes que o tratamento seja iniciado e sempre que a gravidade da doença permitir. Apesar de a coloração para bacilos álcool-ácido resistentes desse material ter pouco valor diagnóstico, este é o local ideal para cultura. A despeito da importância crescente do isolamento do microrganismo em decorrência da múltipla resistência a medicamentos, somente 40% das crianças apresentará culturas positivas.

D. Exames especiais

Culturas do escarro de crianças maiores e adolescentes também podem ser úteis. Colorações e culturas de secreções brônquicas podem ser obtidas por meio de broncoscopia. Na presença de derrame pleural, biópsia pleural para realização de culturas e exame histopatológico para granulomas ou microrganismos

fornecem informação diagnóstica. O envolvimento das meninges também é possível em crianças pequenas, e uma punção lombar deve ser considerada na avaliação deste grupo.

Diagnóstico diferencial

Doenças fúngicas que afetam principalmente os pulmões, como histoplasmose, coccidiomicose, criptococose e blastomicose norte-americana, podem lembrar a tuberculose e, em alguns casos nos quais o diagnóstico não está claro, devem ser excluídas por meio de biópsia ou estudos sorológicos apropriados. Micobactérias atípicas podem envolver os pulmões, especialmente no paciente imunocomprometido. Dependendo de sua apresentação, diagnósticos, como neoplasias linforreticulares ou outros tumores, distúrbios colágeno-vasculares ou outras infecções pulmonares podem ser consideradas.

Complicações

Além das complicações listadas nas seções sobre considerações gerais e achados clínicos, podem ocorrer linfadenite, meningite, osteomielite, artrite, enterite, peritonite e doença renal, ocular, da orelha média e da pele. Lactentes nascidos de pais infectados com o *M. tuberculosis* têm um grande risco para o desenvolvimento da doença. A possibilidade de comprometimento das vias respiratórias com risco de morte sempre deve ser considerada em pacientes com grandes lesões mediastinais ou hilares.

Tratamento

Como o risco de hepatite devido à isoniazida é extremamente baixo em crianças, essa medicação está indicada naqueles com um teste cutâneo de tuberculina positivo. Isso reduz bastante o risco de doença ativa e complicações subsequentes com morbidade mínima. Tratamento com isoniazida e rifampicina durante 6 meses, mais pirazinamida durante os 2 primeiros meses, está indicado quando a radiografia torácica está anormal ou quando existe doença extrapulmonar. Sem pirazinamida, a isoniazida associada à rifampicina deve ser administrada por 9 meses. Em geral, as complicações mais graves da tuberculose são tratadas com um número maior de fármacos (ver Capítulo 40). O tratamento sob observação direta (duas a três vezes por semana) é indicado quando houver suspeita de não aderência. Recomendações para quimioterapia antituberculosa com base no estágio da doença estão sendo permanentemente atualizadas. A edição mais atual do *Red book*, da AAP, é uma fonte confiável para estes protocolos.*

Corticosteroides são usados para o controle da inflamação em pacientes selecionados que sejam portadores de compressão de vias respiratórias por linfonodos com riscos de morte, derrame pericárdico agudo, derrame pleural maciço com desvio mediastinal ou tuberculose miliar com insuficiência respiratória.

Prognóstico

Em pacientes com um sistema imune intacto, o tratamento antituberculoso atual oferece um bom potencial de recuperação. Para pacientes com imunodeficiências, microrganismos resistentes a múltiplos fármacos, pouca aderência ao tratamento medicamentoso ou complicações avançadas, o prognóstico é reservado. Microrganismos resistentes a múltiplas medicações são cada vez mais comuns. A resistência ocorre porque um médico prescreve um regime medicamentoso inadequado, ou porque o paciente deixa de tomar a medicação. Quando a resistência ou intolerância a isoniazida e rifampicina impede o seu uso, as taxas de cura são iguais ou inferiores a 50%.

Newton S et al.: Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis 2008; 8:498–510 [PMID 18652996].
Powell DA, Hunt WG: Tuberculosis in children: An update. Adv Pediatr 2006;53:279 [PMID: 17089872].

PNEUMONIA POR ASPIRAÇÃO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de aspiração recorrente ou de um evento com aspiração.
- Desconforto respiratório de início recente, necessidade de oxigênio, ou, em algumas crianças, febre após um episódio de aspiração ou em uma criança com história conhecida de aspiração.
- Achados focais ao exame físico (geralmente laterais).

Pacientes cujos mecanismos de defesa anatômicos estão diminuídos têm risco de pneumonia por aspiração (Quadro 18-3). A doença aguda comumente é causada por bactérias presentes na cavidade oral (especialmente anaeróbios gram-negativos). Aspiração crônica com frequência causa crises recorrentes de pneumonia febril aguda. Também pode levar a infiltrados focais crônicos, atelectasias e a um quadro clínico semelhante à asma ou DPI, bronquiectasias ou incapacidade de desenvolvimento.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Febre de início agudo, tosse, desconforto respiratório ou hipoxemia em pacientes de risco sugerem pneumonia por aspiração.

Quadro 18-3 Fatores de risco para pneumonia por aspiração

Convulsões
Depressão do nível de consciência
Refluxo gastresofágico, emese ou obstrução gastrintestinal recorrentes
Distúrbios neuromusculares com disfunção da aspiração-deglutição
Anormalidades anatômicas (fenda laríngea, fístula traqueoesofágica, paralisia de prega vocal)
Doenças debilitantes
Lesões ocultas de tronco cerebral
Quase afogamento
Sondas nasogástricas, endotraqueais ou tubos de traqueostomia
Doença periodontal grave

* N. de R.T. No Brasil, as recomendações do Ministério da Saúde podem ser encontradas em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual-de-recomendacoes-controle-td-novo.pdf.

Achados anormais no exame físico do tórax, como estertores, roncos ou redução do murmúrio vesicular, podem, inicialmente, estar limitados à região pulmonar na qual ocorrer a aspiração. Apesar de qualquer região poder ser afetada, o lado direito — principalmente o lobo superior direito no paciente em supinação — é o mais comumente afetado. Em pacientes com aspiração crônica, podem ocorrer sibilos difusos. Estertores generalizados também podem estar presentes. Tais pacientes podem não desenvolver pneumonias febris agudas.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Radiografias de tórax podem revelar consolidação lobar ou atelectasias e infiltrados alveolares focais ou generalizados, assim como infiltrados intersticiais. Em alguns pacientes com aspiração crônica, podem ser observados infiltrados peri-hilares com ou sem alçaponamento de ar bilateral.

Em pacientes gravemente enfermos com doença febril aguda e, especialmente quando a pneumonia é complicada por um derrame pleural, deve ser feito um diagnóstico bacteriológico. Além de hemoculturas e culturas do líquido pleural, podem ser consideradas culturas de secreções traqueobrônquicas e espécimes de lavado broncoalveolar (ver seção anterior sobre Cultura de material a partir do trato respiratório).

Em pacientes com pneumonite por aspiração crônica, a documentação da aspiração como causa da doença pode ser difícil. Exames contrastados com bário, usando líquidos de consistência crescente, podem fornecer evidências de disfunção de sucção — deglutição ou fenda laríngea. Deglutogramas com bolo de bário com boa distensão do esôfago podem ajudar a identificar uma fístula traqueoesofágica oculta. Refluxo gastresofágico pode ser um fator de risco para aspiração durante o sono, e um estudo noturno, ou de 24 h, do pH esofágico também pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de refluxo gastresofágico. Apesar de a cintigrafia ser comumente usada, o ganho diagnóstico neste tipo de estudo é muito pequeno. Broncoscopia rígida em lactentes ou broncoscopia flexível em crianças maiores pode ser usada para identificação de anormalidades anatômicas, como fenda traqueal e fístula traqueoesofágica. Broncoscópio flexível e amostras de lavado broncoalveolar para pesquisa de macrófagos carregados de lipídeos também podem sugerir aspiração crônica.

Diagnóstico diferencial

No paciente com doença aguda, devem ser consideradas pneumonias virais e bacterianas. No paciente cronicamente doente, o diagnóstico diferencial pode incluir distúrbios causando pneumonia recorrente (p. ex., imunodeficiências, disfunção ciliar ou corpo estranho), sibilância crônica ou distúrbios pulmonares intersticiais (ver seção a seguir), dependendo da apresentação.

Complicações

Empiema e abscesso pulmonar podem complicar a pneumonia aguda por aspiração. A aspiração crônica também pode resultar em bronquiectasia.

Tratamento

A pneumonia por aspiração leva à pneumonite química e, em alguns casos, o tratamento de suporte é a única terapia recomendada. Tratamento antimicrobiano para pacientes com doença aguda por aspiração inclui cobertura para microrganismos anaeróbios gram-negativos. Em geral, a clindamicina é apropriada para uma cobertura inicial. Contudo, em algumas infecções adquiridas no hospital, é necessária uma cobertura adicional para *P. aeruginosa* multirresistente, estreptococos e outros microrganismos.

O tratamento de pneumonia por aspiração recorrente e crônica pode incluir: correção cirúrgica de anormalidades anatômicas, melhora da higiene oral, melhora da hidratação, administração de broncodilatadores por via inalatória, fisioterapia torácica e aspiração das vias respiratórias. Em pacientes com comprometimento do SNC, pode ser necessário instituir alimentação exclusivamente por meio de gastrostomia e (em alguns) pode ser necessária uma traqueostomia para o controle das secreções de vias respiratórias. Refluxo gastresofágico, quando presente nesses pacientes, também requer correção cirúrgica, frequentemente.

Prognóstico

O resultado está diretamente relacionado ao distúrbio que causa a aspiração.

Brook I: Anaerobic pulmonary infections in children. Pediatr Emerg Care 2004;20:636 [PMID: 15599270].

Colombo JL, Hallberg TK: Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: In search of gold (standards). Pediatr Pulmonol 1999;28:79 [PMID: 10423305].

Methany NA et al.: Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: Frequency, outcomes, and risk factors. Crit Care Med 2006;34:687 [PMID: 16484901].

DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL NA CRIANÇA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Manifesta-se de forma aguda no período neonatal ou subaguda em lactentes e crianças.
- Lactentes e crianças pequenas têm diagnósticos diferentes de adolescentes e adultos.
- A presença de três a cinco dos critérios a seguir, na ausência de uma etiologia primária identificada, é sugestiva de doença pulmonar intersticial na criança (DPI):
  - Sintomas de distúrbio da função respiratória (tosse, taquipneia, retrações, intolerância ao exercício).
  - Evidência de distúrbios da troca gasosa (hipoxemia de repouso ou hipercarbia, dessaturação com exercício).
  - Infiltrados difusos aos exames de imagem.
  - Presença de ruídos adventícios (estertores, sibilos).
  - Espirometria, volumes pulmonares ou capacidade de difusão do monóxido de carbono anormais.
- História de exposição (p. ex., pássaros, poeiras orgânicas, tratamento com fármaco, banheiras de hidromassagem aquecidas, mofo), doença pulmonar prévia, imunossupressão, sintomas de doença do tecido conectivo, história familiar de doença pulmonar (especialmente DPI) ou de óbito infantil precoce decorrente de doença pulmonar.

Considerações gerais

A síndrome da doença pulmonar intersticial DPI da criança é uma constelação de sinais e sintomas, e não um diagnóstico específico. Uma vez reconhecida, a síndrome DPI na criança deve levar à investigação da possibilidade de uma DPI rara mais específica. Distúrbios conhecidos podem se apresentar sob a forma de DPI na criança, e devem ser excluídos como a causa primária dos sintomas. Estes distúrbios incluem FC, miocardiopatias, asma, infecção aguda, imunodeficiência, doença neuromuscular, escoliose, anormalidades da caixa torácica, DBP típica ou síndrome da distrição respiratória neonatal, além de aspiração significativa confirmada em um deglutograma. Porém, se os pacientes apresentam sintomas desproporcionais ao diagnóstico, deve-se considerar outras formas de DPI.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A DPI na criança pode se apresentar de modo agudo no período neonatal, com insuficiência respiratória, ou gradualmente, com tosse crônica ou história de dispneia aos esforços. A criança com doença mais avançada pode apresentar dispneia mais intensa, taquipneia, retrações, cianose, baqueteamento digital, ganho de peso inadequado ou perda de peso.

B. Achados laboratoriais

Uma vez reconhecida a DPI na criança, avaliações iniciais devem ser dirigidas para a exclusão de condições conhecidas. Avaliações iniciais devem incluir os seguintes estudos diagnósticos: radiografias, deglutograma com bário, testes de função pulmonar e testes cutâneos (ver seção anterior sobre Tuberculose), hemograma completo e taxa de hemossedimentação, teste do cloreto no suor para FC, eletrocardiograma ou ecocardiograma, imunoglobulinas do soro e outras avaliações imunológicas, exames do escarro (ver seção sobre Pneumonia no hospedeiro imunocomprometido) e possíveis estudos para vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, *M. pneumoniae, Chlamydia, Pneumocystis* e *Ureaplasma urealyticum*.

C. Exames de imagem

Radiografias do tórax são normais em até 10-15% dos pacientes. Frequentemente, DPIs específicas podem ser suspeitadas a partir de achados na TC de alta resolução com volume inspiratório e expiratório controlado, o que deve ser considerado precocemente durante a avaliação. Lactentes e crianças com menos de 5 anos necessitam de sedação, permitindo a realização simultânea de testes de função pulmonar adequadas para a faixa etária ou avaliação broncoscópica.

D. Exames especiais

Durante o teste de função pulmonar podem ser observados múltiplos padrões que dependem da DPI específica, como (1) um padrão restritivo com redução dos volumes pulmonares da complacência e da capacidade de difusão de CO; (2) um padrão com hiperinsuflação; ou (3) um padrão misto obstrutivo-restritivo. O sistema para teste de função pulmonar em recém-nascidos e crianças pode fornecer dados sobre a mecânica pulmonar e diferentes DPIs. Hipoxemia noturna ou induzida por exercício com frequência é a anormalidade de função pulmonar mais precocemente detectada em crianças.

Durante a segunda fase de avaliação, é feita a broncoscopia, para excluir anormalidade anatômicas, a obtenção de múltiplos esfregaços brônquicos, para examinar se a disfunção ciliar é uma possibilidade a ser considerada, e a obtenção de lavado broncoalveolar, para exames microbiológicos e citológicos.

Em pacientes com doença estável ou lentamente progressiva, pode-se aguardar pelos resultados do exame broncoscópico. Em pacientes com doença aguda, rapidamente progressiva, este estágio deve ser combinado com biópsia vídeo-toracoscópica. A biópsia pulmonar é o método mais confiável para o diagnóstico definitivo, desde que analisada por patologistas com experiência em DPIs da criança. Foi proposta uma nova classificação histológica para melhorar os resultados diagnósticos. O tecido deve ser processado de maneira padrão para colorações e culturas especiais, microscopia eletrônica e imunofluorescência para complexos imunológicos, caso indicadas. Apesar de a biópsia transbrônquica poder ser útil para o diagnóstico de alguns distúrbios difusos e da rejeição ao implante no caso de transplantes (p. ex., sarcoidose), sua utilidade global na DPI pediátrica é limitada até a presente data.

E. Exames genéticos

A análise genômica mutacional de tecidos e do sangue para proteínas surfactantes B e C (SP-B, SP-C) e *ABCA3* é atualmente oferecida em laboratórios clínicos, devendo ser considerada na maioria dos pacientes com doença pulmonar difusa ou uma forte história familiar de DPI. Recentemente, foram relatadas outras mutações genéticas para DPIs raras, oferecendo informação diagnóstica. Estas incluem displasia alveolar capilar (FOXF1), microlitíase pulmonar alveolar (SLC34A2) e intolerância à proteína lisinúrica (SLC7A7).

Diagnóstico diferencial

A DPI pediátrica é composta por um grupo de diversas condições que podem diferir das DPIs de adultos. Causas comuns de DPI em adultos, como UIP (pneumonite intersticial usual, também conhecida como fibrose pulmonar idiopática), que está associada a uma alta taxa de mortalidade, e bronquiolite respiratória, associada a tabagismo, não foram encontradas em crianças. Em contrapartida, condições recentemente identificadas, específicas da faixa pediátrica, como a hiperplasia de células neuroendócrinas da infância (HCNEI) ou a glicogenose intersticial pulmonar (GIP), não foram descritas em adultos. Outras DPIs da infância incluem as mutações de surfactante geneticamente reconhecidas SP-B, SP-C e *ABCA3*; anormalidades do desenvolvimento; e distúrbios de crescimento, especialmente em crianças pequenas. Crianças maiores têm maior probabilidade de apresentar mutações de surfactante SP-C ou *ABCA3*, pneumonite por hipersensibilidade ou doenças

colágeno-vasculares. Outras condições conhecidas também devem ser excluídas.

Complicações

Pode ocorrer insuficiência respiratória ou hipertensão pulmonar com *cor pulmonale*. Deficiências somáticas do crescimento frequentemente requerem suplementação nutricional. Mortalidade e morbidade podem ser significativas em algumas DPIs na criança.

Tratamento

O tratamento para causas conhecidas de DPI, como infecções, aspiração ou distúrbios cardíacos, deve ser direcionado para o distúrbio primário. É preciso saber que o tratamento para DPIs na criança é empírico e se baseia em relatos de caso e de séries pequenas. Nas DPIs não inflamatórias, como hiperplasia de célula neuroendócrinas da infância ou anormalidades do desenvolvimento ou crescimento, o tratamento é de suporte e não requer corticosteroides. Para DPIs por mutações com disfunção de surfactante, glicogenólise pulmonar intersticial, pneumonite por hipersensibilidade e doença sistêmica colágeno-vascular, os pacientes em geral são tratados inicialmente com glicocorticoides orais (2 mg/kg/dia) ou com pulsos de glicocorticoides mensais (doses IV de 10-30 mg/kg por 1-3 dias). Muitos pacientes necessitam de tratamento mais prolongado, com prednisona em dias alternados. Cloroquina (5-10 mg/kg/dia) pode ser útil em distúrbios selecionados, como pneumonite intersticial descamativa, mutações de disfunção do surfactante ou doença refratária. Em casos refratários, pode-se tentar azatioprina e ciclofosfamida. Agentes antifibróticos mais recentes, como interferona-γ, que está sendo investigado em pacientes adultos com fibrose pulmonar intersticial, ainda não foram testados em crianças até o momento. Finalmente, alguns pacientes com doença grave podem necessitar de ventilação mecânica ou transplante pulmonar para sobrevivência. As DPIs infantis devem ser avaliadas e tratadas por uma equipe multiprofissional com experiência em DPI na criança. A Child Family Foundation pode fornecer mais recursos de apoio para as famílias (http://childfoundation.us).

Prognóstico

O prognóstico é reservado em crianças com DPI decorrente por doenças vasculares do colágeno, mutações com disfunção de surfactante e distúrbios de desenvolvimento (p. ex., displasia alvéolo-capilar). Outras condições, como hiperplasia de células neuroendócrinas da infância e glicogenose pulmonar intersticial, não têm relatos de óbitos.

Deterding R: Evaluating infants and children with interstitial lung disease. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:333 [PMID: 17562503].

Deutsch G et al.: Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1120 [PMID: 17885266].

Hamvas A et al.: Genetic disorders of surfactant proteins. Neonatology 2007;91:311 [PMID: 17575475].

PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

Considerações gerais

A pneumonite por hipersensibilidade ou alveolite alérgica extrínseca é uma doença mediada por células T, envolvendo as vias respiratórias periféricas, o interstício e os alvéolos. Essa doença se apresenta sob a forma de DPI. Podem ocorrer formas agudas ou crônicas. Em crianças, as formas mais comuns se originam por exposição a aves domésticas e, ocasionalmente, aves selvagens ou excrementos de pássaros (p. ex., pombos domésticos, periquitos, papagaios ou pombos selvagens). Contudo, a inalação de praticamente qualquer tipo de poeira orgânica (bolor do feno, material de compostagem, fragmentos de madeira ou casca de árvores, serragem ou aerossóis de umidificadores ou vapor de banheiras de água quente podem causar a doença). Hipersensibilidade ao metotrexato também foi descrita em uma criança com artrite reumatoide juvenil. O *hot-tub lung* (pulmão da banheira aquecida ou hidromassagem) pode ser causado pela exposição ao complexo *Mycobacterium avium* em aerossol. Um alto nível de suspeita e uma anamnese completa são necessários para o diagnóstico.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Tosse episódica e febre podem ocorrer com exposições agudas. Exposição crônica resulta em perda de peso, fadiga, dispneia, cianose e, finalmente, insuficiência respiratória.

B. Achados laboratoriais

A exposição aguda pode ser seguida de leucocitose polimorfonuclear com eosinofilia e evidências de obstrução das vias respiratórias no teste da função pulmonar. A doença crônica resulta em um quadro restritivo nos testes de função pulmonar.

A chave sorológica para o diagnóstico é encontrar precipitinas (anticorpos IgG precipitantes) em materiais orgânicos contendo proteínas aviárias ou antígenos de fungos ou bactérias. De modo ideal, para identificação de proteínas aviárias, o soro do paciente deve ser testado com antígenos de excrementos das espécies de pássaros suspeitos. No entanto, a exposição pode levar à formação de precipitinas sem causar a doença.

A broncoscopia com achados de linfocitose ou complexo *M. avium* no lavado broncoalveolar pode ser sugestiva. Contagens celulares normais podem ajudar a excluir pneumonite aguda por hipersensibilidade.

Diagnóstico diferencial

Pacientes com sintomas primariamente agudos devem ser diferenciados daqueles com asma atópica. Pacientes com sintomas crônicos devem ser doenças vasculares do colágeno, distúrbios imunes ou distúrbios pulmonares intersticiais primários.

Complicações

Exposição prolongada a antígenos agressores pode resultar em hipertensão pulmonar decorrente de hipoxemia crônica, *cor*

pulmonale, doença pulmonar restritiva irreversível decorrente de fibrose pulmonar ou insuficiência respiratória.

Tratamento e prognóstico

É necessária a eliminação completa da exposição aos antígenos agressores. Na suspeita de pneumonite por hipersensibilidade induzida por fármacos, é necessário interromper a sua administração. Corticosteroides podem acelerar a recuperação. Com um diagnóstico precoce, identificação adequada e eliminação dos antígenos agressores, o prognóstico é excelente.

Marras TK et al.: Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. Chest 2005;127:664 [PMID: 15706013].
Morell F et al.: Bird fancier's lung: A series of 86 patients.Medicine (Baltimore) 2008;87(2):110–130 [PMID: 18344808].

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA

Considerações gerais

A pneumonia eosinofílica é outra condição rara que pode ser considerada como uma DPI pediátrica. Sob este termo deve ser considerado um espectro de doenças: (1) helmintíase broncopulmonar alérgica (HBPA), (2) eosinofilia pulmonar com asma (aspergilose broncopulmonar alérgica e distúrbios relacionados), (3) impactação mucoide hipereosinofílica, (4) granulomatose broncocêntrica e (5) distúrbios vasculares do colágeno. O termo antigo, *síndrome de Löffler* (infiltrados pulmonares migratórios transitórios e eosinofilia), não é mais usado porque a maioria dos pacientes apresenta HBPA não diagnosticada, reações medicamentosas (ver http://pneumotox.com) ou aspergilose broncopulmonar alérgica. Muitos desses distúrbios ocorrem em crianças que têm história pessoal ou familiar de atopia ou asma. HBPA pode estar relacionada à hipersensibilidade a parasitas nematódeos migratórios (*Ascaris, Strongyloides, Ancylostoma, Toxocara* ou *Trichiuris*) e formas larvais de filária (*Wuchereria bancrofti*). Aspergilose broncopulmonar alérgica está relacionada ao fungo *Aspergillus*. Hipersensibilidade a outros fungos também foi documentada. Pneumonias eosinofílicas são raras, mas podem estar associadas a sarcoidose, doença de Hodgkin ou outros linfomas, infecções bacterianas incluindo brucelose e aquelas causadas por *M. tuberculosis*, micobactérias atípicas e hipersensibilidade a fármacos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A tosse, os sibilos e a dispneia são queixas comuns. Na helmintíase pulmonar alérgica, podem estar presentes febre, mal-estar, tosse produtiva e, raramente, hemoptise. Na aspergilose broncopulmonar, os pacientes podem apresentar todos estes achados e, ocasionalmente, produzir tampões de muco acastanhado. Podem ocorrer anorexia, perda de peso, sudorese noturna e baqueteamento digital.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Contagens absolutas elevadas de eosinófilos no sangue periférico (3.000/μL e frequentemente excedendo 50% dos leucócitos) estão presentes na HBPA e na aspergilose broncopulmonar alérgica. Níveis sorológicos de IgE de até 1.000-10.000 UI/mL são comuns. Na aspergilose broncopulmonar alérgica, a concentração de IGE no soro parece estar correlacionada a atividade da doença. As fezes devem ser examinadas frequentemente várias vezes — para a presença de ovos e parasitos — para esclarecimento diagnóstico. Os títulos de hemaglutinina na HBPA estão acentuadamente elevados.

Na aspergilose broncopulmonar alérgica e em distúrbios relacionados, os pacientes podem apresentar bronquiectasias centrais na radiologia de tórax (imagem em trilho de bonde) ou na TC. A bronquiectasia sacular proximal dos lobos superiores é patognomônica. Apesar de a radiografia de tórax poder ser normal, podem ocorrer infiltrados peribrônquicos, atelectasia focal ou segmentares, ou consolidações focais ou maciças. Testes cutâneos positivos, anticorpos sorológicos IgG precipitantes ou IgE específica para o fungo agressor estão presentes.

Diagnóstico diferencial

Estes distúrbios devem ser diferenciados de exacerbações da asma, da FC ou de outro distúrbio pulmonar subjacente que causa infiltrados visíveis à radiografia de tórax. A aspergilose broncopulmonar alérgica pode ocorrer em pacientes com FC.

Complicações

O retardo no reconhecimento e no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica pode causar lesão pulmonar progressiva e bronquiectasias. Lesões das vias respiratórias condutoras na granulomatose broncocêntrica podem se estender para parênquima pulmonar e artérias pulmonares adjacentes, resultando em vasculite secundária.

Tratamento

Deve ser administrado tratamento para o parasita específico, e corticosteroides podem ser necessários se a doença for grave. O tratamento da microfilariace é tanto diagnóstico como terapêutico. Aspergilose broncopulmonar alérgica e distúrbios relacionados são tratados com ciclos prolongados de corticosteroides orais, broncodilatadores e fisioterapia torácica. Em pacientes com FC, o itraconazole pode reduzir as doses de corticosteroides para aqueles indivíduos portadores de aspergilose broncopulmonar alérgica. Vasculite pulmonar associada a doença vascular do colágeno geralmente é tratada com esteroides em altas doses ou agentes citotóxicos.

Jeong YJ et al.: Eosinophilic lung diseases: A clinical, radiologic, and pathologic overview. Radiographics 2007;27:617 [PMID: 17495282].
Nathan N et al.: Chronic eosinophilic pneumonia in a 13-year-old child. Eur J Pediatr 2008;167(10):1203–1207 [PMID: 18202853].

PNEUMONIA NO HOSPEDEIRO IMUNOCOMPROMETIDO

Considerações gerais

Crianças imunocomprometidas podem apresentar pneumonia focal ou DPI. Em um hospedeiro imunocomprometido, a

pneumonia pode ser decorrente de qualquer bactéria comum (estreptococos, estafilococos ou *M. pneumoniae*) ou de patógenos menos comuns, como *Toxoplasma gondii, P. jiroveci,* espécies de *Aspergillus,* espécies de *Mucor,* espécies de *Candida, Cryptococcus neoformans,* bactérias entéricas gram-negativas e bactérias anaeróbias, espécies de *Nocardia, L. pneumophila,* micobactérias e vírus (citomegalovírus, varicela-zóster, herpes simples, *influenza* vírus, VRS, metapneumovírus humano ou adenovírus). Microrganismos múltiplos comumente estão presentes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com frequência apresentam sinais sutis, como tosse leve, taquipneia ou febre baixa, que pode progredir rapidamente para febre alta, desconforto respiratório e hipoxemia ou DPI. Uma porta de entrada óbvia para a infecção, como um cateter intravascular, pode predispor a uma infecção bacteriana ou fúngica.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Deve-se suspeitar de infecção fúngica, parasitária ou bacteriana, especialmente por bactéria resistente a antibióticos, na criança neutropênica. Assim que houver suspeita de infecção, devem ser obtidas o mais rapidamente possível, hemoculturas periféricas, culturas de escarro, secreções traqueobrônquicas, urina, nasofaringe ou seios paranasais, medula óssea, líquido pleural, biópsia de linfonodos ou lesões cutâneas, além de culturas de cateteres intravasculares.

Métodos invasivos muitas vezes são necessários para fazer o diagnóstico. Amostras apropriadas devem ser obtidas assim que um paciente com pneumonia deixar de responder ao tratamento inicial. Os resultados desses procedimentos geralmente levam a alterações importantes no tratamento pré-operatório empírico. Muitas vezes não é possível obter uma amostra de escarro. Lavagem broncoalveolar costuma fornecer o diagnóstico de um ou mais microrganismos e deve ser feita precocemente durante a avaliação. O uso combinado de irrigação, escovado e lavagem leva a bons resultados. Biópsias pulmonares se tornam mais urgentes em pacientes com doença de rápida evolução. A morbidade e a mortalidade deste procedimento podem ser reduzidas por um cirurgião especializado em técnicas de videotoracoscopia cirúrgica. Tendo em vista a multiplicidade de microrganismos que podem causar a doença, um conjunto abrangente de exames deve ser feito no material de lavagem e de biópsia. São exames diagnósticos rápidos, incluindo exames de anticorpos fluorescentes para *Legionella*, cultura rápida e detecção de antígenos para vírus; colorações de Gram, colorações para BAAR e fungos; exame citológico para inclusões virais; culturas para vírus, bactérias anaeróbias e aeróbias, fungos, micobactéria e *Legionella*, assim como exames imunofluorescentes rápidos para *P. jiroveci.*

Radiografias de tórax e TC de alta resolução podem ser úteis na identificação do padrão e da extensão da doença. Na pneumonia por *P. jiroveci*, a hipoxemia pode ser acentuada, a despeito de anormalidades radiográficas mínimas.

Diagnóstico diferencial

Os microrganismos que causam a doença variam com o tipo de imunocomprometimento presente. Por exemplo, o paciente esplenectomizado pode apresentar uma infecção avassaladora por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*. A criança que recebe terapia imunodepressora ou quimioterapia tem maior probabilidade de apresentar infecção por *P. jiroveci.* A criança febril com neutropenia que vinha recebendo doses adequadas de antibióticos intravenosos de amplo espectro pode apresentar uma doença fúngica. A chave para o diagnóstico é considerar todas as possibilidades de infecção.

Dependendo da forma do imunocomprometimento, talvez somente metade a dois terços dos novos infiltrados pulmonares nesses pacientes representem infecção. O restante é causado por toxicidade pulmonar por radiação, quimioterapia ou outras substâncias; distúrbios pulmonares, incluindo hemorragia, embolismo, atelectasias ou aspiração; síndrome pneumônica idiopática ou síndrome da distrição respiratória aguda em pacientes com transplante de medula óssea; recorrência ou extensão de processos neoplásicos primários ou distúrbios imunes; reações de transfusão, leucostasia ou lise de células tumorais; ou DPI, como uma pneumonite intersticial linfocítica na infecção por HIV.

Complicações

Insuficiência respiratória progressiva, choque, lesão de múltiplos órgãos, infecção disseminada e óbito ocorrem comumente no hospedeiro imunocomprometido infectado, caso a etiologia primária não seja tratada de maneira eficaz.

Tratamento

Antibióticos intravenosos de amplo espectro estão indicados precocemente na criança febril, neutropênica ou imunocomprometida. Trimetropin-sulfametoxazole (para *Pneumocyistis*) e macrolídeos (para *Legionella*) também estão indicados precocemente no tratamento de crianças imunocomprometidas antes da identificação do microrganismo. Terapia adicional deve basear-se em estudos das amostras obtidas do lavado broncoalveolar ou da biópsia pulmonar. Dados recentes sugerem que o uso de estratégias de ventilação não invasivas na evolução da insuficiência pulmonar ou respiratória podem reduzir a mortalidade.

Prognóstico

O prognóstico baseia-se na gravidade do imunocomprometimento subjacente, no diagnóstico e no tratamento precoce e apropriado e nos microrganismos infectantes. Intubação e ventilação mecânica têm sido associadas a altas taxas de mortalidade, especialmente em pacientes com transplante de medula óssea.

Efrati O et al.: Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immunodeficiency and cancer. Pediatr Blood Cancer 2007; 48:324 [PMID: 16568442].

Gasparetto TD et al.: Pulmonary infections following bone marrow transplantation: High-resolution CT findings in 35 paediatric patients.Eur J Radiol 2007 [Epub ahead of print] [PMID: 17624710].

ABSCESSO PULMONAR

Considerações gerais

Abscessos pulmonares ocorrem mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos; naqueles que apresentam infecções graves disseminadas (disseminação embólica) ou naqueles com aspiração recorrente, desnutrição ou trauma torácico fechado. Apesar de microrganismos como *S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae* e *S. viridans* afetarem mais comumente o hospedeiro previamente rígido, no hospedeiro imunocomprometido também devem ser considerados microrganismos anaeróbios e gram-negativos, bem como *Nocardia,* espécies de *Legionella* e fungos (*Candida* e *Aspergillus*).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Febre alta, mal-estar e perda de peso estão frequentemente presentes. Sinais e sintomas relacionáveis ao tórax podem ou não estar presentes. Em lactentes podem existir evidências de desconforto respiratório.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Pode ocorrer leucocitose no sangue periférico com um predomínio de neutrófilos ou uma taxa de hemossedimentação eritrocitária elevada. As hemoculturas raramente são positivas, exceto no hospedeiro portador de infecção maciça.

Radiografias torácicas em geral revelam cavidades de paredes espessas, únicas ou múltiplas nos pulmões. Atelectasia com compressão local, espessamento pleural ou adenopatia também podem ocorrer. A TC de tórax pode fornecer uma melhor localização e compreensão das lesões.

Para pacientes com tosse produtiva, colorações e culturas podem fornecer o diagnóstico. Aspiração percutânea direta de material para colorações e culturas, guiada por fluoroscopia, ultrassonografia ou TC deve ser considerada no indivíduo gravemente comprometido ou em mal estado geral.

Diagnóstico diferencial

Piopneumotórax loculado, cisto por *Echinococcus*, neoplasias, granuloma de plasmócitos, cistos congênitos infectados e sequestrações devem ser considerados. Pneumatoceles e cistos não preenchidos por líquido são comuns em crianças em empiema e geralmente apresentam resolução com o passar do tempo.

Complicações

Embora as complicações decorrentes de abcessos sejam raras, podem ocorrer desvios mediastinais, pneumotórax tensional e ruptura espontânea. Manobras diagnósticas como punção pulmonar guiada por raio X para drenagem e cultura do abcesso também podem causar um pneumotórax ou uma fístula broncopulmonar.

Tratamento

Em decorrência dos riscos da punção pulmonar, abscessos não complicados frequentemente são tratados de modo conservador no hospedeiro não comprometido com antibioticoterapia dirigida a *S. aureus, H. influenzae* e estreptococos. Nos demais casos, deve ser providenciada cobertura adicional para microrganismos anaeróbios e gram-negativos. Um tratamento prolongado pode ser necessário (3 semanas ou mais). Tentativas de drenagem do abscesso por meio de broncoscopia podem causar comprometimento de vias respiratórias com risco de morte. Drenagem cirúrgica ou lobectomia às vezes são necessárias, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Porém, tais procedimentos são capazes de, por si só, causar complicações com risco de morte.

Prognóstico

Apesar de a resolução radiográfica ser muito lenta, a resolução ocorre na maioria dos pacientes sem fatores de risco para infecções do trato respiratório inferior ou perda da função pulmonar. No hospedeiro imunocomprometido, o prognóstico depende da doença sujacente.

Chan PC et al.: Clinical management and outcome of childhood lung abscess: A 16-year experience. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:183 [PMID: 15986068].

DOENÇAS DA CIRCULAÇÃO PULMONAR

HEMORRAGIA PULMONAR

Considerações gerais

A hemorragia pulmonar pode ser causada por um espectro de distúrbios que afetam as grandes e pequenas vias respiratórias e os alvéolos. Ela pode ocorrer como um processo agudo ou crônico. Quando a hemorragia pulmonar é subaguda ou crônica, macrófagos carregados com hemossiderina podem ser encontrados no escarro e no aspirado traqueal ou gástrico tão precocemente quanto 72 h após o início do sangramento. Muitos casos são secundários a infecção (bacteriana, micobacteriana, parasítica, viral ou fúngica), abscessos pulmonares, bronquiectasias (FC ou outras causas), corpo estranho, coagulopatia (frequentemente com sepses macia) ou pressão venosa pulmonar elevada (secundária à insuficiência cardíaca congestiva ou lesões cardíacas anatômicas). Outras causas incluem contusão pulmonar por traumatismo, embolia pulmonar com infarto, fístula arteriovenosa ou telangiectasias, vasculite autoimune, sequestração pulmonar, agenesia de uma artéria pulmonar isolada, duplicação esofágica ou cisto broncogênico. Em crianças, a hemorragia pulmonar decorrente de tumores de via respiratória (p. ex., adenoma brônquico ou mixoma de átrio esquerdo) é muito rara.

A hemorragia envolvendo os alvéolos é denominada hemorragia alveolar difusa. Hemorragia alveolar difusa pode ser idiopática ou relacionada a fármacos, podendo ocorrer na síndrome de Goodpasture, na glomerulonefrite rapidamente progressiva e nas vasculites sistêmicas (com frequência associada a doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, púrpura de Henoch-Schönlein e doença de Behçet). Hemossiderose pulmonar idiopática se refere ao acúmulo de hemossiderina no

pulmão, em especial nos macrófagos alveolares, como resultado de hemorragia crônica ou recorrente (em geral a partir de capilares pulmonares), não associada às causas previamente citadas. Crianças e adultos jovens são os mais afetados, com idade de início variando de 6 meses a 20 anos.

Hemorragia pulmonar e hemossiderose pulmonar têm sido relatadas em lactentes que foram expostos a um mofo toxicogênico, *Stachybotrys chartarum*, assim como a outros fungos encontrados em residências mais antigas com danos recentes causados por inundações. Fumaça de cigarro também era encontrada com frequência no ambiente. Outras formas de hipersensibilidade também foram citadas como causadoras de sangramento pulmonar.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A hemorragia pulmonar tem sintomas tão variados quanto são as suas causas. Grandes hemorragias de vias respiratórias se apresentam com hemoptise e sintomas da causa subjacente, como infecção, corpo estranho ou bronquiectasias na FC. A hemoptise de vias respiratórias maiores frequentemente é de cor vermelho-vivo ou contém coágulos. Algumas crianças ou adultos jovens com hemorragia pulmonar aguda apresentam hemoptise maciça, desconforto respiratório acentuado, estridor ou uma síndrome semelhante à pneumonia. No entanto, a maioria dos pacientes com hemorragia alveolar difusa se apresenta com sintomas respiratórios inespecíficos (tosse, taquipneia e retrações) com ou sem hemoptise, deficit de crescimento, fadiga com cursos de exacerbação e remissão. Febre, dor abdominal, baqueteamento digital e dor torácica também podem ser relatados. Icterícia e hepatesplenomegalia podem estar presentes no sangramento crônico. O exame físico frequentemente revela redução do murmúrio vesicular, além de estertores, roncos ou sibilos.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Os exames laboratoriais variam dependendo da causa da hemorragia. Na presença de hemoptise franca, devem ser excluídos bronquiectasias de grandes vias respiratórias, epistaxe, corpo estranho e malformações arteriovenosas ou pulmonares. Broncoscopia flexível e exames de imagem (RM ou angiotomografia) podem ser usados para localizar o sítio do sangramento. O sangramento alveolar com hemoptise frequentemente é espumoso e rosado. A hemorragia pulmonar idiopática de longa duração pode levar à anemia por deficiência de ferro e a escarro hemepositivo. Achados inespecíficos podem incluir linfocitose e uma taxa de hemossedimentação elevada. Eosinofilia no sangue periférico está presente em até 25% dos pacientes. Radiografias torácicas demonstram uma variedade de achados, desde infiltrados peri-hilares transitórios a grandes infiltrados alveolares algodanosos, com ou sem atelectasias e adenopatia mediastinal. Testes de função pulmonar geralmente revelam padrão restritivo, volumes pulmonares reduzidos, baixa complacência e aumento da capacidade de difusão. Macrófagos carregados de hemossiderina são encontrados nos aspirados brônquicos ou gástricos. A utilidade diagnóstica da biópsia pulmonar é controversa.

Pacientes com hemorragia alveolar difusa e doença sistêmica subjacente podem necessitar de uma biópsia pulmonar. Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener e, ocasionalmente, síndrome de Goodpasture, pode ocorrer hemorragia alveolar difusa, com a entidade histológica conhecida como capilarite pulmonar necrosante. À biópsia pulmonar, os septos alveolares encontram-se infiltrados por neutrófilos, e a hemorragia alveolar é aguda ou crônica. Os septos podem estar cheios de edema ou necrose fibrinoide. Na hemossiderose pulmonar idiopática, é possível encontrar uma forma leve de capilarite, associada à hemorragia alveolar, que pode ser focal ou difusa. Um processo imunomediado pode causar hemossiderose pulmonar idiopática e capilarite à biópsia, apesar de não ter sido identificado nenhum marcador sorológico. Embora a capilarite tenha sido descrita sem evidência de doença sistêmica subjacente, a busca por doença vascular do colágeno, vasculite ou fibrose pulmonar deve ser exaustiva.

A investigação deve incluir estudos sorológicos, como autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos circulantes, para granulomatose de Wegener, autoanticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares, para poliangeíte microscópica, anticorpos antinucleares, para lúpus eritematoso sistêmico, e anticorpos antimembrana basal, para síndrome de Goodpasture. Deficiência de α_1-antitripsina tem sido associada a vasculites e deve ser considerada.

Casos suspeitos de hemossiderose pulmonar induzida pelo leite de vaca (síndrome de Heiner) podem ser confirmados por achados laboratoriais que incluem títulos aumentados de precipitinas no soro a múltiplos constituintes do leite de vaca e testes intradérmicos cutâneos a diversas proteínas do leite de vaca. A melhora após um teste empírico com uma dieta livre de leite de vaca também apoia o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

O sangramento nasal e oral pode se apresentar sob a forma de hemoptise. Assim, um exame completo das cavidades nasais e oral é necessário antes da confirmação diagnóstica de sangramento intrapulmonar. Hematêmese também pode ser confundida com hemoptise; portanto, a confirmação de que o sangue foi produzido após tosse, e não com emese, deve fazer parte da avaliação inicial. Uma história pregressa completa, incluindo doenças sistêmicas subjacentes e anomalias cardíacas ou vasculares, pode dirigir a pesquisa para o local do sangramento respiratório.

Tratamento

A terapia deve ser dirigida diretamente à doença subjacente. No sangramento grave, intubação com aplicação de pressão positiva durante a ventilação mecânica pode ajudar a atenuar o sangramento. Apesar de seu uso requerer anticoagulante, a circulação extracorpórea resultou na sobrevivência de crianças com hemorragia pulmonar grave. Para sangramentos de caráter mais crônico, podem ser necessárias medidas de suporte, incluindo tratamento com ferro, suplementação de oxigênio e transfusões sanguíneas. Uma dieta livre de leite de vaca deve ser tentada em lactentes. Corticosteroides sistêmicos têm sido usados para diversas causas de hemorragia alveolar difusa e demonstraram sucesso particular-

mente nas hemorragias secundárias a distúrbios vasculares do colágeno e vasculite. Foram publicados relatos de casos descrevendo eficácia variável de esteroides, cloroquina, ciclofosfamida e azatioprina para hemossiderose pulmonar idiopática.

Prognóstico

O desfecho clínico da hemorragia pulmonar depende da causa do sangramento e da quantidade da perda sanguínea. A evolução da hemossiderose pulmonar idiopática é variável, caracterizada por um curso de exacerbações e remissões com sangramentos intrapulmonares intermitentes e com desenvolvimento gradual de fibrose pulmonar ao longo do tempo. A gravidade da doença renal subjacente contribui com as taxas de mortalidade associadas à síndrome de Goodpasture e à granulomatose de Wegener. Hemorragia alveolar difusa é considerada uma complicação pulmonar letal do lúpus eritematoso sistêmico.

Bull TM et al.: Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:451 [PMID: 16084318].

Godfrey S: Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. Pediatr Pulmonol 2004;37:476 [PMID: 15114547].

Ioachimescu OC et al.: Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. Eur Respir J 2004;24:162 [PMID: 15293620].

Sherman J et al.: Time course of Hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. Chest 1984;86:409 [PMID: 6468000].

EMBOLIA PULMONAR

Considerações gerais

Embora a embolia pulmonar raramente seja diagnosticada em crianças, a incidência provavelmente é subestimada porque essa entidade, com frequência, não é considerada no diagnóstico de desconforto respiratório. Ocorre principalmente em crianças com anemia falciforme, como parte da síndrome torácica aguda, com febre reumática, endocardite infecciosa, esquistossomíase, fratura óssea, desidratação, policitemia, síndrome nefrótica, fibrilação atrial e outras condições. Um relato recente sugere que a maioria das crianças com êmbolos pulmonares encaminhados para avaliação hematológica apresenta anormalidades das proteínas regulatórias da coagulação e anticorpos antifosfolipídeos. Êmbolos podem ser únicos a múltiplos, grandes ou pequenos, com sinais e sintomas clínicos dependendo da gravidade da obstrução vascular pulmonar.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A embolia pulmonar em geral se apresenta clinicamente com dispneia e taquipneia de início agudo. Palpitações ou sensação de morte iminente podem ser relatadas.

Dor torácica pleurítica e hemoptise podem estar presentes (mas não são comuns), juntamente com padrão respiratório restritivo (respirações rápidas e superficiais), cianose e taquicardia. Embolia maciça pode estar presente quando a manifestação é de síncope e arritmias cardíacas. O exame físico geralmente é normal (exceto para taquicardia e taquipneia), a não ser que o embolismo esteja associado a um distúrbio subjacente. Hipoxemia, estertores, sibilos focais ou atrito pleural podem ser observados.

B. Achados laboratoriais e estudos de imagem

Os achados radiográficos podem ser normais, podendo estar presente infiltrado periférico, pequeno derrame pleural ou hemidiafragma elevado. Se a embolia for maciça, podem ser observados fluxo sanguíneo diferencial e dilatação da artéria pulmonar. O eletrocardiograma geralmente é normal, a não ser que a embolia pulmonar seja maciça. Ecocardiografia é útil para detectar a presença de um grande êmbolo proximal. D dímero negativo tem um valor preditivo negativo de 95% para embolia. Cintigrafia de ventilação-perfusão mostram áreas localizadas de ventilação sem perfusão.

TC helicoidal contrastada pode ser útil, mas o padrão-ouro é a angiografia pulmonar. Uma série recente de casos sugere que o ultrassom torácico à beira do leito pode ajudar no diagnóstico de embolia pulmonar, em especial em crianças criticamente doentes. Avaliação adicional pode incluir exames de ultrassom com Doppler dos membros inferiores para investigação de trombose venosa profunda. Podem estar indicados estudos da coagulação, incluindo avaliação de antitrombina III e deficiências de proteína C ou S ou defeitos da fibrinólise. Anticorpos antifosfolipídeos, homocistina, proteínas reguladoras da coagulação (proteínas C e S e fator V de Leiden) e a mutação C20210A da protrombina devem ser avaliados, uma vez que foram demonstradas anormalidades em 70% dos encaminhamentos para hematologista em uma instituição pediátrica.

Tratamento

O tratamento agudo inclui suplementação de oxigênio, sedação e anticoagulação. Recomendações atuais incluem administração de varfarina para manter um tempo parcial de tromboplastina ativada de 1,5 vezes ou mais o valor de controle para as primeiras 24 h. Urocinase ou ativador do plasminogênio tecidual pode ser usado para dissolver os êmbolos. Essas terapias devem ser seguidas de administração de varfarina por, no mínimo, 6 semanas para manter o RNI > 2. Em pacientes com trombose venosa profunda identificável dos membros inferiores e embolia pulmonar significativa (com comprometimento hemodinâmico apesar de anticoagulação), pode ser necessária a interrupção da veia cava inferior. No entanto, faltam dados prospectivos a longo prazo para essa terapia.

Bounameaux H: Review: ELISA D-dimer is sensitive but not specific in diagnosing pulmonary embolism in an ambulatory clinical setting. ACP J Club 2003;138:24 [PMID: 12511136].

Konstantinides S et al.: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002;347:1143 [PMID: 12374874].

Kosiak M et al.: Is chest sonography a breakthrough in diagnosis of pulmonary thromboembolism in children? Pediatr Pulmonol 2008;43:1183 [PMID: 19009615].

Rahimtoola A et al.: Acute pulmonary embolism: An update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiology 2005;30:61 [PMID: 15650680].

EDEMA PULMONAR

Considerações gerais

Edema pulmonar é o acúmulo excessivo de líquido extravascular no pulmão. Isso ocorre quando o líquido é filtrado para dentro dos pulmões mais rapidamente do que pode ser removido, levando a alterações nos mecanismos pulmonares, como redução da complacência pulmonar, piora da hipoxemia decorrente de falta de adaptação de ventilação-perfusão, compressão brônquica e, quando avançado, redução da função surfactante. Existem dois tipos básicos de edema pulmonar: pressão aumentada (cardiogênico ou hidrostático) e permeabilidade aumentada (não cardiogênico ou primário). O edema pulmonar hidrostático geralmente é decorrente de aumento excessivo da pressão venosa pulmonar, que se deve mais comumente à insuficiência cardíaca congestiva por múltiplas causas. Por sua vez, muitas doenças pulmonares, especialmente a síndrome da distrição respiratória aguda, são caracterizadas pelo desenvolvimento de edema pulmonar secundário a alterações na permeabilidade decorrente de lesão da barreira alvéolo-capilar. Nessas situações, o edema pulmonar ocorre independentemente de elevações da pressão venosa pulmonar.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Cianose, taquipneia, taquicardia e desconforto respiratório estão presentes. Achados físicos incluem estertores, redução do murmúrio vesicular e sibilos expiratórios (em lactentes jovens). A doença mais grave se caracteriza por desconforto respiratório progressivo com retrações acentuadas, dispneia e hipoxemia grave.

B. Exames de imagem

Achados do raio X de tórax dependem da causa do edema. Os vasos pulmonares são proeminentes, com frequência com infiltrados intersticiais difusos ou infiltrados alveolares. O tamanho cardíaco geralmente é normal no edema por permeabilidade, estando aumentado no edema hidrostático.

Tratamento

Apesar de o tratamento depender da causa subjacente, a terapia com suplementação de oxigênio e o suporte ventilatório podem estar indicados. Diuréticos, digoxina e vasodilatadores podem estar indicados para insuficiência cardíaca congestiva, juntamente com restrição de sal e água. Diuréticos de alça, como a furosemida, são primariamente benéficos, pois aumentam a capacitância venosa sistêmica, e não porque induzem a diurese. Mesmo em pacientes anúricos pode ser observada uma melhora. Intervenções recomendadas para edema permeável são redução do volume vascular e manutenção da pressão venosa central ou pressão capilar pulmonar o mais baixas possível, sem sacrificar a ejeção cardíaca e sem causar hipotensão (ver discussão a seguir). Agonistas β-adrenérgicos, como terbutalina, demonstraram aumentar a depuração alveolar do líquido pulmonar, talvez por meio da ação de uma bomba do canal de sódio-potássio. Manutenção dos níveis normais de albumina e de uma concentração de hematócrito acima de 30 mantém a filtração do líquido capilar em direção aos capilares, evitando pressão oncótica baixa.

Edema pulmonar provocado por grande altitude (EPGA) ocorre quando indivíduos suscetíveis desenvolvem edema não cardiogênico após ascensão rápida a altitudes acima de 3.000 metros. Crianças também apresentam esses sintomas, porém com gravidade variável. Oxigenoterapia e imediata descida são os pontos fundamentais do tratamento dessa doença.

Bartsch P et al.: Physiologic aspects of high-altitude pulmonary edema. J Appl Physiol 2005;98:1101.

O'Brodovich H: Pulmonary edema in infants and children. Curr Opin Pediatr 2005;17:381 [PMID: 15891430].

Redding GJ: Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. Curr Opin Pediatr 2001;13:261 [PMID: 11389362].

LINFANGIECTASIA PULMONAR CONGÊNITA

Considerações gerais

Estruturalmente, a linfangiectasia pulmonar congênita apresenta dilatação dos canais linfáticos subpleurais e interlobulares, podendo se apresentar como parte de uma linfangiectasia generalizada em associação a lesões cardiovasculares obstrutivas — especialmente drenagem venosa pulmonar anômala total — ou como uma lesão idiopática isolada. Patologicamente, o pulmão tem aspecto firme, é maciço e não compressível, com linfáticos císticos proeminentes visíveis abaixo da pleura. Em secção transversal, os linfáticos dilatados estão presentes próximo ao hilo, ao longo de septos interlobulares, ao redor de feixes broncovasculares e abaixo da pleura. Histologicamente, linfáticos dilatados apresentam um revestimento fino de células endoteliais, situado sobre uma delicada trama de elastina e colágeno.

Achados clínicos

A linfangiectasia pulmonar congênita é uma doença rara, geralmente fatal, que se apresenta como desconforto respiratório agudo ou persistente ao nascimento. Apesar de a maioria dos pacientes não sobreviver ao período neonatal, alguns sobrevivem por um tempo um pouco mais longo e há relatos de casos isolados com este diagnóstico mais tarde durante a infância. A linfangiectasia pulmonar congênita pode estar associada a características da síndrome de Noonan, agenesia do baço, drenagem venosa pulmonar anômala total, defeitos septais, defeito do septo atrioventricular, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, malformações do arco aórtico e malformações renais. Também foi relatado quilotórax. Achados radiográficos do tórax incluem um aspecto em vidro fosco, marcas intersticiais proeminentes, sugerindo distensão linfática, hipertransparência difusa do parênquima pulmonar e hiperinsuflação com depressão do diafragma.

Prognóstico

Embora o início dos sintomas possa ocorrer após alguns meses de vida, uma sobrevivência prolongada é extremamente rara. A maioria dos óbitos ocorre algumas semanas após o nascimento. Um diagnóstico rápido é essencial para acelerar a opção de transplante pulmonar.

Esther CR et al.: Pulmonary lymphangiectasia: Diagnosis and clinical course. Pediatr Pulmonol 2004;38:308 [PMID: 15334508].

Huber A et al.: Congenital pulmonary lymphangiectasia. Pediatr Pulmonol 1991;10:310 [PMID: 1896243].

DISTÚRBIOS DA PARECE TORÁCICA

ESCOLIOSE

Escoliose é definida como uma curvatura lateral da coluna e, comumente, é dividida em idiopática, congênita ou neuromuscular. Não se observa distúrbio pulmonar, se o ângulo de Cobb representar curvatura inferior a 35 graus. A maioria dos casos de escoliose idiopática ocorre em meninas adolescentes; esses casos são corrigidos antes que ocorra distúrbio pulmonar significativo. Escoliose congênita grave ou com outras anormalidades importantes tem um prognóstico reservado. Pacientes com doença neuromuscular progressiva, como distrofia muscular de Duchenne, correm o risco de insuficiência respiratória decorrente de escoliose grave. Uma escoliose grave não corrigida também pode levar a distúrbio da função pulmonar e possível óbito decorrente de *cor pulmonale* (ver também Capítulo 24).

Greiner KA: Adolescent idiopathic scoliosis: Radiologic decision-making. Am Fam Physician 2002;65:1817 [PMID: 12018804].

Kearon C et al.: Factors determining pulmonary function in adolescent idiopathic thoracic scoliosis. Am Rev Respir Dis 1993;148:288 [PMID: 8342890].

PECTUS EXCAVATUM

Pectus excavatum é uma depressão da parede torácica anterior, que pode ser simétrica ou assimétrica em relação à linha média. O fato de ser ou não motivo de limitações cardiopulmonares é controverso. Enquanto a dispneia subjetiva ao exercício poder ser relatada e melhorar com a correção, a função cardiopulmonar objetiva poderá não se alterar no pós-operatório. Assim, a decisão de corrigir a deformidade pode estar baseada em considerações estéticas ou fisiológicas. A literatura cirúrgica fornece mais informação sobre os resultados a longo prazo após a correção. O momento da correção é crítico, tendo em vista a maturação da placa de crescimento. *Pectus excavatum* pode estar associada a doença cardíaca congênita.

Borowitz D et al.: Pulmonary function and exercise response in patients with pectus excavatum after Nuss repair. J Pediatr Surg 2003;38:544 [PMID: 12677562].

Lawson ML et al.: Impact of pectus excavatum on pulmonary function before and after repair with the Nuss procedure. J Pediatr Surg 2005;40:174 [PMID: 15868581].

Malek MH et al.: Ventilatory and cardiovascular responses to exercise in patients with pectus excavatum. Chest 2003;124:870 [PMID: 12970011].

PECTUS CARINATUM

Pectus carinatum é uma protrusão da porção superior ou inferior (mais comum) do esterno, mais comumente observada em indivíduos do sexo masculino. Novamente, o distúrbio pode ter um impacto psicológico; restrições da função cardiopulmonar são controversas. A decisão de corrigir essa deformidade muitas vezes se baseia em questões estéticas, mas a pesquisa demonstrou que aqueles com resistência diminuída aos esforços ou dispneia aos exercícios leves apresentam melhora acentuada nos 6 meses que seguem a correção, sugerindo possíveis indicações fisiológicas.

Fonkalsrud EW, Anselmo DM: Less extensive techniques for repair of pectus carinatum: The undertreated chest deformity. J Am Coll Surg 2004;198:898 [PMID: 15194071].

Williams AM, Crabbe DC: Pectus deformities of the anterior chest wall. Paediatr Respir Rev 2003;4:237 [PMID: 12880759].

DISTÚRBIOS NEUROMUSCULARES

Os distúrbios neuromusculares são discutidos detalhadamente no Capítulo 23. A fraqueza dos músculos respiratórios e faríngeos leva à pneumonia crônica ou recorrente — secundária à tosse inefetiva e à inadequada eliminação de secreções mucosas, aspiração e infecção —, a atelectasias persistentes, hipoventilação e insuficiência respiratória em alguns casos. A escoliose, que frequentemente acompanha distúrbios neuromusculares de longa duração, pode comprometer a função respiratória. Crianças nascidas com fraqueza neuromuscular significativa podem apresentar sinais e sintomas de comprometimento respiratório nos primeiros anos de vida. O momento da apresentação de crianças com doença neuromuscular progressiva ou adquirida depende da progressão da doença. Os achados de exame em crianças com risco aumentado para doença pulmonar são tosse inefetiva, diminuição das trocas gasosas, crepitações, sibilos e macicez à percussão. A criança também pode apresentar sintomas de apneia obstrutiva do sono e redução da função pulmonar à espirometria e/ou análise do volume pulmonar. Sinais de *cor pulmonale* (hiperfenose do componente pulmonar da segunda bulha cardíaca, hepatomegalia e turgência jugular) podem ser evidentes em casos avançados. Radiografias de tórax geralmente mostram volumes pulmonares pequenos. Na presença de aspiração crônica, podem estar presentes infiltrados intersticiais aumentados e áreas de atelectasia ou consolidação. A gasometria arterial pode demonstrar hipoxemia nos estágios iniciais e acidose respiratória compensada nos estágios finais. Anormalidades típicas da função pulmonar incluem volumes pulmonares reduzidos e diminuição da força inspiratória forçada contra uma via respiratória ocluída.

O tratamento é de suporte e inclui cateter pulmonar vigoroso, antibióticos na presença de infecção e oxigênio e terapia para corrigir a hipoxemia. Deve-se considerar o uso de pressão aérea positiva, com dois níveis de pressão (bipap), e terapia de suporte para remoção mecânica de secreção das vias respiratórias, como insuflação e expiração mecânica, deve ser introduzida antes da instalação de insuficiência respiratória. Infelizmente, apesar de tratamento medicamentoso rigoroso, muitas condições neuromusculares progridem até a insuficiência respiratória e o óbito. A decisão de intubar e ventilar é difícil, devendo ser tomada somente quando há uma esperança real de que a deterioração, embora aguda, seja potencialmente reversível ou quando se deseja instituir ventilação crônica. A ventilação mecânica crônica com técnicas não invasivas ou invasivas está sendo usada com mais frequência em pacientes com insuficiência respiratória crônica.

Finder JD et al.: Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement.Am J Respir Crit Care Med 2004;170:456 [PMID: 15302625].

Miske LJ et al.: Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. Chest 2004;125:1406 [PMID: 15078753].

Panitch HB. The pathophysiology of respiratory impairment in pediatric neuromuscular diseases. Pediatric 2009;123(Suppl 4):S215–S218 [PMID: 19420146].

EVENTRAÇÃO DO DIAFRAGMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Desconforto respiratório em um recém-nascido.
- Pneumonia recorrente.
- Elevação persistente do diafragma ao raio X de tórax.

Considerações gerais

A eventração do diafragma ocorre quando o músculo estriado é substituído por tecido conectivo; isso é demonstrado em radiografias por meio de elevação de uma parte ou de todo o diafragma. Existem dois tipos: congênito e adquirido. Acredita-se que o tipo congênito representa a formação intrauterina incompleta do diafragma *in utero*. O tipo adquirido está relacionado à atrofia dos músculos diafragmáticos, secundária à lesão nervosa frênica pré ou pós-natal. O diagnóstico diferencial de eventração inclui lesão do nervo frênico e hérnia diafragmática parcial.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O grau de desconforto respiratório depende do grau de movimentação paradoxal do diafragma. Quando o diafragma se move para cima durante a inspiração, a instabilidade da borda inferior da parece torácica aumenta o trabalho respiratório, podendo levar à fadiga dos músculos respiratórios e à potencial falência em situação de estresse. Sintomas incluem aumento persistente do trabalho respiratório, particularmente durante a alimentação, ou falha de extubação.

B. Achados laboratoriais e exames de imagem

Pequenas eventrações podem ser um achado incidental na radiografia torácica, comumente observado do lado direito. O ultrassom fornece informações úteis para definir uma suspeita de eventração. Se o defeito for pequeno, não haverá movimento paradoxal do diafragma, e a sintomatologia será discreta. Quando o defeito for significativo, poderão existir movimentos paradoxais do diafragma.

Tratamento

O tratamento baseia-se na gravidade dos sintomas. Se os sintomas persistirem por 2-4 semanas, será feita a plicatura cirúrgica para estabilização do diafragma. A função diafragmática retorna em cerca de 50% dos casos de lesão do nervo frênico, fazendo-se ou não a plicatura. Nesses casos, foram relatados períodos de recuperação de até 100 dias.

Clements BS: Congenital malformations of the lungs and airways. In Taussig LM, Landau LI (editors): *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, 1999.

Eren S et al.: Congenital diaphragmatic eventration as a cause of anterior mediastinal mass in children: Imaging modalities and literature review. Eur J Radiol 2004;51:85 [PMID: 15186890].

DISTÚRBIOS DA PLEURA E CAVIDADE PLEURAL

A pleura *parietal* reveste a superfície interna da parece torácica. A pleura *visceral* cobre a superfície externa dos pulmões. Processos patológicos podem levar ao acúmulo de ar ou líquido, ou de ambos, no espaço pleural. Derrames pleurais são classificados em transudatos e exsudatos. Transudatos ocorrem quando existe um desequilíbrio entre a pressão hidrostática e a oncótica, de modo que a filtração de líquido excede a reabsorção (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva). Exsudatos se formam como um resultado de inflamação da superfície pleural, levando a um aumento da permeabilidade capilar (p. ex., derrames parapneumônicos). Outros derrames pleurais incluem quilotórax e hemotórax.

A toracocentese é útil na caracterização do líquido e fornece um diagnóstico definitivo. O líquido coletado é considerado exsudato (e não um transudato) quando qualquer um dos itens a seguir é encontrado: uma razão de proteínas no líquido pleural/proteínas séricas > 0,5, uma razão de lactato de hidrogenase no líquido pleural/soro > 0,6 ou um nível de lactato desidrogenase no líquido pleural maior do que 200 U/L. Exames adicionais importantes do líquido pleural incluem contagem de células; pH e glicose; coloração de Gram, para BAAR e fungos; culturas anaeróbias e aeróbias; imunoeletroforese para microrganismos específicos e, ocasionalmente, concentração de amilase. Exame citológico do líquido pleural deve ser feito para excluir leucemia ou outras neoplasias.

Hilliard TN et al.: Management of parapneumonic effusion and empyema. Arch Dis Child 2003;88:915 [PMID: 14500314].

DERRAME PARAPNEUMÔNICO E EMPIEMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Desconforto respiratório e dor torácica.
- Febre.
- Raio X de tórax mostrando menisco ou camada líquida em uma incidência em decúbito lateral.

Considerações gerais

Pneumonia bacteriana frequentemente está associada a derrame pleural. Alguns desses derrames representam infecção, e outros são reações inflamatórias à pneumonia. Nesta área, a nomenclatura é um pouco confusa. Alguns autores empregam o termo empiema, para líquido francamente purulento, e derrame parapneumônico, para líquido não purulento. No entanto, está claro que alguns derrames não purulentos também conterão microrganismos e representam tanto um parcialmente tratado ou um empiema em fase inicial. Provavelmente, é melhor se referir a todos os derrames associados à pneumonia como derrames parapneumônicos, dos quais alguns estão infectados, e outros não.

O microrganismo mais comumente associado a empiema é o *S. pneumoniae*. Outros microrganismos comuns incluem o *H. influenzae* e *S. aureus*. Causas menos comuns são estreptococos do grupo A, microrganismos gram-negativos, anaeróbios e *M. pneumoniae*. Derrames associados à tuberculose são quase sempre estéreis e constituem uma reação inflamatória.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes geralmente apresentam sinais típicos de pneumonia, incluindo febre, taquipneia e tosse. Podem apresentar dor torácica, murmúrio vesicular diminuído e macicez à percussão e adotam a posição preferencial de decúbito do lado afetado. Com derrames de grande porte, pode haver um desvio contralateral da traqueia.

B. Exames diagnósticos

O leucograma quase sempre está elevado e com desvio à esquerda. Hemoculturas algumas vezes são positivas. O teste cutâneo de tuberculina é positivo na maioria dos casos de tuberculose. Toracocentese revela achados compatíveis com um exsudato. Células contidas no líquido pleural geralmente são neutrófilos (doença bacteriana) e linfócitos nos derrames tuberculosos. Na doença bacteriana, o pH do líquido pleural e a glicose frequentemente são baixos. Um pH abaixo de 7,2 sugere infecção bacteriana ativa. O pH da amostra deve ser determinado em uma seringa de gasometria, encaminhada ao laboratório armazenada em gelo. Varfarina extra não deve ser usada na seringa, pois pode reduzir o pH e alterar os resultados. Embora em adultos a presença de pH e glicose baixos indiquem a necessidade de procedimentos agressivos de drenagem, o significado prognóstico desses achados em crianças é desconhecido. Colorações de Gram, culturas e contraimunoeletroforese frequentemente são positivos para o microrganismo agressor.

A presença de líquido pleural é sugerida por uma opacidade homogênea que obscurece o pulmão subjacente na radiografia de tórax. Derrames de grande porte podem causar um desvio mediastinal para o lado contralateral. Derrames pequenos podem somente provocar barramento do ângulo costofrênico. Radiografias em decúbito lateral podem ajudar a detectar líquido livre mobilizável, demonstrando níveis líquidos. Se o líquido for loculado, este efeito não é percebido. Ultrassonografia pode ser extremamente valiosa para a localização do líquido e na detecção de loculações, especialmente quando uma toracocentese é considerada, mas a disponibilidade pode ser limitada. TC de tórax pode ajudar a determinar se o líquido é intra ou extraparenquimatoso, além de direcionar ainda mais o tratamento de pneumonias complicadas.

Tratamento

Após uma toracocentese inicial e a identificação do microrganismo, a administração apropriada de antibióticos por via endovenosa e a drenagem adequada do líquido remanescente são os passos principais do tratamento, mas a abordagem é controversa. Embora haja uma tendência para tratar empiemas pneumocócicos menores sem o uso de um dreno torácico, derrames de maior volume requerem drenagem. Muitas vezes o empiema está presente há mais de 7 dias, o que aumenta a chance de loculação do líquido. Evidências de intervenções precoces usando técnicas videotoracoscópicas podem reduzir a morbidade, além de terem demonstrado abreviar o tempo de internação, desde que realizadas por cirurgião experiente. Embora haja uma utilização crescente da videotoracoscopia como tratamento de primeira linha, esta ainda não é o padrão de tratamento. Estudos em adultos mostraram que o tratamento agressivo com drenagem de líquido da cavidade pleural e liberação de aderências com fibrinolíticos é custo-efetivo e também diminui o tempo de internação. Existem estudos limitados sobre o uso de fibrinolíticos em crianças. A escolha terapêutica irá variar dependendo dos recursos disponíveis e das preferências do médico.

Prognóstico

O prognóstico está relacionado à gravidade da doença, mas geralmente é excelente, com recuperação completa ou quase completa na maioria dos casos.

Gates RL et al.: Drainage, fibrinolytics, or surgery: A comparison of treatment options in pediatric empyema. J Pediatr Surg 2004; 39:1638 [PMID: 15547825].

Jaffe A, Balfour-Lynn IM: Management of empyema in children. Pediatr Pulmonol 2005;40:148–156 [PMID: 15965900].

HEMOTÓRAX

Um acúmulo de sangue no espaço pleural pode ser causado por traumatismo cirúrgico ou acidental, defeitos de coagulação e tumores pleurais ou pulmonares. Um derrame parapneumônico é definido como hemotórax quando o hematócrito no líquido é superior a 50% do hematócrito do sangue periférico. No trauma torácico fechado, pode haver um hemopneumotórax.

Os sintomas estão relacionados à perda sanguínea e à compressão do parênquima pulmonar subjacente. Existe algum risco de infecção secundária, que pode resultar em empiema.

Tratamento

A drenagem de hemotórax é necessária quando existe comprometimento significativo da função pulmonar, como no hemopneumotórax. Em casos não complicados, a observação está indicada, porque o sangue do espaço pleural é rapidamente absorvido de maneira espontânea.

A videotoracoscopia tem sido usada com sucesso no tratamento do hemotórax. TC de tórax pode ser útil para selecionar pacientes que podem necessitar de cirurgia, uma vez que a identificação do sangue e seu volume podem ser mais preditivos com este método do que com radiografia de tórax.

Bliss D, Silen M: Pediatric thoracic trauma. Crit Care Med 2002; 30(Suppl):S409 [PMID: 12528782].
Muzumdar H, Arens R: Pleural fluid. Pediatr Rev 2007; 28(12):462–464 [PMID: 18055645].

QUILOTÓRAX

O acúmulo de quilo — um líquido de origem intestinal contendo produtos da digestão de gorduras, principalmente lipídeos — no espaço pleural resulta em geral de um traumatismo acidental ou cirúrgico do ducto torácico. No recém-nascido, o quilotórax pode ser congênito ou secundário a trauma durante o parto. Esta condição também ocorre como resultado de uma obstrução de veia cava superior, secundária a acessos venosos centrais e após procedimentos de Fontan para atresia de tricúspide. Os sintomas de quilotórax estão relacionados à quantidade do acúmulo de líquido e do grau de comprometimento do parênquima pulmonar subjacente. Toracocentese revela líquido leitoso (a não ser que o paciente tenha estado em jejum), contendo principalmente linfócitos T.

Tratamento

O tratamento deve ser conservador, porque muitos casos de quilotórax se resolvem espontaneamente. Alimentação oral com triglicérides de cadeia média (TCM) reduz o fluxo linfático através do ducto torácico. Literatura recente tem mostrado que a somatostatina é uma opção terapêutica viável. Drenagem de derrames de quilo devem ser feitos somente na presença de comprometimento respiratório, uma vez que o líquido, com frequência, se refaz rapidamente. Drenagens repetidas ou contínuas podem levar à desnutrição proteica e à depleção de células T, deixando o paciente relativamente imunocomprometido. Se o acúmulo de líquido persistir, pode ser tentada uma ligadura do ducto torácico ou esclerose do espaço pleural, apesar de os resultados não serem totalmente satisfatórios.

Beghetti M et al.: Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr 2000;136:653 [PMID: 10802499].
Helin RD, Angeles ST, Bhat R. Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: A brief review. Pediatr Crit Care Med 2006 Nov;7(6):576–579 [PMID: 16878051].

PNEUMOTÓRAX E SÍNDROMES DE EXTRAVASAMENTO DE AR RELACIONADAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início súbito de dispneia.
- Área focal de ausência de murmúrio vesicular à ausculta torácica.
- Desvio da traqueia em direção oposta à área com ausência de murmúrio vesicular.

Pneumotórax pode ocorrer espontaneamente em recém-nascidos e crianças maiores ou, mais comumente, como resultado de trauma durante o parto, ventilação com pressão positiva, doença pulmonar obstrutiva ou restritiva subjacente ou ruptura de um cisto pulmonar congênito ou adquirido. Pneumotórax também pode ocorrer como complicação aguda de traqueostomia. O ar geralmente disseca os espaços alveolares para dentro dos espaços intersticiais do pulmão. A migração para a pleura visceral leva à ruptura para dentro do espaço pleural. Condições associadas incluem pneumomediastino, pneumopericárdio, pneumoperitôneo e enfisema subcutâneo. Essas condições são mais comumente associadas à dissecção de ar para dentro do espaço intersticial do pulmão, com dissecção retrógrada ao longo dos feixes broncovasculares em direção ao hilo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O espectro clínico pode variar de assintomático a desconforto respiratório grave. Sintomas associados incluem cianose, dor torácica e dispneia. O exame físico pode revelar redução do murmúrio vesicular e hiper-ressonância à percussão do lado afetado, com desvio da traqueia para o lado oposto. Quando o pneumotórax é hipertensivo, a função cardíaca pode estar comprometida, resultando em hipotensão e redução da pressão de pulso. Pneumopericárdio é uma condição com risco de morte que se apresenta com abafamento das bulhas cardíacas e choque. Pneumomediastino por si só raramente causa sintomas.

B. Exames diagnósticos

Radiografias de tórax geralmente demonstram a presença de ar livre no espaço pleural. Se o pneumotórax for de grande volume e hipertensivo, é possível demonstrar atelectasias compressivas do pulmão subjacente e desvio do mediastino para o lado oposto. Radiografias em decúbito lateral e com raios horizontais podem ajudar no diagnóstico de ar livre. Pneumopericárdio é identificado pela presença de ar envolvendo completamente o coração, ao passo que no paciente com pneumomediastino, o coração e as estruturas mediastinais podem estar delineadas com ar, mas o ar não envolve a borda cardíaca diafragmática.

A TC de tórax pode ser útil no pneumotórax espontâneo recorrente, para investigação de doença pulmonar sutil, não observada na radiografia de tórax. No entanto, este assunto ainda está sendo debatido.

Diagnóstico diferencial

Uma deterioração aguda de um paciente fazendo uso de ventilador pode ser causada por pneumotórax hipertensivo, obstrução ou desalojamento da sonda endotraqueal ou problemas do ventilador. Radiograficamente, o pneumotórax deve ser diferenciado de hérnia diafragmática, cistos pulmonares, enfisema lobar congênito e malformação adenomatoide cística, mas em geral esta tarefa não é difícil.

Tratamento

O pneumotórax pequeno e assintomático geralmente não requer tratamento, mas pode ser mantido sob observação cuidadosa. Pneumotórax de grande volume ou sintomático quase sempre requer drenagem, apesar de ser possível tentar inalação de oxigênio a 100% para eliminar o nitrogênio do sangue. Aspiração com agulha deve ser usada para aliviar a tensão agudamente, seguida por dreno torácico ou inserção de cateter *pigtail*. Pneumopericárdio requer identificação imediata e, se clinicamente sintomático, aspiração por agulha para prevenir óbito, seguida de colocação de tubo pericárdico.

Prognóstico

Em pacientes maiores com pneumotórax espontâneo, as recorrências são comuns; muitas vezes, são necessários procedimentos esclerosantes e cirúrgicos.

Baumann MH et al.: Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. ACCP Pneumothorax Consensus Group. Chest 2001;119:590 [PMID: 11171742].

Damore DT, Dayan PS:Medical causes of pneumomediastinum in children. Clin Pediatr 2001;40:87 [PMID: 11261455].

Panitch HB et al.: Abnormalities of the pleural space. In Taussig LM, Landau LI (editors): *Pediatric Respiratory Medicine*.Mosby, 1999.

MEDIASTINO

MASSAS MEDIASTINAIS

Considerações gerais

Massas mediastinais em crianças podem se apresentar em decorrência de sintomas produzidos pela pressão sobre o esôfago, vias respiratórias, nervos ou vasos dentro do mediastino, ou devido à massa que foi descoberta em uma radiografia torácica de rotina. Uma vez identificada a massa, a sua localização em um dos quatro compartimentos é útil para o diagnóstico diferencial. O mediastino superior é a área acima do pericárdio limitada inferiormente por uma linha imaginária que parte do manúbrio e se dirige para a quarta vértebra torácica. O mediastino anterior é delimitado anteriormente pelo esterno e, posteriormente, pelo pericário; o mediastino posterior é definido pelo pericárdio e diafragma anteriormente, e posteriormente pelas oito vértebras torácicas inferiores. O mediastino médio é circundado por esses três compartimentos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Sintomas respiratórios, quando presentes, são decorrentes de pressão sobre a via respiratória (tosse ou sibilos) ou devidos a uma infecção (pneumonia sem resolução em uma área do pulmão). Hemoptise também pode ocorrer, mas é um sintoma incomum na apresentação. Disfagia pode ocorrer secundária à compressão do esôfago. Pressão sobre o nervo laríngeo recorrente pode levar à rouquidão, que, por sua vez, é decorrente de paralisia da prega vocal esquerda. Obstrução da veia cava pode levar à turgência dos vasos do pescoço e a outros sinais e sintomas de obstrução do retorno venoso da parte superior do corpo (síndrome mediastinal superior).

B. Achados laboratoriais e de imagem

Inicialmente, a massa é definida por radiografias torácicas de frente e perfil, juntamente com TC do tórax e, talvez, por RM. Um esofagograma com bário também pode ajudar a definir a extensão da massa. Outros exames que podem ser necessários incluem angiografia (para definir o suprimento sanguíneo de grandes tumores), eletrocardiografia, ecocardiografia ou mielografia. RM e mielografia podem ser necessárias em crianças com suspeita de tumores neurogênicos no mediastino posterior.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de massas mediastinais é determinado por sua localização. Dentro dos limites do mediastino superior, é possível encontrar higromas císticos, tumores vasculares ou neurogênicos, massas tímicas, teratomas, tecido tireóideo intratorácico e lesões esofágicas. Um abscesso mediastinal também pode ser encontrado nessa região. No mediastino anterior, tecido do timo (timomas, hiperplasia e cistos), teratomas, tumores vasculares e tecido linfático (linfomas ou linfadenopatia reativa) dão origem a massas tumorais. Tecido tireóideo intratorácico e cisto pleuropericárdico também podem ser encontrados nessa região. No mediastino médio, é possível encontrar linfomas e nódulos linfáticos hipertróficos, granulomas, cistos broncogênicos ou enterogênicos, metástases e cistos pericárdicos. Anormalidades dos grandes vasos e aneurisma aórtico também podem se apresentar como massas nesses compartimentos. No mediastino posterior podem estar presentes tumores neurogênicos, cistos enterogênicos, meningoceles torácicas ou aneurismas de aorta.

Em algumas séries de casos, mais de 50% dos tumores mediastinais ocorrem no mediastino posterior e são principalmente tumores neurogênicos ou enterogênicos. Em crianças com menos de 5 anos, a maioria dos tumores neurogênicos é maligna (neuroblastoma ou neuroanglioblastoma), e um ganglioneuroma benigno é o tipo histológico mais comum em crianças maiores. Tumores

volumosos do mediastino anterior, comprimindo a traqueia e os grandes vasos, podem levar à síndrome do mediastino superior, representando um problema diagnóstico em decorrência dos riscos anestésicos. Na maioria dos casos, o diagnóstico definitivo depende da cirurgia para obtenção da massa ou parte dela para exame histológico. Nos casos de linfoma, os nódulos escalenos também podem conter tumor, e uma biópsia deve ser realizada na tentativa de estabelecer o diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

O tratamento apropriado e a resposta ao tratamento dependem da causa da massa mediastinal.

Franco A et al.: Imaging evaluation of pediatric mediastinal masses. Radiol Clin North Am 2005;43:325 [PMID: 15737372].

Williams HJ, Alton HM: Imaging of paediatric mediastinal abnormalities. Paediatr Respir Rev 2003;4:55 [PMID: 12615033].

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Considerações gerais

A apneia do sono é reconhecida como um grande problema de saúde pública em adultos, com o risco de sonolência excessiva durante o dia, acidentes automobilísticos, baixo rendimento laboral e efeitos sobre a saúde mental. Distúrbios do sono comumente são reconhecidos em menor frequência nas crianças, pois os profissionais da saúde não possuem o treinamento necessário para o reconhecimento de problemas do sono nesta faixa etária. Além disso, a apresentação, os riscos e desfechos clínicos diferem dos apresentados por adultos. O espectro de distúrbios respiratórios do sono inclui apneia obstrutiva do sono, síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS) e ronco primário. A apneia do sono é definida como a cessação da respiração, podendo ser classificada como obstrutiva (a tentativa de respirar através de uma via respiratória obstruída) ou central (a ausência do esforço respiratório). Ronco, respiração bucal e obstrução das vias respiratórias superiores são discutidos no Capítulo 17.

Achados clínicos e diagnóstico diferencial

A. Apneia obstrutiva do sono

Apneia obstrutiva do sono ocorre em crianças normais com uma incidência de aproximadamente 2%, aumentando em crianças com anormalidades craniofaciais, neuropatias ou outros problemas médicos. A incidência também aumenta quando crianças são medicadas com hipnóticos, sedativos e anticonvulsivantes. Embora nem todas as crianças que roncam tenham apneia do sono, há literatura recente levantando preocupações pelo fato de o ronco sem apneia levar a consequências neurocomportamentais (ver Capítulo 17). Apneia obstrutiva do sono deve ser suspeitada sempre que uma criança apresentar roncos noturnos, apneia testemunhada, respiração laboriosa, despertares noturnos frequentes, ganho de peso inadequado, dessaturação de oxigênio, eventos agudos com risco de morte, anormalidades comportamentais, obesidade ou anormalidades craniofaciais. A SRVAS é caracterizada pela fadiga ou sonolência diurna na presença de uma polissonografia normal e de saturações de oxigênio normais. Os sintomas são similares aos da apneia obstrutiva do sono, incluindo alteração do apetite, baixo rendimento escolar e problemas comportamentais.

B. Apneia central do sono

Apneias centrais são comuns em lactentes e crianças. São consideradas significativas caso tenham duração maior do que 20 segundos ou quando estão associadas a bradicardia ou dessaturação. A significância clínica é incerta, mas pode ser relevante se ocorrerem frequentemente ou se existirem problemas de troca gasosa. Há relatos de crianças sadias que apresentaram apneias centrais com duração de 25 s, sem consequências evidentes. Em comparação, pacientes com síndrome de hipoventilação central apresentam controle voluntário da ventilação intacto, mas não possuem controle automático. Durante o sono, esses pacientes irão hipoventilar até o ponto no qual necessitam de suporte ventilatório, que pode requerer tratamento com pressão positiva e um volume expiratório controlado de ventilação pulmonar por meio da traqueostomia. A apneia central do sono pode estar presente nesta síndrome, mas geralmente não é percebida.

C. Exames diagnósticos

Quando há suspeita de apneia do sono, a polissonografia é o exame diagnóstico de escolha. Esse teste mede o estado do sono com derivações eletrencefalográficas e eletromiografia, fluxo de ar nasal, frequência e ritmo cardíaco, trocas gasosas (CO_2 e oxigenação) e movimentos das pernas, além de outros dados potenciais, incluindo pH esofágico, CO_2 respiratório final, posição do corpo, atividade muscular e outras opções adicionais. Polissonografia permite o diagnóstico de várias formas de apneia, fragmentação do sono, distúrbio de movimentos periódicos dos membros ou outros distúrbios do sono em crianças. A oximetria noturna não é um estudo ideal para o diagnóstico de apneia obstrutiva grave do sono. Embora possa identificar indivíduos com apneia obstrutiva grave do sono, sua sensibilidade é baixa. A literatura demonstrou estudos de oximetria normais em metade de uma população de indivíduos com apneia obstrutiva do sono confirmada por polissonografia.

Tratamento

Tratamento de primeira linha para apneia obstrutiva do sono em crianças é a adenotonsilectomia, que melhora o estado clínico da maioria das crianças com estrutura craniofacial normal. Mesmo crianças com anomalias craniofaciais ou distúrbios neuromusculares podem se beneficiar da cirurgia, apesar de tratamento adicional com pressão positiva contínua da via respiratória (CPAP) estar indicado. A síndrome de Down apresenta desafios únicos: cerca de metade dessas crianças ainda pode apresentar apneia obstrutiva do sono, a despeito da adenotonsilectomia. O tratamento de jovens ou crianças com retardo do desenvolvimento e apneia do sono também apresenta diversos desafios (ver Capítulo 17 para discussão adicional).

Como o diagnóstico diferencial de sonolência é bastante variado em crianças, centros de distúrbio do sono para população pediátrica são os locais de encaminhamento de escolha para investigação e tratamento inicial.

Capdevila OS et al.: Pediatric obstructive sleep apnea: Complications, management, and long-term outcomes. Proc Am Thorac Soc 2008;5(2):274–282.

Marcus CL: Sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:16 [PMID: 11435234].

Sateia MJ (editor): *The International Classification of Sleep Disorders*, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome, American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002;109:704 [PMID: 11927718].

EVENTOS COM APARENTE RISCO DE VIDA

Considerações gerais

Eventos com aparente risco de vida (ALTE) são caracterizados como assustadores para o observador e comumente incluem alguma combinação de apneia, mudança de cor (em geral cianose ou palidez) e uma alteração acentuada do tônus muscular (em geral hipotenia extrema), choque ou engasgamento. Algumas vezes, o observador acredita que a criança faleceu. Os problemas mais frequentemente associados à ALTE são gastrintestinais (~50%), neurológicos (30%), respiratórios (20%), cardiovasculares (~50%), metabólicos e endócrinos (< 50%), ou diversos outros problemas, incluindo maus-tratos na infância. Cerca de 50% dos ALTEs permanecem inexplicados e são classificados como apneia da infância. A relação entre ALTE e risco subsequente de síndrome de morte súbita do lactente (SMSL) não está clara. O termo *evento* com aparente risco de vida substituiu o termo "episódio de quase morte súbita", visando a distanciar o evento de uma associação direta com SMSL. A literatura relatou um risco aumentado quando eventos cardiopulmonares extremos estão presentes no momento do ALTE. Menos de 10% das vítimas de SMSL tinham uma história anterior de ALTE.

O mecanismo de ALTEs é desconhecido, porém o fato de não ocorrerem depois da infância talvez seja devido à imaturidade orgânica. De fato, estudos clássicos do sistema nervoso, reflexos e respostas à apneia ou hipoxia durante o sono mostram comprometimento cardiovascular importante em crianças durante a estimulação de um sistema nervoso autônomo imaturo; adultos não seriam afetados.

A seção a seguir descreve a abordagem para o paciente que apresentou um ALTE, levando em consideração o amplo espectro do diagnóstico diferencial e das incertezas em relação à avaliação e ao tratamento.

Achados clínicos e diagnóstico diferencial

A. História e exame físico

O Quadro 18-4 classifica os distúrbios associados a ALTEs. Uma história cuidadosa frequentemente é a parte mais útil da avaliação.

Quadro 18-4 Possíveis causas de ALTE

Infecciosas	Virais: vírus sincicial respiratório e outras viroses respiratórias Bacterianas: sepses, *pertussis*, *Chlamydia*
Gastrintestinais	Refluxo gastresofágico com ou sem apneia obstrutiva
Respiratórias	Anormalidade de vias respiratórias; anéis vasculares, alças (*slings*) pulmonares, traqueomalácia Pneumonia
Neurológicas	Distúrbio convulsivo Infecção do sistema nervoso central: meningite, encefalite Resposta vasovagal Encefalopatia de Leigh Tumor cerebral
Cardiovasculares	Malformação congênita Distúrbios do ritmo Miocardiopatia
Traumatismo não acidental	Espancamento Intoxicações Síndrome de Münchausen por procuração
Causas não definidas	Apneia do lactente

Ela serve para determinar se o lactente esteve cronicamente enfermo ou essencialmente bem. Uma história de vários dias com ingestão alimentar inadequada, instabilidade térmica ou sintomas respiratórios ou gastrintestinais sugerem um processo infeccioso. Relatos de que a criança estava "lutando para respirar" ou "tentando respirar" implicam obstrução das vias respiratórias. Associação dos episódios com alimentação implica distúrbios da coordenação de deglutição, refluxo gastresofágico ou obstrução de vias respiratórias. Episódios que ocorrem após o choro podem estar relacionados à perda de fôlego. Associação dos episódios com sonolência também podem sugerir refluxo gastresofágico, apneia do lactente ou distúrbio respiratório relacionado ao sono. Devem ser feitas tentativas para determinar a duração do episódio, mas isso costuma ser difícil. É útil fazer uma reconstituição do episódio com a família. Detalhes das medidas tomadas para ressuscitar o lactente e sobre a sua recuperação do episódio frequentemente são úteis para determinar a gravidade.

O exame físico fornece dados adicionais para diagnóstico. Febre ou hipotermia sugerem infecção. Alteração do estado de consciência implica um estado pós-ictal ou intoxicação medicamentosa. Desconforto respiratório implica lesões cardíacas ou pulmonares.

Episódios apneicos foram ligados a maus-tratos infantis de diversas maneiras. Traumatismos cranianos após traumatismo não acidental podem ser os primeiros motivos que levam a procurar atendimento médico relacionado a apneia. Outros sinais de maus-tratos, na maioria dos casos, em geral são imediatamente aparentes. Intoxicação medicamentosa, seja acidental ou intencional, também pode se apresentar como apneia. Várias séries de estudo documentam que episódios apneicos podem ser falsamente relatados por pais que buscam atenção (ou seja, síndrome

de Münchausen por procuração). Os pais podem interferir fisicamente nos esforços respiratórios da criança. Neste caso, algumas vezes, podem ser observadas marcas de beliscão nas narinas.

B. Achados laboratoriais

A maioria dos pacientes é internada para observação visando reduzir o estresse familiar e permitir a conclusão da avaliação. Avaliação laboratorial inclui hemograma completo para procurar por evidências de infecção. Geralmente são obtidos eletrólitos séricos. Elevações no bicarbonato sérico sugerem hipoventilação crônica, e sua redução sugere acidose aguda, talvez decorrente de hipoxia durante o episódio. Acidose crônica sugere um distúrbio metabólico hereditário. A gasometria fornece uma avaliação inicial da oxigenação e do estado acidobásico, e uma $PaCO_2$ baixa ou $PaCO_2$ alta (ou ambas) implica doenças cardiorrespiratórias. Um deficit significativo de bases sugere que o episódio foi acompanhado de hipoxia ou distúrbio circulatório. Medidas hospitalares da saturação de oxigênio avaliam o estado de oxigenação durante diferentes atividades, sendo mais abrangentes que uma única amostra de sangue.

Como a apneia tem sido associada a infecções respiratórias, testes para VRS e outros vírus, *Pertussis* e *Chlamydia* podem auxiliar no diagnóstico. Apneia que ocorre com infecção frequentemente precede outros achados físicos.

C. Exames de Imagem

A radiografia de tórax é examinada para buscar infiltrados sugerindo infecção aguda ou aspiração crônica e para avaliar o tamanho cardíaco com uma indicação de doença cardíaca intrínseca. Caso o episódio possa ter envolvido a obstrução das vias respiratórias, estas devem ser examinadas diretamente, por broncofibroscopia, ou radiograficamente, por meio de TC ou exame contrastado com bário. O exame com bário é uma ferramenta útil para excluir a possibilidade de anormalidades anatômicas, como anel vascular e fístula traqueoesofágica. Esse estudo também pode demonstrar refluxo e aspiração. Na suspeita de refluxo, este deve ser documentado por meio de monitoração do pH esofágico acoplado com registros do padrão respiratório. A maioria dos lactentes com refluxo e apneia pode receber tratamento medicamentoso contra o refluxo. Lactentes com refluxo e episódios de apneia repetidos podem-se beneficiar de um procedimento cirúrgico para correção do refluxo.

D. Polissonografia e outros exames

EPFs ocorrem no mesmo grupo etário que a síndrome de morte súbita do lactente (SMSL) (pico entre 2-4 meses de idade). Distúrbios respiratórios associados ao sono têm sido implicados como uma causa possível de ALTEs e, talvez, de morte súbita. Dependendo do critério clínico em cenários apropriados, polissonografias podem ser úteis para determinar anormalidades da função cardiorrespiratória, estados de sono, saturação de oxigênio, retenção de CO_2 e atividade convulsiva. Elas podem ser usadas juntamente com monitoração do pH para determinar a contribuição do refluxo para a apneia. Manometria da pressão esofágica pode ser útil para detectar alterações sutis no esforço respiratório, relacionada com respiração parcialmente obstruída (hipopneia). Lactentes podem apresentar um maior risco de eventos relacionados com distúrbios respiratórios associados ao sono devido à imaturidade de seu sistema nervoso.

Existem diversas causas neurológicas para ALTEs. Apneia como a única manifestação de um distúrbio convulsivo não é comum, mas pode ocorrer. No caso de episódios repetidos, a monitoração eletrencefalográfica de 24 h pode ser útil na detecção de um distúrbio convulsivo. A doença de Leigh — um distúrbio do tronco cerebral caracterizado patologicamente por redução da necrose bilateral da substância branca — ao exame patológico pode se apresentar com episódios apneicos.

Tratamento

O tratamento é direcionado à causa básica, caso esta seja encontrada. Depois de colhidas hemoculturas, devem ser administrados antibióticos a lactentes com aspecto toxêmico. Distúrbios convulsivos são tratados com anticonvulsivantes. Refluxo gastresofágico deve ser tratado, mas isso pode não prevenir episódios futuros de ALTE. Anéis vasculares e alças pulmonares devem ser corrigidos cirurgicamente, pois há taxas altas de morbidade e mortalidade quando não tratados.

A abordagem de cuidados de lactentes com ALTEs, nos quais não foi possível definir qualquer causa, é controversa. Monitoração domiciliar foi usada como tratamento no passado, mas a eficácia da monitoração não foi demonstrada em estudos controlados. O racional para o uso de monitores é a possibilidade de identificar lactentes com risco para episódios graves subsequentes. Depois de mais de 20 anos de monitoração domiciliar, a taxa de morte súbita infantil não se alterou em virtude dessa intervenção. Embora os monitores sejam capazes de detectar apneia ou bradicardia, eles não preveem quais crianças apresentarão ALTE subsequente. Os pais devem aprender a fazer ressuscitação cardiopulmonar antes da alta hospitalar. Eles também devem estar cientes da possibilidade de alarmes falsos frequentes. Deve-se levar em conta que muitos pais não conseguem lidar com o estresse associado à presença de um monitor instalado em casa.

A decisão de monitorar esses lactentes envolve a participação da família. Acredita-se que lactentes com episódios iniciais graves ou episódios graves recorrentes apresentam um risco aumentado e, provavelmente, devem ser monitorados em casa. Nessas crianças, os episódios são tão graves que os pais desejam ter conhecimento da condição do lactente em todos os momentos. A decisão de interromper o monitoramento geralmente se baseia na capacidade do lactente de se manter por vários meses sem desencadear o alarme do monitor.

Oxigênio tem sido usado como tratamento para ALTEs por várias razões. Primeiro, ele reduz a respiração periódica na infância, um padrão respiratório imaturo capaz de causar algum grau de dessaturação de oxigênio. Segundo, lactentes apresentam capacidades torácicas pequenas, com aumento da complacência torácica, reduzindo o volume pulmonar. Oxigênio pode aumentar a saturação basal, reduzindo a gravidade da dessaturação durante apneias de curta duração. Estimulantes respiratórios, como cafeína e aminofilina, têm sido usados em casos específicos de apneia central ou respiração periódica.

Davies F, Gupta R: Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. Emerg Med J 2002;19:11 [PMID: 11777863].
Fu LY,Moon RY: Apparent life-threatening events (ALTESs) and the role of home monitors. Pediatr Rev 2007;28(6):203–208 [PMID: 17545331].
Kahn A, European Society for the Study and Prevention of Infant Death: Recommended clinical evaluation of infants with an apparent life-threatening event. Consensus document of the European Society for the Study and Prevention of Infant Death, 2003. Eur J Pediatr 2004;163:108 [PMID: 14652748].

SÍNDROME DA MORTE SÚBITA DO LACTENTE

Considerações gerais

SMSL é definida como morte súbita de um lactente com menos de 1 ano de idade, que permanece inexplicada após uma investigação completa do caso, incluindo necropsia completa, exame do cenário do óbito e revisão da história clínica. O exame *post mortem* é uma característica importante na definição, pois aproximadamente 20% dos casos de morte súbita podem ser explicados pelos achados de necropsia. A incidência de SMSL nos EUA caiu para menos de 1 em cada 1.000 nascidos vivos. Parte do declínio que ocorreu desde 1994 se deve provavelmente a alterações dos fatores de risco (ver discussão a seguir).

Epidemiologia e patogênese

Dados epidemiológicos e patológicos constituem grande parte daquilo que se conhece sobre SMSL. O número de óbitos apresenta um pico entre os 2 e 4 meses de idade, e a maioria dos óbitos ocorre em lactentes de algumas semanas a 6 meses de idade. A maioria dos óbitos ocorre entre meia-noite e 8 h da manhã, quando o lactente e o cuidador estão dormindo. As únicas características comuns de todos os casos de SMSL são a idade e o fato de se encontrarem adormecidos. Estudos anteriores mostraram um pico de SMSL durante a temporada de viroses respiratórias, mas essa associação perde sua importância quando os dados são controlados para fatores de risco, como exposição ao cigarro. SMSL é mais comum entre minorias étnicas e raciais, além de populações em desvantagem socioeconômica. Disparidades raciais na prevalência do posicionamento da criança em pronação podem estar contribuindo para a continuidade de disparidades nas taxas de SMSL entre crianças negras e brancas. Na maioria das séries há um predomínio do sexo masculino de 3:2. Outros fatores de risco incluem baixo peso de nascimento, mães adolescentes ou adictas, tabagismo materno e história familiar de SMSL. A maioria desses fatores de risco está associada a uma elevação da incidência de duas a três vezes, mas não é específica o suficiente para ser útil em prever quais bebês irão morrer de forma inesperada. Imunização recente não é um fator de risco.

Os achados patológicos mais compatíveis são petéquias intratorácicas e inflamação e congestão leves do trato respiratório. Achados patológicos mais sutis incluem gliose do tronco cerebral, hematopoiese extramedular e aumento do tecido adiposo marrom periadrenal. Os últimos achados sugerem que o lactente que faleceu por SMSL tenha apresentado hipoxemia intermitente ou crônica antes do óbito.

O mecanismo ou os mecanismos de óbito na SMSL são desconhecidos. Por exemplo, não se sabe se o evento inicial no momento do óbito é o cessamento da respiração, a arritmia cardíaca ou a assistolia. As hipóteses incluem obstrução da via respiratória, excesso de catecolaminas e aumento da hemoglobina fetal. No entanto, o desenvolvimento inadequado ou retardo da maturação do tronco cerebral, responsável pelo despertar, permanece sendo a teoria predominante. Foi reconhecido que algumas crianças que apresentaram episódios de apneia morreram subsequentemente de SMSL; no entanto, estudos desses lactentes e estudos prospectivos de uma população grande de recém-nascidos indicaram que a maioria dos lactentes com apneia não morre em consequência de SMSL, e a maioria dos lactentes com SMSL não apresenta episódios identificáveis de apneia. A AAP recomendou que o monitoramento domiciliar do lactente não deve ser usado como uma estratégia para prevenir SMSL, mas ele pode ser útil em alguns lactentes que apresentaram um ALTE.

Uma história de sintomas leves de infecção do trato respiratório antes do óbito não é incomum, e vítimas de SMSL algumas vezes são examinadas pelos médicos um dia, mais ou menos, antes de falecerem. Quando os lactentes são encontrados com cianose, frios e imóveis por pais ou cuidadores, eles costumam ser levados ao departamento de emergência, onde a ressuscitação geralmente falha. As famílias devem, então, receber apoio após o óbito. O National SIDS Resource Center (http://sidscenter.org) fornece informação sobre grupos de apoio psicológico e aconselhamento para famílias vítimas de SMSL*. O exame *post mortem* é essencial para o diagnóstico de SMSL e pode ajudar as famílias a excluírem outras causas possíveis de óbito. Uma investigação do cenário do óbito também é importante na determinação da causa de mortes súbitas inesperadas na infância.

Quadro 18-5 Recomendações da American Academy of Pediatrics para a redução de risco de síndrome da morte súbita do lactente

Back-to-sleep (posição supina para dormir ou "de costas para dormir")
Colocar para dormir sobre uma superfície firme
Deixar objetos macios/travesseiros ou mantas soltas fora do berço
Não fumar durante a gestação
Manter ambiente de dormir separado, porém próximo
Considerar oferecer uma chupeta para o bebê na hora do cochilo e na hora de dormir
Evitar superaquecimento
Evitar dispositivos comercialmente propagados como capazes de reduzir o risco de SMSL
Não usar monitores domiciliares como uma estratégia para reduzir o risco de SMSL
Evitar o desenvolvimento de plagiocefalia posicional

Dados da American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Death Syndrome: The changing concept of sudden infant death syndrome: Diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005; 116-1245

* N. de R.T. No Brasil, algumas secretarias de saúde realizam extensa investigação dos dados e o encaminhamento de famílias. Consultar www.sbp.org.br.

Prevenção

Desde 1990, as taxas de SMSL diminuíram mais de 60% mundialmente. Estudos populacionais na Nova Zelândia e na Europa identificaram fatores de risco que, uma vez alterados, apresentam um efeito importante na incidência de SMSL. Desde 1994, a campanha *Back-to-Sleep**, da AAP, vem promovendo educação sobre fatores de risco da SMSL nos EUA. Fatores de risco modificáveis incluem posição de dormir, alimentação com mamadeira, tabagismo materno e superaquecimento do lactente; destas, posição de dormir e exposição à fumaça de cigarro têm a maior influência. A posição prona para dormir pode contribuir com SMSL por meio de redução do despertar durante o sono ou durante a hipoxia, reinalação de gases exalados ou efeitos do sistema nervoso autônomo imaturo. A posição lateral, frequentemente usada em hospitais e, então, imitada em casa, também mostra um aumento do risco de SMSL em comparação com a posição supina. Tabagismo materno, especialmente tabagismo materno pré-natal, aumenta o risco de SMSL. Investigações dos efeitos do cigarro sobre o sistema nervoso autônomo do feto em desenvolvimento, crescimento pulmonar e função do recém-nascido, ou sua combinação com infecção viral, apontam para diferenças da SMSL em comparação com indivíduos de controle. Apesar de o mecanismo não ser conhecido, uma revisão recente da literatura mostrou um risco reduzido de SMSL associada ao uso de chupetas. Embora benéfica por muitas razões, a amamentação na redução do risco de SMSL continua sendo debatida.

O prestador de serviços de saúde é fundamental na educação dos pais em relação aos fatores de risco modificáveis para SMSL (Quadro 18-5). Educação inclui orientação sobre a posição supina para dormir, superfície firme do local de dormir, uso de chupeta no cochilo ou na hora de dormir, cuidado para evitar superaquecimento, suspenção do tabagismo e identificação da situação de cuidados da criança, uma vez que muitos pais dependem de terceiros para cuidar de seus filhos; estes podem desconhecer a importância da posição de dormir. Hospitais deveriam dar o exemplo, colocando os bebês na posição supina. Com a educação permanente, a taxa de mortalidade pode continuar a cair.

* N. de R.T. Que poderia ser traduzido por "vamos dormir de costas".

Committee on the Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. Pediatrics 2003;111:914 [PMID: 12671135].

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 2009 Aug 20;361(8):795–805 [PMID: 19692691].

Ramanathan R et al.: Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. JAMA 2001;285:2199 [PMID: 11325321].

19 Doenças cardiovasculares

Shelley D. Miyamoto, MD
Henry M. Sondheimer, MD
Thomas E. Fagan, MD
Kathryn K. Collins, MD

Oito em cada 1.000 bebês nascem com um defeito cardíaco congênito. Os avanços nos cuidados clínicos e cirúrgicos permitem que mais de 90% dessas crianças cheguem à idade adulta. É importante que os cuidados cardíacos pediátricos incluam não apenas o diagnóstico e o tratamento da doença cardíaca congênita, mas também a prevenção de fatores de risco para doença cardiovascular em adultos — obesidade, tabagismo e hiperlipidemia. Ambulatórios de subespecialidades que abordam as necessidades de adultos com doença cardíaca congênita corrigida ou paliada são necessárias para avaliar e aconselhar o paciente a respeito de aspectos da vida adulta, como gravidez, riscos da anticoagulação na gravidez e opções de carreiras adequadas em cada caso. Doenças familiares e cardíacas adquiridas, como doença de Kawasaki, miocardite viral, miocardiopatias e doença cardíaca reumatismal, também são uma causa significativa de morbidade e mortalidade em crianças.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

HISTÓRIA

A maioria dos defeitos congênitos leva a uma redução do fluxo sanguíneo pulmonar ou a um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar com congestão pulmonar associada. Os sintomas variam de acordo com a alteração no fluxo sanguíneo pulmonar (Quadro 19-1). A presença de outros sintomas cardiovasculares, como palpitações e dor torácica, deve ser determinada pela história em crianças maiores, com especial atenção ao momento em que ocorre (em repouso ou relacionada aos esforços), início e término (gradual *versus* súbito), bem como os fatores que precipitam ou aliviam os sintomas.

EXAME FÍSICO

Geral

O exame começa com uma inspeção do estado mental, sinais de sofrimento, perfusão e cor da pele. A documentação da frequência cardíaca, da frequência respiratória, da pressão arterial (em todas as quatro extremidades) e da saturação de oxigênio é essencial. Muitos defeitos cardíacos congênitos ocorrem como parte de uma síndrome genética (Quadro 19-2), e a avaliação completa inclui a análise das características dismórficas que podem ser indicativas de defeitos cardíacos associados.

Exame cardiovascular

A. Inspeção e palpação

A conformação do tórax deve ser observada em posição supina. Um abaulamento precordial indica cardiomegalia. A palpação pode revelar uma atividade precordial aumentada, elevação da ponta do ventrículo direito ou impulso ventricular esquerdo; um ponto difuso de impulso máximo; ou um frêmito precordial causado por um sopro de grau IV/VI. O frêmito da estenose aórtica é encontrado na fúrcula supraesternal. Em pacientes com hipertensão pulmonar grave, é possível palpar o fechamento pulmonar (P_2), com frequência, na borda esternal superior esquerda.

B. Ausculta

1. Sons cardíacos — A primeira bulha cardíaca (B_1) é o som do fechamento da valva atrioventricular (AV). Ela é mais bem auscultada na borda esternal inferior esquerda e em geral é de baixa frequência. Embora a B_1 tenha múltiplos componentes, em geral apenas um deles (M_1) é audível.

A segunda bulha cardíaca (B_2) é o som de fechamento das valvas semilunares, que é mais bem auscultada na borda esternal superior esquerda. A B_2 tem dois componentes, A_2 e P_2 (fechamento das valvas aórtica e pulmonar). O desdobramento de B_2 varia com a respiração, aumentando na inspiração e se aproximando na expiração. O desdobramento anormal de B_2 pode ser uma indicação de doença cardíaca (Quadro 19-3).

A terceira bulha cardíaca (B_3) é o som do enchimento rápido do ventrículo esquerdo. Ela ocorre no início da diástole, após B_2, e é um som de frequência média à baixa. Em crianças saudáveis, B_3 diminui ou desaparece quando se altera a posição de supino para ortostática ou ereta. Uma B_3 persistente é auscultada, frequentemente, na presença de função do coração diminuída ou de um desvio (*shunt*) de sangue da esquerda para a direita. A quarta bulha cardíaca (B_4) está associada à contração atrial e ao aumento da pressão atrial e tem uma baixa frequência, similar à de B_3. Ela ocorre logo antes de B_1 e normalmente não é audível. Ela é ouvida na presença de uma contração atrial contra um ventrículo não

Quadro 19-1 Sintomas de fluxo sanguíneo pulmonar aumentado e diminuído

Fluxo pulmonar diminuído	Fluxo pulmonar aumentado
Bebês, lactentes, crianças pequenas	
Cianose	Taquipneia com atividades/alimentação
Posição de cócoras	Diaforese
Perda da consciência	Pouco ganho de peso
Crianças maiores	
Tontura	Intolerância ao exercício
Síncope	Dispneia aos esforços, diaforese

Quadro 19-2 Miocardiopatias em síndromes comuns

Síndrome genética	Miocardiopatias comumente associadas
Síndrome de Down	DSAV
Síndrome de Turner	Valva aórtica bicúspide, coarctação
Síndrome de Noonan	Valva pulmonar displásica, miocardiopatia hipertrófica
Síndrome de Williams-Beuren	Estenose aórtica supravalvular
Síndrome de Marfan	PVM, RM, dilatação da raiz aórtica
Síndrome alcoólica fetal	CIV, CIA
Rubéola materna	PCA, EPP

CIV-comunicação interventricular; DSAV, defeito do septo atrioventricular; CIA-comunicação interatrial; RM, regurgitação mitral; PVM, prolapso de valva mitral; PCA, persistência de canal arterial; EPP, estenose pulmonar periférica; DSV, defeito do septo ventricular.

Quadro 19-3 Desdobramento anormal de B_2

Causas de desdobramento amplo de B_2
- Sobrecarga de volume do VD: CIA, drenagem anômala de veias pulmonares, IP
- Sobrecarga de pressão do VD: Estenose valvar pulmonar
- Retardo na condução de VD: BRD

Causas de desdobramento reduzido de B_2
- Hipertensão pulmonar
- Valva semilunar simples (atresia aórtica, atresia pulmonar, tronco arterial)

CIA-comunicação interatrial; IP, insuficiência pulmonar; BRD, bloqueio de ramo direito; VD, ventrículo direito

complacente como na miocardiopatia hipertrófica ou restritiva ou por outras causas de disfunção diastólica.

Os estalidos de ejeção geralmente estão relacionados a grandes vasos dilatados ou anormalidades valvares. Eles são auscultados durante a sístole ventricular e classificados como proto, meso ou telessistólicos. Os estalidos de ejeção protossistólicos, audíveis na região média da borda esternal esquerda, se originam da valva pulmonar. Os estalidos aórticos são mais bem auscultados no ápice. Em contrapartida aos estalidos aórticos, os estalidos pulmonares variam com a respiração, tornando-se mais altos na inspiração. Um estalido de ejeção meso ou telessistólico no ápice é causado, mais comumente, por prolapso da valva mitral.

2. Sopros — Um sopro cardíaco é o achado cardiovascular mais comum que leva a encaminhamento a um cardiologista. Os sopros cardíacos inocentes ou funcionais são comuns, e 40-45% das crianças têm sopros inocentes em algum momento da infância.

A. Características — Todos os sopros devem ser descritos com base nas seguintes características:

1) Localização e irradiação — Onde o sopro é mais bem auscultado e para onde ele se irradia.

2) Relação com o ciclo cardíaco e a sua duração — Sopro sistólico (imediatamente após B_1, em "diamante" ou crescendo/decrescendo); pansistólico (que ocorre durante a maior parte da sístole e com intensidade constante); diastólico; ou contínuo. Esses aspectos fornecem indícios valiosos quanto à patologia subjacente (Quadro 19-4).

3) Intensidade — Grau I descreve um sopro suave, auscultado com dificuldade; grau II, suave porém auscultado facilmente; grau III, alto, mas sem frêmito; grau IV, alto e associado a um frêmito precordial; grau V, alto, com frêmito e audível com a borda do estetoscópio; grau VI, muito alto e audível com o estetoscópio afastado do tórax.

4) Qualidade — Áspero, musical ou rude; de frequência alta, média ou baixa.

5) Variação com a posição — Alterações audíveis no sopro quando o paciente está em posição supina, sentado, de pé ou de cócoras.

B. Sopros inocentes — Os seis sopros inocentes mais comuns na infância são:

1) Sopro do recém-nascido — Audível nos primeiros dias de vida, esse sopro está localizado na borda esternal inferior esquerda, sem irradiação significativa. Ele tem uma qualidade suave, vibratória, curta, de I-II/VI, que frequentemente desaparece quando é aplicada uma pressão suave ao abdome. Em geral, desaparece entre 2-3 semanas de idade.

2) Estenose da artéria pulmonar periférica — Este sopro, auscultado com frequência em recém-nascidos, é causado pela ramificação normal da artéria pulmonar. Ele é auscultado com a mesma intensidade na borda esternal superior esquerda, no dorso e em uma ou ambas as axilas. É um sopro sistólico de ejeção suave, curto, de alta frequência, grau I-II/VI e em geral desaparece aos 2 anos. Este sopro deve ser diferenciado da estenose pulmonar periférica verdadeira (síndrome de Williams, síndrome de Alagille ou síndrome de rubéola), da coarctação da aorta torácica e da estenose valvar pulmonar.

3) Sopro de Still — Este é o sopro inocente mais comum na primeira infância. Ele é auscultado entre 2 e 7 anos de idade. É mais intenso no ponto médio entre o ápice e a borda esternal inferior esquerda. O sopro de Still é um sopro sistólico que ocorre no início da sístole, tem caráter musical ou vibratório, curto, de alta frequência, grau I-III. Ele é mais intenso quando o paciente está em posição supina; diminui ou desaparece com a inspiração ou quando o paciente está sentado. O sopro de Still é mais intenso em pacientes com febre, anemia ou taquicardia sinusal por qualquer motivo.

Quadro 19-4 Sopros patológicos

Ejeção sistólica	Pansistólico	Diastólico	Contínuo
Estenose de valvas semilunares (EAo, EP, estenose truncal)	CIV	Regurgitação de valvas semilunares	Lesões com *runoff* (escoamento de fluxo)
CIA	Regurgitação de valvas AV (IM, IT)	IAo, IP, insuficiência truncal	PCA, MAV, colaterais aortopulmonares
Coarctação		Estenose de valvas AV (EM, ET)	

IAo/IP, insuficiência aórtica/insuficiência pulmonar; EAo/EP, estenose aórtica/estenose pulmonar; CIA, comunicação interatrial; AV, atrioventricular; EM/ET, estenose mitral/estenose tricúspide; IM/IT, insuficiência mitral/regurgitação tricúspide; PCA/MAV, persistência do canal arterial/malformação arteriovenosa; CIV, comunicação interventricular.

4) Sopro de ejeção pulmonar — Este é o sopro inocente mais comum em crianças maiores e em adultos. Ele é auscultado a partir dos 3 anos de idade. Em geral é um sopro sistólico de ejeção suave, de intensidade grau I-II na borda esternal superior esquerda. O sopro é mais intenso quando o paciente está em posição supina ou quando o débito cardíaco está aumentado. O sopro de ejeção pulmonar deve ser diferenciado de sopros de estenose pulmonar, de coarctação da aorta e de estenose pulmonar periférica.

5) Zumbido venoso — Em geral, o zumbido venoso é auscultado após os 2 anos de idade. Localiza-se na área infraclavicular, à direita. É um zumbido musical, contínuo, grau de intensidade I-III e pode ser acentuado na diástole e com a inspiração. Ele é mais bem auscultado em posição ortostática. Virar o pescoço da criança, colocá-la em posição supina ou comprimir a veia jugular oblitera o zumbido venoso, que é causado por uma turbulência na confluência das veias subclávia e jugular.

6) Sopro inominado ou carotídeo — Este sopro é mais comum em crianças mais velhas e adolescentes. Ele é auscultado na área supraclavicular direita. É um sopro sistólico de ejeção longo, algo rude e de grau II-III. O sopro pode ser acentuado por uma leve pressão na artéria carótida e deve ser diferenciado de todos os tipos de estenose aórtica.

Quando sopros funcionais são encontrados em uma criança, o médico deve garantir aos pais que estes são sons cardíacos normais da criança em desenvolvimento e que eles não representam doença cardíaca.

Exame extracardíaco

A. Frequência e ritmo cardíacos

A frequência e o ritmo cardíacos variam enormemente durante a infância e a adolescência, de modo que devem ser feitas múltiplas determinações. Isso é particularmente importante em bebês (Quadro 19-5) cujas frequências cardíacas variam com a atividade. O ritmo pode ser regular, ou pode haver uma variação fásica normal com a respiração (arritmia sinusal).

Quadro 19-5 Frequências cardíacas de repouso

Idade	Baixa	Alta
< 1 mês	80	160
1-3 meses	80	200
2-24 meses	70	120
2-10 anos	60	90
11-18 anos	40	90

B. Qualidade e amplitude do pulso arterial

Os pulsos das extremidade superior e inferior devem ser comparados. Pulsos amplos (em martelo d'água) são característicos de lesões com roubo de fluxo aórtico (*runoff*), incluindo persistência do canal arterial (PCA), insuficiência aórtica, malformação arteriovenosa e qualquer condição com uma pressão diastólica baixa (febre, anemia ou choque séptico). Pulsos estreitos ou filiformes ocorrem em pacientes com condições que reduzem o débito cardíaco, como miocardiopatia, miocardite, tamponamento pericárdico ou estenose aórtica grave. Uma redução na amplitude do pulso ou na pressão arterial (> 10 mmHg) com a inspiração é chamada de pulso paradoxal e é um sinal indicador de tamponamento pericárdico. O pulso femoral deve ser palpável de forma simultânea e igual em amplitude com o pulso braquial. Um pulso femoral ausente ou fraco, ou que é tardio em comparação com o pulso braquial, sugere coarctação da aorta.

C. Pressão arterial

A pressão arterial deve ser obtida nas extremidades superiores e inferiores. A pressão sistólica nas extremidades inferiores deve ser maior ou igual à pressão nas extremidades superiores. O manguito deve cobrir a mesma área relativa do braço e da perna. A medida deve ser repetida várias vezes. Uma pressão mais baixa nas extremidades inferiores sugere coarctação da aorta.

D. Cianose das extremidades

A cianose resulta de um aumento da concentração (> 4-5 g/dL) de hemoglobina reduzida no sangue. A coloração azulada da pele é um sinal comum, mas não obrigatório. A cianose visível acompanha baixo débito cardíaco, hipotermia e congestão venosa sistêmica, mesmo na presença de uma oxigenação adequada. A cianose deve ser avaliada apenas pela cor das membranas mucosas (lábios). A descoloração azulada em torno na boca (acrocianose) é uma característica da pele que não foi exposta ao sol e não se correlaciona com cianose.

E. Baqueteamento digital

O baqueteamento dos dedos das mãos e pés frequentemente está associado à doença cardíaca congênita cianótica. Em geral,

aparece após 1 ano de idade. A causa mais comum é hipoxemia com cianose, mas o baqueteamento também ocorre em pacientes com endocardite, doença hepática crônica, doenças inflamatórias intestinais, doença pulmonar crônica e abscesso pulmonar. O baqueteamento digital pode ser uma variante genética benigna.

F. Edema

O edema das áreas pendentes (extremidades inferiores em crianças maiores e na face e na região sacral de crianças menores) é característico de pressão elevada no lado direito do coração, que pode ser vista em patologias da valva tricúspide ou disfunção ventricular direita (VD) (insuficiência cardíaca direita) por inúmeras causas, inclusive disfunção ventricular esquerda (VE).

G. Abdome

A hepatomegalia é um sinal cardinal de insuficiência ventricular direita no bebê e na criança. A hepatomegalia também pode ser vista na criança com edema pulmonar por lesões que causam *shunt* (desvio de fluxo) esquerda-direita ou insuficiência ventricular esquerda. Esplenomegalia pode estar presente em pacientes com insuficiência cardíaca de longa duração e é característica de endocardite infecciosa. Ascite também é uma característica da insuficiência cardíaca direita crônica. O exame do abdome pode revelar macicez móvel ou uma onda líquida.

Finley JP et al:Assessing children's heart sounds at a distance with digital recordings. Pediatrics 2006;118:2322–2325 [PMID: 17142514].

Mahnke CB et al:Utility of store-and-forward pediatric telecardiology evaluation in distinguishing normal from pathologic pediatric heart sounds. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:919–925 [PMID: 18626106].

Markel H: The stethoscope and the art of listening. N Engl J Med 2006;354:551–553 [PMID: 16467541].

ELETROCARDIOGRAFIA

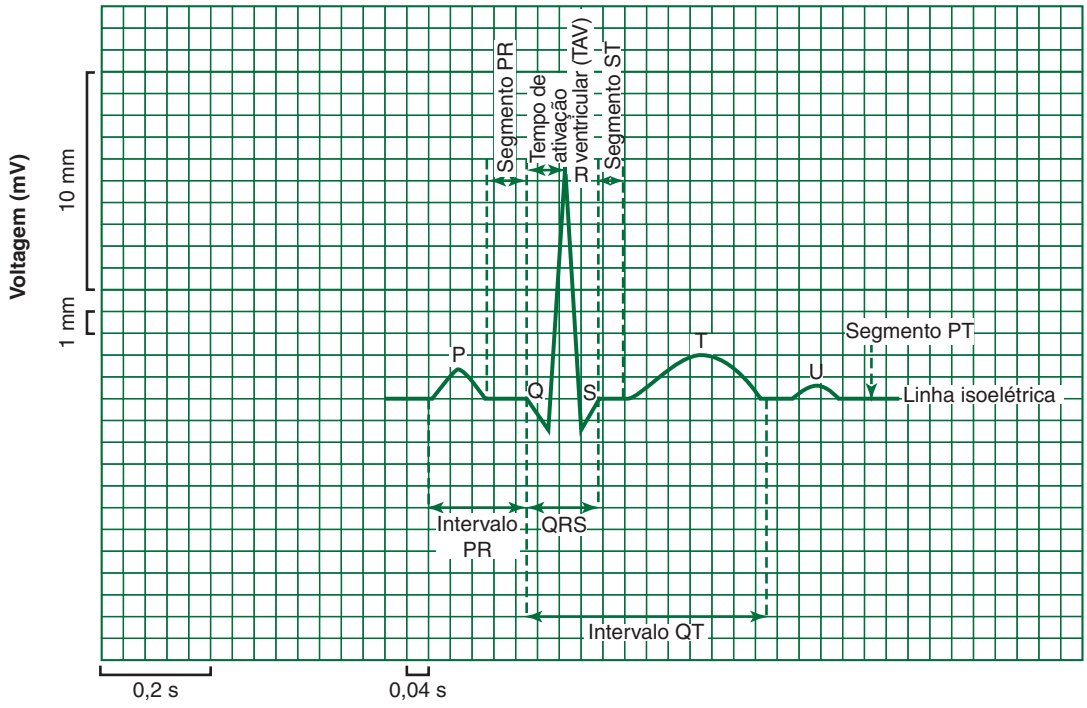
O eletrocardiograma (ECG) é essencial na avaliação do sistema cardiovascular. A frequência cardíaca deve ser determinada primeiro; após, o ritmo cardíaco (O paciente está em ritmo sinusal normal ou outro ritmo evidenciado por uma onda P com um intervalo PR compatível antes de cada complexo QRS?); e depois o eixo (Os eixos de P e de QRS são normais para a idade do paciente?). Após a determinação da frequência, do ritmo e do eixo, a atenção deve ser dirigida a avaliar o aumento das câmaras e finalmente os intervalos cardíacos e o segmento ST.

Variações relacionadas à idade

O ECG varia com a idade. A frequência diminui e os intervalos aumentam com a idade. A dominância do VD no recém-nascido evolui para uma dominância do VE em bebês maiores, crianças e adultos. O ECG normal do bebê de 1 semana de vida é anormal para uma criança de um ano, e o ECG de uma criança de 5 anos é anormal para um adulto.

Interpretação do ECG

A Figura 19-1 define os eventos registrados pelo ECG.



▲ **Figura 19-1** Complexos e intervalos do eletrocardiograma.

A. Frequência

A frequência cardíaca varia acentuadamente com a idade, a atividade e o estado emocional e o bem-estar físico. Na maioria dos bebês e crianças menores, a frequência cardíaca varia de 70-200 batimentos/min (bpm), dependendo das situações anteriores.

B. Ritmo

O ritmo sinusal deve sempre estar presente em crianças normais. Extrassístoles atriais e ventriculares são incomuns na infância, embora possam ocorrer na ausência de patologia cardíaca.

C. Eixo

1. Eixo da onda P — A onda P é gerada pela contração atrial que começa na porção superior do átrio direito, no local do nó sinusal. O impulso prossegue para a esquerda e para baixo, levando a uma deflexão positiva em todas as derivações esquerdas e nas derivações inferiores (II, III, aVF). A onda P deve ser negativa em aVR em pacientes em ritmo sinusal normal.

2. Eixo de QRS — A voltagem deve ser positiva nas derivações DI e aVF em crianças com eixo normal. Em bebês e crianças menores, a dominância do VD pode persistir, levando a uma deflexão negativa na derivação DI. As lesões cardíacas congênitas graves estão associadas a alterações no eixo normal do QRS (Quadro 19-6).

D. Onda P

No paciente pediátrico, a amplitude da onda P normalmente não é maior do que 3 mm e a duração é de até 0,8 s. A onda P é mais bem visualizada nas derivações DII e V_1.

E. Intervalo PR

O intervalo PR é medido do início da onda P até o começo do complexo QRS. Ele aumenta com a idade e com a redução da frequência cardíaca. O intervalo PR varia de um mínimo de 0,10 s em bebês até um máximo de 0,18 s em crianças maiores com frequências baixas. O intervalo PR comumente é prolongado em pacientes que têm doença cardíaca reumatismal e naqueles em uso de digitálicos.

F. Complexo QRS

Representa a despolarização ventricular, e a sua amplitude e a direção da força (eixo) revelam o tamanho relativo da massa ventricular na hipertrofia, na hipoplasia e no infarto. A condução ventricular anormal (p. ex., bloqueio de ramo direito ou esquerdo) também é revelada.

Quadro 19-6 Desvio do eixo do QRS

Desvio do eixo para a direita	Desvio do eixo para a esquerda
Tetralogia de Fallot	Defeito do septo atrioventricular
Transposição das grandes artérias	Atresia pulmonar com septo ventricular intacto
Drenagem anômala total das veias pulmonares	Atresia tricúspide
Comunicação interatrial	

Quadro 19-7 Causas de prolongamento do intervalo QT [a]

Medicações cardiológicas
- **Antiarrítmicos:** IA (quinidina, procainamida, disopiramida), classe III (amiodarona, sotalol)
- **Agentes inotrópicos:** dobutamina, dopamina, epinefrina, isoproterenol

Medicações não cardiológicas
- **Antibióticos/antivirais:** azitromicina, claritromicina, levofloxacin, amantadina
- **Antipsicóticos:** risperidol, tioridazina, lítio, haloperidol
- **Sedativos:** hidrato de cloral, metadona
- **Outros:** albuterol, levalbuterol, ondansetrona, fenitoína, pseudoefedrina

Distúrbios eletrolíticos: hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia

[a]Lista parcial.

G. Intervalo QT

Este intervalo é medido do início do complexo QRS ao final da onda T. A duração do QT pode ser prolongada como uma condição primária ou secundária a drogas ou distúrbios eletrolíticos (Quadro 19-7). A duração normal do QT está relacionada à frequência e deve ser corrigida usando a fórmula de Bazett:

$$QTc = \frac{\text{Intervalos QT(s)}}{\sqrt{\text{Intervalos R–R}}}$$

O QTc normal é menor ou igual a 0,44 segundo.

H. Segmento ST

Este segmento, que se situa entre o final do complexo QRS e o início da onda T, é afetado por drogas, desequilíbrio eletrolítico ou lesão miocárdica.

I. Onda T

A onda T representa a repolarização miocárdica e é alterada por eletrólitos, hipertrofia miocárdica e isquemia.

J. Interpretação

A interpretação final do ECG é derivada de uma análise sistemática de todas as características mencionadas comparadas com os valores normais esperados para a idade da criança.

Van Hare GF, Dubin AE: The normal electrocardiogram. In Allen HD et al (editors): *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*, 6th ed.Williams & Wilkins, 2001.

RADIOGRAFIA DO TÓRAX

A avaliação da radiografia de tórax na doença cardíaca deve se concentrar em (1) posição do coração, (2) posição das vísceras abdominais, (3) tamanho do coração, (4) configuração cardíaca e (5) padrão da vasculatura pulmonar.

Quadro 19-8 Alterações radiográficas no aumento das câmaras cardíacas

Câmara aumentada	Alteração na silhueta cardíaca na incidência anteroposterior
Ventrículo direito	Ápice do coração desviado superiormente
Ventrículo esquerdo	Ápice do coração desviado
Átrio esquerdo	Duplo contorno por trás da silhueta cardíaca Aumento do ângulo subcarinal
Átrio direito	Proeminência da borda atrial direita do coração

As posições cardíacas são: levocardia (o coração predominantemente no lado esquerdo do tórax), dextrocardia (o coração predominantemente no lado direito do tórax) ou mesocardia (coração na linha média). A posição do fígado e da bolha do estômago pode ser normal (*situs solitus* abdominal), invertida, com a bolha do estômago à direita (*situs inversus* abdominal) ou variável com um fígado na linha média (*situs ambiguos* abdominal). O coração parece relativamente aumentado nos recém-nascidos normais, pelo menos em parte devido à sombra proeminente do timo. O tamanho do coração deve ser menor do que 50% do diâmetro torácico em crianças com mais de 1 ano. A configuração cardíaca na radiografia do tórax pode fornecer informações diagnósticas úteis (Quadro 19-8). Algumas lesões cardíacas congênitas têm um aspecto radiográfico característico que sugere o diagnóstico, mas não deve ser visto como conclusivo (Quadro 19-9). A vasculatura pulmonar deve ser avaliada. A presença de fluxo sanguíneo pulmonar aumentado ou diminuído sugere um possível diagnóstico de miocardiopatia congênita, particularmente no bebê cianótico (Quadro 19-10).

As radiografias padrão utilizadas são as incidências anteroposterior e lateral esquerda (Figura 19-2).

sLaya BF et al: The accuracy of chest radiographs in the detection of congenital heart disease and in the diagnosis of specific congenital cardiac lesions. Pediatr Radiol 2006;36:677–681 [PMID: 16547698].

Quadro 19-9 Achados radiológicos específicos no tórax

Diagnóstico	Aspecto do raio X de tórax
Transposição das grandes artérias	Ovo em um cordão
Tetralogia de Fallot	Coração em bota
Drenagem anômala venosa total não obstruída de veias pulmonares	Boneco de neve
Coarctação da aorta	Sinal do "3" + entalhes nas costelas

Quadro 19-10 Alterações no fluxo sanguíneo pulmonar nas lesões cardíacas cianóticas

Fluxo pulmonar aumentado	Fluxo pulmonar diminuído
Drenagem venosa pulmonar anômala total Atresia tricúspide com grande CIV Transposição das grandes artérias *Truncus arteriosus*	Estenose pulmonar Atresia tricúspide/CIV restritiva Atresia pulmonar com septo ventricular intacto Síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico

CIV, comunicação interventricular.

Dextrocardia

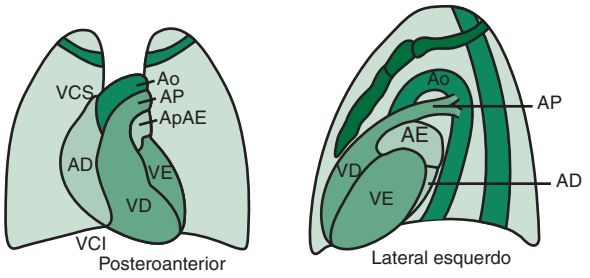
Dextrocardia é o termo radiográfico usado quando o coração se situa no lado direito do tórax. Quando ocorre dextrocardia com inversão da posição de outros órgãos importantes do tórax e do abdome (p. ex., fígado, pulmões e baço), a condição é chamada de *situs inversus* total e o coração geralmente é normal. Quando ocorre dextrocardia com os outros órgãos localizados normalmente (*situs solitus*), o coração costuma apresentar cardiopatia grave.

Outras anormalidades de *situs* incluem o *situs ambiguos* com o fígado central e anterior no abdome superior e o estômago desviado posteriormente; isomerismo direito (síndrome asplênica); isomerismo esquerdo (síndrome de poliesplenia). Em todos os casos de *situs ambiguos*, há doença cardíaca congênita.

ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia é uma ferramenta fundamental na cardiologia pediátrica. Usando múltiplas modalidades de ultrassom (imagens bidimensionais, Doppler e modo M), é possível avaliar a anatomia cardíaca, o fluxo sanguíneo, as pressões intracardíacas e a função ventricular. A ecocardiografia se baseia no princípio físico das ondas sonoras. As frequências de ultrassom utilizadas nas imagens cardíacas variam de 2-10 milhões de ciclos/segundo.

A ecocardiografia em **modo-M** usa disparos curtos de ultrassom enviados de um transdutor. Nas interfaces acústicas, as ondas de som são refletidas de volta ao transdutor. O tempo



▲ **Figura 19-2** Posição das estruturas cardiovasculares nas principais incidências radiográficas. Ao, aorta; VCI, veia cava inferior; AE, átrio esquerdo; ApAE, apêndice atrial esquerdo; VE, ventrículo esquerdo, AP, artéria pulmonar; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; VCS, veia cava superior.

que leva para a onda sonora retornar ao transdutor é medido, e a distância até a interface é calculada. A distância calculada é apresentada em relação ao tempo, sendo construída uma imagem unidimensional que demonstra o movimento cardíaco. A **imagem bidimensional** estende essa técnica enviando uma série de disparos de ultrassom em um setor de 90 graus, que permite a construção de uma imagem bidimensional do coração. O **ultrassom Doppler** mede o fluxo sanguíneo. O transdutor de ultrassom envia uma frequência conhecida de som que se reflete nas hemácias circulantes. O transdutor recebe a frequência refletida e a compara com a frequência transmitida. A velocidade do fluxo sanguíneo pode ser calculada a partir do desvio de frequência medido. Essa informação é usada para estimar os gradientes de pressão pela equação de Bernouli simplificada, na qual o gradiente de pressão é igual a 4 vezes a velocidade calculada — Gradiente de pressão = $4(V^2)$.

O ecocardiograma transtorácico é obtido por meio da colocação de um transdutor em áreas do tórax nas quais há mínima interferência pulmonar. Em cada posição do transdutor, o feixe executa uma varredura no coração e, enquanto uma imagem bidimensional aparece na tela, é construída uma imagem tridimensional do coração na mente do interpretador. A complexa anatomia intracardíaca e as relações espaciais podem ser descritas, possibilitando o diagnóstico acurado de doenças cardíacas congênitas simples e complexas. Além dos detalhes estruturais, o Doppler dá informações sobre o fluxo sanguíneo intracardíaco e os gradientes pressóricos. As técnicas Doppler usadas comumente incluem a imagem com fluxo a cores, de onda pulsada e de onda contínua. As imagens de fluxo a cores dão informações gerais sobre a direção e a velocidade de fluxo. As imagens de Doppler pulsado e contínuo permitem medidas mais precisas da velocidade do fluxo sanguíneo. O papel do modo M no exame de ultrassom tem diminuído à medida que outras modalidades de ultrassom têm sido desenvolvidas. O modo M ainda é usado para medir as dimensões diastólica final e sistólica final de VE e permite o cálculo da fração de encurtamento (Δd) do VE, uma estimativa padronizada da função do VE (Δd = VDFVE-VSVE/VDFVE), em que VDF é o volume diastólico final.

O ecocardiograma transtorácico típico realizado por um ultrassonografista experiente dura cerca de 30 minutos, e o paciente deve permanecer tranquilo durante o exame. Com frequência, bebês e crianças não são capazes de cooperar com o exame e é necessária a sedação. A ecocardiografia transesofágica requer anestesia geral em bebês e crianças e é usada, primariamente, para orientar procedimentos intervencionistas e reparo cirúrgico de miocardiopatias congênitas.

Embora a ecocardiografia seja uma excelente ferramenta para o exame cardíaco, há algumas desvantagens na técnica. A imagem bidimensional pode diagnosticar acuradamente a anatomia intracardíaca, mas as estruturas extracardíacas, como as artérias pulmonares e o arco aórtico, são de difícil acesso. O Doppler mede os gradientes de pressão de forma precisa, mas não fornece exatamente a mesma informação obtida pelo cateterismo cardíaco.

Ayres NA et al: Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: Report from the task force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:91–98 [PMID: 15637497].

Cheitlin MD et al: ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 2003;108:1146–1162 [PMID: 12952829].

CARDIOLOGIA NUCLEAR

A imagem nuclear não é usada comumente na cardiologia pediátrica, mas pode ser um adjunto muito útil ao teste de esforço cardiopulmonar para avaliação de áreas isquêmicas fixas e reversíveis. O exame é valioso na avaliação da perfusão miocárdica em pacientes com doença de Kawasaki, reparo da artéria coronariana esquerda anômala ou outras anomalias coronarianas, ponte miocárdica na miocardiopatia hipertrófica (CMH) ou dor torácica em associação a alterações eletrocardiográficas ao exercício.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) do coração é valiosa para avaliação e acompanhamento não invasivo de muitos defeitos cardíacos congênitos. Ela é particularmente útil na visualização dos vasos torácicos, que são difíceis de visualizar pelo ecocardiograma transtorácico. A imagem cardíaca sincronizada permite a avaliação dinâmica de estruturas e do fluxo sanguíneo do coração e grandes vasos. A RM cardíaca fornece imagens únicas e precisas em pacientes com coarctação aórtica recém-diagnosticada ou reparada e define a dilatação aórtica nas síndromes de Marfan, Turner e Loeys-Dietz. A RM cardíaca pode quantificar lesões regurgitantes, como a insuficiência pulmonar (IP) após o reparo de tetralogia de Fallot (TF), e pode definir a função ventricular, o tamanho da câmara e a espessura da parede em pacientes com imagem ecocardiográfica inadequada ou miocardiopatia. Como permite a manipulação digital das imagens do coração e dos grandes vasos, a RM tridimensional é uma forma não invasiva ideal de obter reconstruções acuradas do coração. A anestesia geral frequentemente é necessária para facilitar a IRM cardíaca em crianças menores de 8 anos.

Woodard PK et al: Cardiac MRI in the management of congenital heart disease in children, adolescents, and young adults. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2008;10:419–424 [PMID: 18814831].

TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

A maioria das crianças com doença cardíaca é capaz de realizar atividades normalmente. Informações acerca da função cardíaca após o exercício são essenciais para prevenir a restrição desnecessária de atividades. A resposta ao exercício é útil na determinação da necessidade e do momento da cirurgia e é uma medida objetiva útil dos resultados de intervenções clínicas e cirúrgicas.

O cicloergômetro ou a esteira ergométrica pode ser usado em crianças a partir dos 5 anos de idade. A adição de uma análise

metabólica permite que seja avaliado se o comprometimento do exercício é secundário à limitação cardíaca, à limitação pulmonar, ao descondicionamento ou à falta de esforço. As variáveis medidas durante o exercício incluem o ECG, a resposta da pressão arterial ao exercício, a saturação de oxigênio, a ventilação, o consumo máximo de oxigênio e a carga máxima atingida. O teste de esforço cardiopulmonar é rotina em crianças com lesões cardíacas congênitas para verificar as limitações, desenvolver programas de exercício físico, avaliar os efeitos da terapia e decidir a necessidade de transplante cardíaco. O teste de esforço também é usado em crianças com corações estruturalmente normais com queixas de sintomas relacionados aos esforços para excluir uma patologia cardíaca ou pulmonar. Uma isquemia significativa ou arritmias aos esforços indicam restrição física ou terapia adequada. Crianças com um mau desempenho devido a condições subótimas se beneficiam de um programa de exercícios planejados.

Hager A, Hess J: Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. Heart 2005;91:517–520 [PMID: 15772218].

GASOMETRIA ARTERIAL

A quantificação da pressão parcial de oxigênio (Po_2) ou da saturação de O_2 durante a administração de oxigênio a 100% é o método mais útil para diferenciar a cianose produzida primariamente por doença cardíaca ou por doença pulmonar em crianças doentes. Na miocardiopatia cianótica, a pressão parcial de oxigênio arterial (Pao_2) aumenta muito pouco quando é administrado oxigênio a 100% em relação aos valores obtidos com o ar ambiente. Contudo, a Pao_2 geralmente aumenta de forma significativa quando o oxigênio é administrado a um paciente com doença pulmonar. O Quadro 19.11 ilustra as respostas observadas em pacientes com doença cardíaca ou pulmonar durante o teste de hiperoxia. São necessários estudos mais amplos para determinar se a oximetria de pulso deve ser usada rotineiramente na avaliação de recém-nascidos para rastrear defeitos cardíacos importantes.

Mahle WT et al: Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: A scientific statement from the AHA and AAP. Pediatrics 2009;124:823–836 [PMID: 19581259].

Quadro 19-11 Exemplos de respostas a 10 minutos de oxigênio a 100% na doença pulmonar e na doença cardíaca

	Doença pulmonar		Doença cardíaca	
	Ar ambiente	O_2 a 100%	Ar ambiente	O_2 a 100%
Cor	Cianótico → Rosado		Cianótico → Cianótico	
Oximetria	60% → 99%		60% → 62%	
Pao_2	35 → 120		35 → 38	

Pao_2, pressão parcial de oxigênio arterial.

CATETERISMO CARDÍACO E ANGIOGRAFIA

O cateterismo cardíaco define com precisão as anormalidades anatômicas e fisiológicas nas malformações cardíacas. O cateterismo cardíaco pode ser realizado com objetivos diagnósticos quando forem necessários dados anatômicos e fisiológicos adicionais antes de uma decisão terapêutica, ou ser realizado com objetivos terapêuticos quando for possível que a condição cardíaca seja paliada ou tratada no laboratório de cateterismo.

Cateterismo cardíaco terapêutico

Os procedimentos terapêuticos realizados durante o cateterismo cardíaco incluem embolização por mola de um canal arterial patente (PCA), angioplastia por balão com ou sem colocação de *stent* para coartactação da aorta ou estenose de ramos das artérias pulmonares, septostomia atrial por balão, valvoplastia de valvas aórtica ou pulmonar estenótica e colocação de dispositivos para fechamento de comunicação interatrial (CIA) ou interventricular (CIV). O cateterismo cardíaco também é realizado para avaliar os efeitos da terapêutica farmacológica. Um exemplo desse uso do cateterismo é a monitoração nas alterações na resistência vascular pulmonar durante a administração de óxido nítrico ou prostaciclina em uma criança com hipertensão pulmonar primária. A avaliação eletrofisiológica e a ablação de vias elétricas anormais em crianças podem ser realizadas por equipe qualificada no laboratório de cateterismo pediátrico.

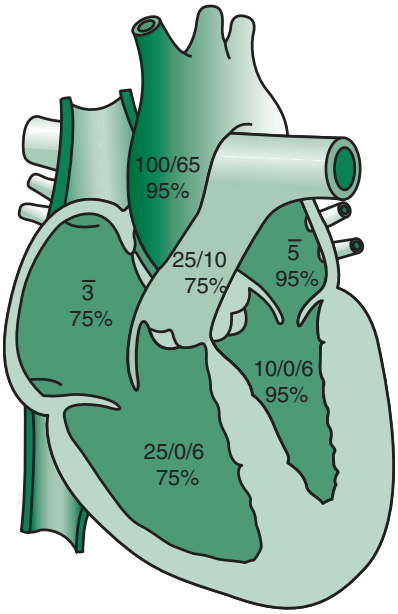
Os riscos do cateterismo cardíaco (morbidade e mortalidade) devem ser explicados à família do paciente. Embora os riscos sejam muito baixos nos estudos eletivos em crianças maiores (< 0,1%), o risco de complicações mais graves em bebês em mau estado geral é de cerca de 2%. Os procedimentos intervencionistas, como a valvoplastia por balão, aumentam ainda mais esse risco.

Variáveis do cateterismo cardíaco

A Figura 19-3 mostra os valores de saturação de oxigênio (em porcentagem) e a pressão (em milímetros de mercúrio) obtidos no cateterismo cardíaco das cavidades e dos grandes vasos do coração. Esses valores estão dentro dos limites normais para crianças.

A. Conteúdo e saturação de oxigênio; Fluxo sanguíneo (débito cardíaco) pulmonar (Qp) e sistêmico (Qs)

Na maioria dos laboratórios, o desvio de sangue (*shunt*) esquerda-direita é determinado por alterações no conteúdo ou na saturação de oxigênio do sangue durante a coleta de amostra pelo lado direito do coração. Um aumento significativo na saturação de oxigênio entre uma localização proximal e uma distal ao longo do trajeto no lado direito do coração indica a presença de um *shunt* esquerda-direita no local do aumento. A saturação de oxigênio do sangue arterial periférico sempre deve ser determinada durante o cateterismo cardíaco. A saturação normal de oxigênio arterial é de 95-97% ao nível do mar,



▲ **Figura 19-3** Pressões (em milímetros de mercúrio) e saturação de oxigênio (em percentuais) obtidas por cateterismo cardíaco em uma criança saudável. 3, pressão média de 3 mmHg no átrio direito; 5, pressão média de 5 mmHg no átrio esquerdo.

e 92-94% a 5.280 pés (1.760 metros). Saturações subnormais sugerem a presença de um *shunt* direita-esquerda, hipoventilação ou doença pulmonar.

O tamanho de um *shunt* esquerda-direita geralmente é expresso como um coeficiente do fluxo sanguíneo pulmonar em relação ao sistêmico (Qp/Qs) ou em litros por minuto como determinado pelo princípio de Fick:

$$\text{Débito cardíaco (L/min)} = \frac{\text{Consumo de oxigênio (mL/min)}}{\text{Diferença arteriovenosa (mL/L)}}$$

B. Pressões

As pressões devem ser determinadas em todas as câmaras e nos vasos principais penetrados. Não é normal que a pressão sistólica nos ventrículos exceda a pressão sistólica nas grandes artérias, ou a pressão diastólica média dos átrios exceda a pressão diastólica final nos ventrículos. Se houver um gradiente de pressão, há uma obstrução, e a gravidade do gradiente é um critério para a necessidade de reparo cirúrgico ou de intervenção por cateter. Uma pressão sistólica no VD de 100 mmHg e uma pressão sistólica na artéria pulmonar de 20 mmHg geram um gradiente de 80 mmHg. Nesse caso, o paciente deve ser classificado como tendo estenose grave da valva pulmonar, necessitando de valvoplastia por balão, ou cirurgia, se a valvoplastia não reduzir significativamente o gradiente.

C. Resistência vascular pulmonar e sistêmica

A resistência vascular é calculada a partir da seguinte fórmula e relatada em unidades ou em dinas × cm^{-5}/m^2:

$$\text{Resistência} = \frac{\text{Pressão}}{\text{Fluxo}}$$

A queda de pressão usada para determinar a resistência vascular pulmonar é calculada pela subtração da pressão de encunhamento média da artéria pulmonar ou pressão atrial esquerda da pressão arterial pulmonar média. Essa queda de pressão é dividida pelo fluxo sanguíneo pulmonar por metro quadrado de superfície corporal. (O fluxo sanguíneo pulmonar é determinado por termodiluição ou pelo princípio de Fick, como observado anteriormente.) Do mesmo modo, a resistência vascular sistêmica é determinada subtraindo a pressão venosa central média da pressão arterial sistêmica média e dividindo essa queda de pressão pelo fluxo sanguíneo sistêmico.

Normalmente, a resistência vascular pulmonar varia de 1-3 U/m^2 ou de 80-240 dinas/cm^{-5}/m^2. A resistência vascular sistêmica varia de 15-20 U/m^2 ou de 1.200-1.600 dinas/cm^{-5}/m^2. Se a resistência pulmonar for maior do que 10 unidades ou o coeficiente da resistência pulmonar em relação à sistêmica for maior do que 0,5, a criança pode ter doença vascular pulmonar e, portanto, ser inoperável.

Freedom RM et al: Congenital Heart Disease: Textbook of Angiography. Futura, 1997.

Hijazi ZM, Awad SM: Pediatric cardiac interventions. JACC Cardiovasc Interv 2008 Dec;1(6):603–611.

CIRCULAÇÃO PERINATAL E NEONATAL

Ao nascer, dois eventos afetam o sistema cardiovascular e pulmonar: (1) é realizado o pinçamento do cordão umbilical, removendo a placenta da circulação materna; e (2) inicia-se a respiração. Como resultado, ocorrem alterações acentuadas na circulação. Durante a vida fetal, a placenta oferece uma baixa resistência ao fluxo sanguíneo. Em contrapartida, as arteríolas pulmonares são acentuadamente contraídas e há uma elevada resistência ao fluxo sanguíneo para os pulmões. Portanto, a maior parte do sangue que entra no lado direito do coração passa do átrio direito para o átrio esquerdo pelo forame oval (*shunt* direita-esquerda). Além disso, a maior parte do sangue que passa para o ventrículo direito e depois para as artérias pulmonares irá passar da artéria pulmonar para a aorta pelo canal arterial (*shunt* direita-esquerda). Subsequentemente, o fluxo sanguíneo pulmonar é responsável por apenas 7-10% do débito ventricular combinado *in utero*. Ao nascer, o fluxo sanguíneo pulmonar aumenta significativamente com a queda na resistência e na pressão vascular pulmonar. As causas de resistência vascular pulmonar elevada persistente incluem fatores físicos (falta de interface ar-líquido adequada ou ventilação), baixa tensão de oxigênio e mediadores vasoativos, como níveis elevados do peptídeo endotelina ou de leucotrienos.

O pinçamento do cordão umbilical produz um aumento imediato na resistência ao fluxo no circuito sistêmico. À medida que inicia a respiração, o PO_2 das pequenas arteríolas pulmonares aumenta, resultando em uma diminuição na resistência vascular pulmonar. A tensão de oxigênio aumentada, a distensão rítmica do pulmão e a produção de óxido nítrico, bem como de prostaciclina, têm um papel importante na queda da resistência vascular pulmonar ao nascer. A resistência vascular pulmonar cai abaixo da resistência do circuito sistêmico, resultando em uma inversão na direção do fluxo sanguíneo pelo canal arterial e acentuado aumento no fluxo sanguíneo pulmonar.

O fechamento funcional do canal arterial começa logo após o nascimento. O canal geralmente permanece patente por 3-5 dias. Durante a primeira hora após o nascimento, há um pequeno *shunt* direita-esquerda (como no feto). Contudo, após uma hora, ocorre um *shunt* bidirecional, com a direção esquerda-direita predominante. Na maioria dos casos, o *shunt* direita-esquerda desaparece completamente em 8 h. Em pacientes com hipoxia grave (p. ex., na síndrome de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido), a resistência vascular pulmonar permanece elevada, resultando na manutenção do *shunt* direita-esquerda. O PO_2 aumentado do sangue arterial causa espasmo do canal arterial. Embora o fluxo pelo canal arterial em geral desapareça em torno do 5º dia de vida, o vaso não se fecha anatomicamente por 7-14 dias.

Na vida fetal, o forame oval serve como uma valva unidirecional, desviando o sangue da veia cava inferior através do átrio direito para o átrio esquerdo. Ao nascer, devido às alterações na resistência vascular pulmonar e sistêmica e ao aumento na quantidade de sangue que retorna pelas veias pulmonares para o átrio esquerdo, a pressão atrial esquerda se eleva acima da pressão do átrio direito. Isso fecha funcionalmente a membrana do forame oval, impedindo o fluxo de sangue através do septo. O forame oval permanece patente à passagem de um cateter em 10-15% dos adultos.

A hipertensão pulmonar persistente é uma síndrome clínica que ocorre no recém-nascido a termo. O recém-nascido desenvolve taquipneia, cianose e hipertensão pulmonar durante as primeiras 8 h após o nascimento. Esses bebês têm um *shunt* intenso direita-esquerda através do canal arterial e/ou forame oral por 3-7 dias devido à elevada resistência vascular pulmonar. A hipoxia e a acidose progressivas irão levar à morte, a não ser que a resistência pulmonar possa ser reduzida. Os achados *post mortem* incluem aumento da espessura da camada média das arteríolas pulmonares. O aumento da PO_2 alveolar com hiperventilação, alcalose, paralisia, administração de surfactante, ventilação de alta frequência e inotrópicos cardíacos podem reverter esse processo. O óxido nítrico inalado dilata seletivamente a vasculatura pulmonar, produz uma melhora sustentada na oxigenação e tem resultado em melhores desfechos.

No recém-nascido normal, a resistência vascular pulmonar e a pressão da artéria pulmonar continuam a cair durante a primeira semana de vida como resultado da desmuscularização das arteríolas pulmonares. Normalmente, são atingidos níveis adultos de resistência e pressão pulmonar em torno da 4ª à 6ª semana de vida. Este é o momento em que aparecem sinais de hipercirculação pulmonar associada a lesões com *shunt* esquerda-direita (CIV ou DSAV [defeito do septo atrioventricular]).

Konduri GG,Kim UO:Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Clin North Am 2009;56:579–600,Table of Contents [PMID: 19501693].

Rudolph AM: The fetal circulation and congenital heart disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95(2):F132-F136 [PMID: 19321508].

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é a condição clínica na qual o coração falha em atender às necessidades circulatórias e metabólicas do corpo. O termo *insuficiência cardíaca congestiva* nem sempre é exato, uma vez que alguns pacientes com disfunção cardíaca significativa têm sintomas de intolerância ao exercício e fadiga sem evidência de congestão. Quase todos os bebês que desenvolvem IC por lesões cardíacas congênitas o fazem em torno dos 6 meses de idade. As causas comuns de IC na infância incluem CIV, PCA, coarctação da aorta, defeito do septo AV, grandes malformações arteriovenosas e taquiarritmias atriais crônicas. Distúrbios metabólicos, mitocondriais e neuromusculares com miocardiopatia associada se apresentam em várias idades, dependendo da etiologia. A IC devida a uma condição adquirida, como a miocardite, pode ocorrer em qualquer idade. Crianças com IC podem se apresentar com irritabilidade, diaforese à alimentação, fadiga, intolerância ao exercício e evidências de congestão pulmonar (ver Quadro 19-1).

Tratamento da insuficiência cardíaca

A terapia da IC deve ser dirigida à causa subjacente bem como aos sintomas. A despeito da etiologia, a ativação neuro-hormonal ocorre precocemente quando há disfunção ventricular sistólica. Os níveis de catecolaminas plasmáticos (p. ex., norepinefrina) aumentam, causando taquicardia, diaforese e, por meio da ativação do sistema renina-angiotensina, vasoconstrição periférica e retenção de sal e água. Não há um padrão-ouro para a abordagem ao diagnóstico ou à terapêutica da IC em crianças. O tratamento deve ser individualizado, e as terapias devem ser dirigidas a melhorar o desempenho cardíaco, tendo como alvo três determinantes desse desempenho: (1) pré-carga, (2) pós-carga e (3) contratilidade.

Manejo hospitalar da insuficiência cardíaca

Pacientes com descompensação cardíaca podem necessitar de hospitalização para iniciar ou aumentar a terapia para IC. O Quadro 19-12 demonstra os agentes inotrópicos intravenosos usados para aumentar o débito cardíaco e o seu efeito relativo sobre a frequência cardíaca, a resistência vascular sistêmica e o índice cardíaco. A medicação usada irá depender, em parte, da causa da IC.

A. Suporte inotrópico intravenoso

1. Redução da pós-carga

A. Milrinona — Este inibidor seletivo da fosfodiesterase aumenta os níveis de monofostato cíclico de adenosina, melhorando, assim, o estado inotrópico do coração. Em adição ao

Quadro 19-12 Agentes inotrópicos intravenosos

Fármaco	Dose	Perfusão renal	Frequência cardíaca	Índice cardíaco	RVS
Dopamina	2-5 mcg/kg/min	↑ via vasodilatação	0	0	0
	5-10	↑ por ↑ índice cardíaco	↑	↑	0
	> 10	↓	↑	↑	↑
Dobutamina	2,5-10 mcg/kg/min	↑ por ↑ índice cardíaco	↑	↑	↑↓
Epinefrina	0,2-2,0 mcg/kg/min	↓	↑	↑	↑
Norepinefrina	0,05-0,1 mcg/kg/min	↓	0	↑	↑↑
Isoproterenol	0,05-2,0 mcg/kg/min	0	↑↑	↑	↓↓

RVS, resistência vascular sistêmica.

aumento dependente da dose na contratilidade cardíaca, a milrinona é um vasodilatador sistêmico e pulmonar e, assim, um agente eficaz na disfunção ventricular sistólica direita e esquerda. A milrinona reduz a incidência de síndrome de baixo débito cardíaco após a cirurgia com coração aberto. A dose comum varia de 0,25-0,75 mcg/kg/min.

B. Nitroglicerina— A nitroglicerina funciona primariamente como um dilatador dos vasos de capacitância venosa e causa uma redução na pressão atrial direita e esquerda. A pressão arterial sistêmica também pode cair, com consequente taquicardia reflexa. A nitroglicerina é usada para melhorar o fluxo sanguíneo coronariano e pode ser especialmente útil quando o débito cardíaco é reduzido por subperfusão coronariana após cirurgia cardíaca congênita. A dose intravenosa comum varia de 1-3 mcg/kg/min.

2. Melhora da contratilidade

A. Dopamina — Essa catecolamina natural aumenta a contratilidade miocárdica primariamente por meio de ativação β-adrenérgica. A dopamina também age diretamente sobre os receptores renais da dopamina para melhorar a perfusão renal. A dose comum varia de 3-10 mcg/kg/min na IC.

B. Dobutamina — Essa catecolamina sintética aumenta a contratilidade miocárdica secundária à ativação β-adrenérgica cardioespecífica e produz pouca vasoconstrição periférica. A dobutamina geralmente não causa taquicardia acentuada, o que é uma vantagem importante. Contudo, o fármaco não melhora seletivamente a perfusão renal como a dopamina. A faixa de dose comum é essencialmente a mesma da dopamina.

3. Suporte circulatório mecânico — O suporte mecânico está indicado em crianças com insuficiência miocárdica refratária grave secundária à miocardiopatia, à miocardite ou após cirurgia cardíaca. O suporte mecânico é usado por um tempo limitado enquanto a função cardíaca melhora ou como uma ponte ao transplante cardíaco.

A. Membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) — A ECMO é um meio temporário de fornecer oxigenação, remoção de dióxido de carbono e suporte hemodinâmico a pacientes com insuficiência cardíaca ou pulmonar refratária à terapia convencional. O sangue removido por meio de um cateter posicionado no sistema venoso (p. ex., átrio direito) passa por um oxigenador de membrana e depois é devolvido ao paciente por meio de um cateter no sistema arterial (p. ex., aorta ou artéria carótida comum). As velocidades de fluxo são ajustadas para manter uma perfusão sistêmica adequada, avaliada por meio de pressão arterial, estado acidobásico, função dos órgãos-alvo e saturação de oxigênio venoso misto. O paciente é monitorado cuidadosamente para observação da melhora da contratilidade cardíaca. Os riscos são significativos e incluem sangramento interno e externo graves, infecção, trombose e falência de bomba.

B. Equipamentos de assistência ventricular — O uso de equipamentos de assistência ventricular é limitado em crianças por tamanho do paciente, disponibilidade e experiência institucional. Esses equipamentos permitem um suporte hemodinâmico menos invasivo do que a ECMO. Uma cânula posicionada no ápice do ventrículo remove o sangue do ventrículo usando uma bomba operada por bateria. O sangue retorna ao paciente por uma outra cânula posicionada na aorta ou na artéria pulmonar, dependendo de qual ventrículo está recebendo suporte. A assistência ventricular tem um menor risco de sangramento e falência de bomba do que a ECMO, mas o risco de infecção e trombose permanece.

Manejo ambulatorial da insuficiência cardíaca

A. Medicações

1. Agentes redutores da pós-carga — Agentes orais redutores da pós-carga melhoram o débito cardíaco pela redução da resistência vascular sistêmica. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (captopril, enalapril e lisinopril) são terapia de primeira escolha em crianças com IC que necessitam de tratamento a longo prazo. Esses agentes bloqueiam a vasoconstrição sistêmica mediada pela angiotensina II e são úteis em crianças com coração estruturalmente normal, mas com função miocárdica de VE reduzida (p. ex., miocardite ou miocardiopatia dilatada). Eles também são úteis para melhorar a insuficiência mitral e aórtica e têm um papel no controle da IC refratária em pacientes com grandes *shunts* esquerda-direita, nos quais a resistência vascular sistêmica é elevada.

2. β-Bloqueadores — Embora sejam claramente benéficos em adultos com IC, um estudo controlado randomizado sobre o uso de um β-bloqueador (carvedilol) em crianças com IC não demonstrou qualquer melhora significativa quando comparado com o placebo. Contudo, os β-bloqueadores ainda podem ser uma terapia adjunta útil em algumas crianças com IC refratária que já estão em uso de inibidores ECA. Na IC, há um excesso de catecolaminas circulantes devido à ativação do sistema nervoso simpático. Embora benéfica criticamente, essa resposta compensatória produz, ao longo do tempo, fibrose miocárdica, hipertrofia dos miócitos e apoptose dos miócitos, que contribuem para a progressão da IC. Os β-bloqueadores (p. ex., carvedilol e metoprolol) antagonizam essa ativação simpática e podem neutralizar esse efeito deletério. Os efeitos colaterais dos β-bloqueadores são significativos e incluem bradicardia, hipotensão e piora da IC em alguns pacientes.

3. Diuréticos — A terapia com diuréticos pode ser necessária na IC para manter um estado euvolêmico e controlar sintomas relacionados à congestão pulmonar ou hepática.

A. Furosemida — Este diurético de alça de ação rápida pode ser administrado por via intravenosa ou oral. Ele remove grande quantidade de potássio e cloreto do corpo, produzindo uma alcalose metabólica hipoclorêmica quando usado de forma crônica. Os eletrólitos devem ser monitorados durante a terapia a longo prazo.

B. Tiazídicos — As tiazidas são diuréticos tubulares distais usados para complementar a ação da furosemida em casos graves de IC.

C. Espironolactona — A espironolactona é um inibidor da aldosterona poupador de potássio. Ela é usada com frequência em conjunto com furosemida ou tiazídicos para potencialização da ação diurética. Como ela reserva potássio, deve ser evitada a suplementação de potássio. A espironolactona também pode ser usada como um antagonista neuro-hormonal com benefício potencial na IC, independentemente da sua ação diurética.

4. Digitálico — O digitálico é um glicosídeo cardíaco com efeito inotrópico positivo no coração, com redução associada da resistência vascular sistêmica. A preparação digitálica usada na prática clínica é a digoxina. Amplos estudos em pacientes adultos com IC não demonstraram uma redução na mortalidade na IC com o uso da digoxina, mas o tratamento está associado a uma redução na taxa de hospitalizações por exacerbação da IC. Não há estudos controlados em crianças.

A. Dosagem — O esquema de rotina consiste em administrar metade da dose total de digitalização inicialmente e depois um quarto da dose total de digitalização com 6 e 12 h de terapia (Quadro 19-13). Vinte e quatro horas após a última dose de digitalização, é iniciada a dose de manutenção. Os níveis séricos de digoxina de 0,5-0,9 ng/mL em adultos mostraram ser eficazes na melhora do desfecho da IC, e níveis maiores ou iguais a 1 ng/mL não têm o mesmo efeito benéfico. Mais uma vez, não há dados em crianças e, na maioria dos casos, os níveis de digoxina não são monitorados rotineiramente, a não ser que haja preocupação a respeito de aderência ao tratamento ou intoxicação.

Quadro 19-13 Esquema de dosagem da digoxina

Idade	Parenteral	Oral
Prematuro	0,035 mg/kg	0,04 mg/kg
1 semana-2 anos	0,05 mg/kg	0,06 mg/kg
< 1 semana ou > 2 anos	0,04 mg/kg	0,05 mg/kg

B. Toxicidade digitálica — Qualquer arritmia que ocorra durante a terapia com digoxina deve ser atribuída à medicação, até que se prove o contrário. O bigeminismo ventricular e o bloqueio AV de primeiro, segundo ou terceiro grau são característicos de intoxicação digitálica. O nível sérico completo deve ser obtido se houver suspeita de intoxicação digitálica.

C. Intoxicação aguda digitálica — Essa emergência aguda deve ser tratada sem demora. A intoxicação aguda digitálica ocorre mais comumente em bebês com menos de 1 ano que ingerem a medicação de seus pais ou avós. O estômago da criança deve ser esvaziado imediatamente por meio de lavagem gástrica, mesmo se já houver transcorrido várias horas da ingestão. Pacientes que ingeriram quantidades maciças de digoxina devem receber grandes doses de carvão ativado. No bloqueio AV avançado, pode ser necessário o uso de atropina ou de marca-passo temporário. A digoxina imune Fab pode ser usada para reverter a intoxicação com risco de morte. Os agentes antiarrítmicos podem ser úteis.

5. Restrição de líquidos — A restrição de líquidos raramente é usada em crianças com IC devido à eficácia dos diuréticos. Garantir uma ingesta calórica adequada para a promoção de crescimento é uma meta mais importante em crianças com IC.

Blume ED et al: Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: A multi-institutional study. Circulation 2006;113:2313–2319 [PMID: 16702487].

Rosenthal D et al: International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant 2004;23:1313 [PMID: 15607659].

BASES GENÉTICAS DAS DOENÇAS CARDÍACAS CONGÊNITAS

Fatores ambientais, como diabetes materno, consumo de álcool, uso de progesterona, infecção viral e outras exposições teratogênicas maternas, estão associados a uma incidência aumentada de malformações cardíacas. Contudo, a importância da genética como causa de doença cardíaca congênita está se tornando mais evidente à medida que ocorrem avanços nesse campo. A microdeleção do braço longo do cromossomo 22 (22q11) está associada à síndrome de DiGeorge. As crianças com essa síndrome frequentemente têm anormalidades conotruncais, como *truncus arteriosus*, tetralogia de Fallot, dupla via de saída de VD ou interrupção do arco aórtico. As síndromes de Alagille, de Noonan, de Holt-Oram e de Williams e as trissomias do 13, do 18 e do 21 são todas comumente associadas a

lesões cardíacas congênitas. A compreensão dessas associações, bem como de estudos dirigidos adicionais investigando as bases genéticas de outras lesões cardíacas irá oferecer oportunidades para o diagnóstico precoce, terapia gênica e aconselhamento sobre o risco de recorrência para as famílias.

Pierpont ME et al: Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge: A scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007; 115:3015–3038 [PMID: 17519398].

DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA ACIANÓTICA

DEFEITOS NA SEPTAÇÃO

1. Comunicação interatrial



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- B_2 com desdobramento fixo e amplo, impulso de VD palpável.
- Sopro sistólico de ejeção de grau I-III/VI na área pulmonar.
- Grandes *shunts* causam um sopro diastólico na borda esternal inferior esquerda (aumento do fluxo pela vulva tricúspide).
- O ECG mostra rsR′ em V_1.
- Frequentemente assintomático.

Considerações gerais

A comunicação interatrial (CIA) é uma abertura no septo atrial, permitindo o desvio de fluxo entre os átrios. Há três tipos principais: *ostium secundum*, *ostium primum* e seio venoso. O defeito tipo *ostium secundum* é o tipo mais comum. O defeito tipo *ostium primum* está associado a defeito do septo atrioventricular. O defeito do seio venoso frequentemente está associado a drenagem venosa pulmonar anômala, uma vez que a localização do seio venoso está intimamente relacionada à veia pulmonar superior direita.

A CIA tipo *ostium secundum* ocorre em 10% dos pacientes com doença cardíaca congênita e é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. O defeito é, mais frequentemente, esporádico, mas pode ser familiar ou ter uma base genética (síndrome de Holt-Oram). Após a terceira década, podem-se desenvolver arritmias atriais ou doença vascular pulmonar. A hipertensão pulmonar irreversível resultando em cianose quando o *shunt* ao nível atrial se torna direita-esquerda, levando finalmente à insuficiência cardíaca direita (síndrome de Eisenmenger), pode ocorrer e é um processo que limita a expectativa de vida.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria dos bebês e crianças com CIA não apresenta sintomas cardiovasculares. Crianças maiores e adultos podem apresentar intolerância ao exercício, fadiga aos esforços ou, raramente, insuficiência cardíaca. A direção do fluxo através da CIA é determinada pela complacência dos ventrículos. Como o ventrículo direito geralmente é mais complacente, o fluxo pela CIA é esquerda-direita, uma vez que o sangue segue a via de menor resistência. Portanto, não ocorre cianose a não ser que haja disfunção de VD, em geral como resultado de hipertensão pulmonar, levando à inversão do fluxo através do defeito.

Os pulsos periféricos são normais e simétricos. O coração geralmente é hiperdinâmico, com o impulso de VD melhor palpado na parte média e inferior da borda esternal esquerda. A B_2, audível no foco pulmonar, é amplamente desdobrada e fixa. Na ausência de hipertensão pulmonar associada, o componente pulmonar tem intensidade normal. Um sopro sistólico de ejeção I-III/VI é mais bem auscultado na borda esternal esquerda, no segundo espaço intercostal. Esse sopro é causado por um aumento do fluxo pela valva pulmonar, não pelo fluxo através da CIA. Um sopro mesodiastólico de fluxo é auscultado, com frequência, no quarto espaço intercostal, na borda esternal esquerda. Esse sopro é causado por aumento do fluxo pela valva tricúspide durante a diástole. A presença desse sopro sugere hiperfluxo, com o coeficiente de fluxo sanguíneo pulmonar:sistêmico maior do que 2:1.

B. Exames de imagem

A radiografia pode mostrar aumento da área cardíaca. O tronco da artéria pulmonar pode estar dilatado e a vasculatura pulmonar aumentada nos grandes defeitos devido ao aumento de fluxo pulmonar.

C. Eletrocardiograma

O ECG geralmente mostra desvio do eixo para a direita. Nas derivações precordiais direitas, em geral está presente um padrão rsR′. Uma mutação no gene cardíaco *homeobox* (NKX2-5) está associada a CIA, e o bloqueio AV ao ECG.

D.Ecocardiograma

O ecocardiograma mostra dilatação do átrio direito e do VD. A visualização direta da localização anatômica exata da CIA pela ecocardiografia bidimensional e a demonstração de um *shunt* esquerda-direita pelo Doppler colorido confirmam o diagnóstico e têm eliminado a necessidade de cateterismo cardíaco antes do fechamento cirúrgico ou percutâneo do defeito. A avaliação de todas as veias pulmonares deve ser feita para excluir uma drenagem anômala das veias pulmonares.

E. Cateterismo cardíaco

Embora raramente seja necessário o cateterismo cardíaco com objetivo diagnóstico, o fechamento transcateter de uma CIA tipo *ostium secundum* é, atualmente, o método de escolha de tratamento.

Se for realizado um cateterismo, a oximetria mostra um aumento significativo da saturação de oxigênio entre a veia cava superior e o átrio direito. A pressão da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar geralmente são normais. O Qp:Qs pode variar de 1,5:1-4:1.

Tratamento

Em geral, o fechamento cirúrgico ou percutâneo é recomendado em crianças sintomáticas com um grande defeito atrial e dilatação associada do ventrículo direito. Na criança assintomática com uma CIA grande hemodinamicamente significativa, o fechamento é realizado de forma eletiva entre 1 e 3 anos de idade. Muitos defeitos são factíveis de um fechamento não cirúrgico durante um cateterismo cardíaco, mas o defeito deve ter bordas teciduais adequadas em todos os lados nos quais se irá ancorar um dispositivo. A mortalidade do fechamento cirúrgico é menor do que 1%. Quando o fechamento é realizado em torno dos 3 anos de idade, são evitadas as complicações tardias de disfunção de VD e arritmias.

Curso clínico e prognóstico

Os pacientes geralmente toleram bem a CIA nas duas primeiras décadas de vida, e o defeito, com frequência, passa despercebido até metade da idade adulta ou mais tardiamente. Hipertensão pulmonar e inversão de fluxo são complicações tardias raras. A endocardite infecciosa (IE) é rara. O fechamento espontâneo ocorre, mais frequentemente em crianças com um defeito menor do que 4 mm de diâmetro. A tolerância ao exercício e o consumo de oxigênio nas crianças com correção cirúrgica geralmente são normais, e não é necessária a restrição de atividade física.

Arrington CB et al: An assessment of the electrocardiogram as a screening test for large atrial septal defects in children. J Electrocardiol 2007;40:484–488 [PMID: 17673249].

Butera G et al: Treatment of isolated secundum atrial septal defects: Impact of age and defect morphology in 1,013 consecutive patients. Am Heart J 2008;156:706–712 [PMID: 18926151].

2. Comunicação interventricular

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sopro holossistólico na borda esternal inferior esquerda com impulso palpável de VD.
- A apresentação e o curso clínico dependem do tamanho do defeito e da resistência vascular pulmonar.
- As características clínicas são crescimento inadequado, taquipneia e diaforese durante a alimentação.
- *Shunt* esquerda-direita com resistência vascular pulmonar normal.
- Grandes defeitos podem causar síndrome de Eisenmenger, se não forem reparados precocemente.

Considerações gerais

A comunicação interventricular (CIV) é a malformação cardíaca congênita mais comum, sendo responsável por cerca de 30% de todas as miocardiopatias congênitas. Os defeitos no septo ventricular ocorrem tanto na parte membranosa do septo (mais comum) quanto na parte muscular. A CIV segue um dos quatro cursos seguintes:

A. CIV pequena, hemodinamicamente insignificante

Entre 80 e 85% das CIVs são pequenas (< 3 mm de diâmetro) ao nascer e se fecham espontaneamente. De um modo geral, pequenos defeitos no septo interventricular muscular irão se fechar mais cedo do que os do septo membranoso. Na maioria dos casos, a CIV pequena nunca requer fechamento cirúrgico. Cinquenta por cento das CIV pequenas fecham-se espontaneamente até por volta de 2 anos de idade, e 90%, até os 6 anos, com a maioria dos restantes fechando em idade escolar. Os pais devem ser informados, no momento do diagnóstico, que quase todas as CIVs pequenas finalmente se fecham.

B. CIV de tamanho moderado

Pacientes assintomáticos com CIVs moderadas (3-5 mm de diâmetro) respondem por 3-5% das crianças com CIVs. De um modo geral, essas crianças não têm indicadores claros para a necessidade de fechamento cirúrgico. Historicamente, naqueles que foram submetidos a cateterismo cardíaco, o coeficiente de fluxo sanguíneo pulmonar:sistêmico em geral é menor do que 2:1, e cateterismos cardíacos seriados demonstram que os *shunts* ficam progressivamente menores. Se o paciente for assintomático e sem evidência de hipertensão pulmonar, esses defeitos podem ser acompanhados de forma seriada e fecham espontaneamente com o tempo.

C. Grandes CIVs com resistência vascular pulmonar normal

Estes defeitos costumam ter 6-10 mm de diâmetro. A não ser que se tornem acentuadamente menores dentro de alguns meses após o nascimento, com frequência necessitam de cirurgia. O momento da cirurgia depende da situação clínica. Muitos bebês com grandes CIVs e resistência vascular pulmonar normal desenvolvem sintomas como dificuldades de ganho de peso, taquipneia, diaforese à alimentação em torno do 3-6 meses, necessitando de correção cirúrgica nesse momento. A cirurgia antes dos 2 anos de idade em pacientes com grandes CIVs diminui o risco de doença vascular pulmonar.

D. Grandes CIVs com doença vascular pulmonar obstrutiva

A direção do fluxo através da CIV é determinada pela resistência na vasculatura sistêmica e pulmonar, explicando por que o fluxo geralmente é esquerda-direita. Nas grandes CIVs, as pressões ventriculares são equalizadas, resultando em aumento da pressão na artéria pulmonar. Além disso, as forças de cisalhamento (*Shear stress*) causadas pelo aumento de volume no circuito pulmonar causam aumento da resistência ao longo do tempo.

A grande maioria dos pacientes com hipertensão pulmonar inoperável desenvolve a condição de fome progressiva. Os dados combinados de um estudo multicêntrico (National History Study) indicam que quase todos os casos de hipertensão pulmonar irreversível podem ser evitados por reparo cirúrgico de uma grande CIV antes dos 2 anos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pacientes com *shunts* esquerda-direita pequenos ou moderados geralmente não têm sintomas cardiovasculares. Pacientes com um grande *shunt* esquerda-direita em geral apresentam sintomas na primeira infância. Esses bebês têm infecções respiratórias frequentes e ganham peso lentamente. Dispneia, diaforese e fadiga são comuns. Estes sintomas podem se desenvolver desde 1-6 meses de idade. Após o primeiro ano, os sintomas geralmente melhoram, embora a fadiga aos esforços possa persistir. Crianças maiores podem experimentar intolerância ao exercício. Com o tempo, em crianças e adolescentes com grandes *shunts* esquerda-direita persistentes, o leito pulmonar sofre alterações estruturais, levando a um aumento da resistência vascular pulmonar e inversão do *shunt* para direita-esquerda (síndrome de Eisenmenger). Nesses casos, a cianose está presente.

1. Pequeno *shunt* esquerda-direita — Não há propulsão, impulsão ou frêmito. A primeira bulha é normal no ápice e a segunda bulha na área pulmonar tem um desdobramento fisiológico. Um sopro pansistólico rude, de frequência média a alta, de intensidade II-IV/VI é auscultado na borda esternal esquerda, no terceiro e no quarto espaços intercostais. O sopro se irradia por todo o precórdio. Não são auscultados sopros diastólicos.

2. *Shunt* esquerda-direita moderado — Uma discreta proeminência do precórdio com um impulso moderado de VE é observada. Um frêmito sistólico pode ser palpável na borda esternal inferior esquerda, entre o terceiro e o quarto espaços intercostais. A segunda bulha na área pulmonar frequentemente é desdobrada, mas pode ser única. Um sopro pansistólico rude, de intensidade III-IV/VI é auscultado na borda esternal inferior esquerda, no quarto espaço intercostal. Um sopro diastólico de fluxo mitral indica que o fluxo sanguíneo pulmonar e, subsequentemente, o retorno venoso pulmonar estão significativamente aumentados devido ao grande *shunt.*

3. Grande CIV com hipertensão pulmonar — O precórdio é proeminente e o esterno abaulado. São palpáveis impulsões de VE e de VD. B_2 é palpável na área pulmonar. Um frêmito pode estar presente na borda esternal inferior esquerda. Em geral, a B_2 é única ou com um desdobramento estreito, com acentuação do componente pulmonar. O sopro varia de intensidade I a IV/VI e, geralmente, é áspero e pansistólico. Às vezes, quando o defeito é grande ou as pressões ventriculares são quase equivalentes, é difícil ouvir um sopro. Um sopro diastólico de fluxo pode ser auscultado, dependendo do tamanho do *shunt*.

B. Exames de imagem

Em pacientes com pequenos *shunts*, a radiografia de tórax pode ser normal. Pacientes com grandes *shunts* têm aumento significativo da área cardíaca, envolvendo ambos os ventrículos e o átrio esquerdo. O tronco da artéria pulmonar pode estar dilatado. A vasculatura pulmonar está acentuada.

C. Eletrocardiograma

O ECG é normal nos pequenos *shunts* esquerda-direita. A hipertrofia ventricular esquerda geralmente ocorre em pacientes com grandes *shunts* esquerda-direita e resistência vascular pulmonar normal. O aumento ventricular combinado ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar causada por aumento do fluxo, aumento da resistência ou ambos. A hipertrofia pura de VD ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar secundária à obstrução vascular pulmonar induzida por *shunts* direita-esquerda de longa duração (síndrome de Eisenmenger).

D. Ecocardiograma

A ecocardiografia bidimensional pode revelar o tamanho da CIV e identificar a sua localização anatômica. Defeitos múltiplos podem ser detectados pela combinação de imagem bidimensional e de fluxo colorido. O Doppler pode avaliar ainda a CIV estimando a diferença de pressão entre os ventrículos esquerdo e direito. Uma diferença de pressão maior do que 50 mmHg confirma a ausência de hipertensão pulmonar grave.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

A capacidade de descrever a anatomia da CIV e de estimar as pressões da artéria pulmonar com base no gradiente através da CIV permite que a ampla maioria dos defeitos isolados seja reparada sem cateterismo cardíaco e angiocardiografia. O cateterismo é indicado naqueles pacientes com resistência vascular pulmonar aumentada. A pressão da artéria pulmonar pode variar de normal à sistêmica (igual à pressão aórtica). A pressão de encunhamento (capilar) da artéria pulmonar (um substituto da mensuração direta pressão atrial esquerda) pode ser normal ou aumentada. A resistência vascular pulmonar varia de normal a acentuadamente aumentada. O exame angiocardiográfico define o número, o tamanho e a localização dos defeitos.

Tratamento

A. Manejo clínico

Os pacientes que desenvolvem sintomas devem receber tratamento anticongestivo (ver seção anterior sobre Insuficiência cardíaca), particularmente diuréticos e redutores da pós-carga. Se o paciente não responder às medidas anticongestivas ou se ele mostrar hipertensão pulmonar progressiva, a cirurgia está indicada sem demora.

B. Tratamento cirúrgico

Pacientes com cardiomegalia, deficit de crescimento, tolerância reduzida ao exercício ou outras anormalidades clínicas, que têm um *shunt* significativo (> 2:1), sem hipertensão pulmonar significativa são submetidos à cirurgia, comumente, entre 3 e 6 anos de idade. Um retalho sintético ou pericárdico é usado para o fechamento primário. A idade da cirurgia eletiva tem diminuído e, atualmente, a maioria dos defeitos é fechada na infância.

Pacientes com pressão de artéria pulmonar igual à pressão sistêmica são submetidos ao reparo cirúrgico bem antes dos 2 anos para evitar o desenvolvimento de doença vascular pulmonar. Na maioria dos centros, essas crianças são submetidas à cirurgia antes de 1 ano de idade. Como resultado, a síndrome de Eisenmenger foi praticamente eliminada. A taxa de mortalidade cirúrgica para o fechamento da CIV está abaixo de 2%.

O fechamento transcateter de CIVs musculares está se tornando comum. As CIVs perimembranosas também têm sido fechadas em crianças durante o cateterismo, mas uma elevada incidência de bloqueio cardíaco completo após a colocação do dispositivo de oclusão tem diminuído a aceitação dessa abordagem.

Curso clínico e prognóstico

Arritmias tardias significativas são raras. A capacidade funcional de exercício e o consumo de oxigênio geralmente são normais, e as restrições físicas são desnecessárias. Adultos com defeitos corrigidos têm qualidade de vida normal. Após o fechamento cirúrgico da CIV, a profilaxia antibiótica de endocardite bacteriana pode ser interrompida 6 meses após a cirurgia.

Bol Raap G et al: Long-term follow-up and quality of life after closure of ventricular septal defect in adults. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:215–219 [PMID: 17566753].

Butera G et al: Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: Early and long-term results. J Am Coll Cardiol 2007;50:1189–1195 [PMID: 17868812].

Sondheimer HM, Rahimi-Alangi K: Current management of ventricular septal defect. Cardiol Young 2006;16 (Suppl 3):131–135 [PMID: 17378052].

3. Defeito do septo atrioventricular

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sopro geralmente inaudível em recém-nascidos.
- Componente pulmonar de B_2 aumentado.
- Comum em crianças com síndrome de Down.
- ECG com desvio extremo do eixo para a esquerda.

Considerações gerais

O defeito do septo atrioventricular (DSAV) resulta da fusão incompleta dos coxins endocárdicos embrionários. Os coxins endocárdicos ajudam a formar a região central do coração (*crux cordis*), que inclui a porção inferior do septo atrial, a porção membranosa do septo ventricular e os folhetos septais das valvas mitral e tricúspide. O DSAV é responsável por cerca de 4% de todas as doenças cardíacas congênitas. Sessenta por cento das crianças com síndrome de Down têm miocardiopatia congênita e, entre esses, 35-40% têm um DSAV.

Os DSAV são definidos como parcial ou completo. A fisiologia do defeito é determinada pela localização das valvas AV. Se estas estão localizadas na porção média do defeito (DSAV completo), ambos os componentes, atrial e ventricular, do defeito septal estão presentes, e as valvas AV direita e esquerda compartilham um anel ou orifício comum. Na forma parcial, há uma inserção baixa das valvas AV, resultando em uma CIA tipo *ostium primum* sem o componente do defeito ventricular. No DSAV parcial, há dois orifícios valvares AV separados e geralmente uma fenda na valva do lado esquerdo (*cleft* mitral).

O DSAV parcial se comporta como uma CIA isolada com regurgitação de grau variável pela fenda na valva AV esquerda. A forma completa causa grandes *shunts* esquerda-direita nos níveis atrial e ventricular, com graus variáveis de regurgitação. Se houver uma resistência vascular pulmonar aumentada, os *shunts* podem ser bidirecionais. O *shunt* bidirecional é mais comum na síndrome de Down ou em crianças maiores que não foram submetidas a reparo cirúrgico.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A forma parcial pode produzir sintomas similares à CIA *ostium secundum*. Pacientes com DSAV completo em geral são gravemente afetados. Uma IC que se manifesta como dificuldade de ganho de peso, taquipneia e diaforese à alimentação ocorre com frequência na infância, e são comuns surtos recorrentes de pneumonia.

No recém-nascido com a forma completa, o sopro pode ser inaudível devido à resistência vascular pulmonar (RVP) relativamente igual à sistêmica. Após 4-6 semanas, à medida que a RVP cai, desenvolve-se um sopro sistólico inespecífico. O sopro em geral não é tão rude quanto o de uma CIV isolada. Há aumento de ambos os ventrículos. A B_2 é hiperfonética, e pode ser auscultado um sopro de fluxo diastólico pronunciado no ápice e na borda esternal inferior esquerda.

Se houver doença vascular pulmonar obstrutiva grave, geralmente haverá um aumento dominante de VD. A B_2 é palpável na área pulmonar e não há frêmito. Um sopro sistólico curto e inespecífico é audível na borda esternal inferior esquerda. Não é auscultado sopro diastólico de fluxo. Se houver um *shunt* direita-esquerda, a cianose será evidente.

B. Exames de imagem

O aumento cardíaco está sempre presente. Na forma completa, todas as quatro câmaras estão aumentadas. As marcas vasculares pulmonares estão mais acentuadas. Em pacientes com doença vascular pulmonar obstrutiva, apenas o tronco da artéria pulmonar e seus ramos estão proeminentes, e as marcas vasculares periféricas estão diminuídas.

C. Eletrocardiograma

Em todas as formas de DSAV, há um desvio extremo do eixo do coração para a esquerda, com desvio anti-horário no plano frontal. O ECG é uma importante ferramenta diagnóstica. Apenas 5% das CIVs isoladas têm essa anormalidade no ECG. O bloqueio cardíaco de primeiro grau ocorre em mais de 50% dos

pacientes. A hipertrofia ventricular direita, esquerda ou combinada está presente, dependendo do defeito em particular e da presença ou ausência de hipertensão pulmonar.

D.Ecocardiograma

A ecocardiografia é o teste diagnóstico de escolha. A anatomia pode ser bem visualizada pela ecocardiografia bidimensional. Ambas as valvas AV estão no mesmo nível, em comparação com o coração normal no qual a valva tricúspide está posicionada mais apicalmente. O tamanho dos componentes atrial e ventricular do defeito pode ser medido. É possível detectar a regurgitação pela valva AV. O trato de saída do VE é alongado (aspecto em pescoço de ganso), o que produz obstrução sistêmica ao fluxo de saída em alguns pacientes.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo cardíaco não é usado rotineiramente para avaliar o DSAV, mas pode ser usado para avaliar as pressões e a resistência na artéria pulmonar nos bebês maiores com síndrome de Down, uma vez que este grupo de pacientes é predisposto à instalação precoce de hipertensão pulmonar. A saturação de oxigênio aumentada no VD ou átrio direito identifica o nível do *shunt*. A angiocardiografia revela a deformidade característica em pescoço de ganso na via de saída de VE na forma completa.

Tratamento

O fechamento espontâneo deste tipo de defeito não ocorre e, portanto, é necessária a cirurgia. Na forma parcial, a cirurgia tem uma baixa taxa de mortalidade (1-2%), mas os pacientes necessitam de acompanhamento devido à ocorrência tardia de obstrução à via de saída do VE e disfunção da valva mitral. A forma completa tem um índice de mortalidade maior. A correção completa no primeiro ano de vida, antes da instalação de hipertensão pulmonar irreversível, é obrigatória. Se possível, a correção primária deve ser realizada quando a criança está clinicamente bem e pesa mais de 5 kg. Durante a cirurgia, é usado o ecocardiograma transesofágico para avaliar a adequação do reparo antes de interromper a circulação extracorpórea.

Craig B: Atrioventricular septal defect: From fetus to adult. Heart 2006;92:1879–1885 [PMID: 17105897].

Kobayashi M, Takahashi Y, Ando M: Ideal timing of surgical repair of isolated complete atrioventricular septal defect. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007;6:24–26 [PMID: 17669760].

PATÊNCIA (PERSISTÊNCIA) DO CANAL ARTERIAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sopro contínuo, em maquinaria.
- Pulsos periféricos em martelo d'água, se houver um canal arterial grande.
- A apresentação e o curso clínico dependem do tamanho do canal arterial e da resistência vascular pulmonar.
- Características clínicas de um grande canal arterial são dificuldade de ganho de peso, taquipneia e diaforese à alimentação.
- *Shunt* esquerda-direita com resistência vascular pulmonar normal.

Considerações gerais

A patência do canal arterial (PCA) é a persistência do vaso fetal normal (canal arterial ou *ductus arteriosus*) que conecta a artéria pulmonar à aorta. Ele se fecha espontaneamente nos bebês a termo com 3-5 dias de idade. A PCA é responsável por 10% de todas as doenças cardíacas congênitas. A incidência de PCA é maior em bebês nascidos em altitudes acima de 10.000 pés (3.000 metros). Ele é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. A frequência de PCA em bebês prematuros com peso menor do que 1.500 gramas varia de 20-60%. O defeito pode ocorrer como uma anormalidade isolada ou associado a lesões, comumente coarctação da aorta e CIV. A patência do canal arterial pode ser necessária em alguns pacientes com formas complexas de doença cardíaca congênita (p. ex., síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico [SVEH], atresia pulmonar). A prostaglandina E2 (PGE2) é um produto do metabolismo do ácido aracdônico, e a infusão intravenosa contínua mantém a patência do canal arterial.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os achados clínicos e o curso clínico dependem do tamanho do *shunt* e do grau de hipertensão pulmonar.

1. Canal arterial patente grande a moderado — Os pulsos são amplos e a pressão de pulso é aumentada devido ao roubo diastólico pelo ducto. B_1 é normal e B_2 geralmente é desdobrada. Em grandes *shunts*, B_2 pode ter um desdobramento paradoxal (p. ex., B_2 é estreita na inspiração e se alarga na expiração). O desdobramento paradoxal é causado por sobrecarga de volume do VE com ejeção prolongada de sangue a partir dessa câmara.

O sopro é característico. É um sopro rude, em maquinaria, máximo no segundo espaço intercostal esquerdo. Ele começa logo após B_1, atinge um pico em B_2 e ultrapassa B_2 prolongando-se até a diástole, onde assume um padrão em decrescendo e desaparece antes de B_1. O sopro tende a se irradiar para os campos pulmonares anteriores, mas relativamente pouco para os campos pulmonares posteriores. Um sopro diastólico de fluxo geralmente é auscultado no ápice.

2. Canal arterial patente com resistência vascular pulmonar aumentada — O fluxo através do canal é diminuído. B_2 é única e hiperfonética, e não há nenhum sopro cardíaco significativo. Os pulsos são normais, e não amplos.

B. Exames de imagem

Na PCA isolada, o aspecto da radiografia de tórax depende do tamanho do *shunt*. Se o *shunt* for pequeno, o coração não será

aumentado. Se for grande, pode ser visto aumento do átrio esquerdo e do VE. A aorta e o tronco da artéria pulmonar também podem ser proeminentes.

C. Eletrocardiograma

O ECG pode ser normal ou pode mostrar HVE, dependendo do tamanho do *shunt*. Em pacientes com hipertensão pulmonar causada por aumento do fluxo pulmonar, geralmente ocorre hipertrofia biventricular. Na doença vascular pulmonar obstrutiva, ocorre hipertrofia ventricular direita (HVD) isolada.

D. Ecocardiograma

A ecocardiografia permite a visualização direta do canal arterial e confirma a direção e o grau do *shunt*. O fluxo esquerda-direita de alta velocidade fala contra uma resistência vascular pulmonar anormalmente elevada e, à medida que a resistência vascular pulmonar cai no período neonatal, em geral é visto um *shunt* esquerda-direita de alta velocidade. Se houver resistência vascular pulmonar suprassistêmica, o fluxo pelo canal será direita-esquerda. As lesões cardíacas associadas e o fluxo sanguíneo pulmonar ou sistêmico canal-dependentes devem ser reconhecidos pela ecocardiografia, uma vez que o fechamento do canal nesta situação seria contraindicado.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

Crianças com PCA isolada não necessitam mais de um cateterismo cardíaco para diagnóstico. Contudo, crianças com PCA e que pesam mais de 5 kg são submetidas rotineiramente a fechamento de DAP no laboratório de cateterismo com molas ou outros dispositivos.

Tratamento

O fechamento cirúrgico está indicado quando o canal arterial é grande e o paciente é pequeno. Deve-se ter cuidado ao fechar o canal arterial em pacientes com doença vascular pulmonar obstrutiva e *shunt* direita-esquerda pelo canal, uma vez que isso pode resultar em falência de VD. Pacientes com grandes *shunts* esquerda-direita necessitam de reparo em torno de 1 ano de idade para prevenir o desenvolvimento de doença vascular pulmonar obstrutiva progressiva. A PCA sintomática com pressão normal na artéria pulmonar pode ser ocluída com segurança com uma mola ou outro dispositivo no laboratório de cateterismo quando a criança atinge o peso de 5 kg.

Pacientes com obstrução vascular pulmonar não reativa, resistência vascular pulmonar maior do que 10 unidades Wood (normal < 3) e um coeficiente de resistência pulmonar/sistêmica maior do que 0,7 (normal < 0,3), a despeito da terapia vasodilatadora (p. ex., óxido nítrico), não devem ser submetidos a fechamento do canal arterial. Esses pacientes pioram com o fechamento do canal, porque o fluxo pelo mesmo permite a preservação da função do VD e mantém o débito cardíaco para a circulação sistêmica.

A presença de PCA sintomática é comum em bebês prematuros. A indometacina, um inibidor da síntese da prostaglandina, frequentemente é usada para fechar o canal arterial em bebês prematuros. A indometacina não fecha o canal em bebês a termo ou em crianças. O sucesso da terapia com indometacina é de até 80-90% em bebês prematuros com um peso ao nascer maior do que 1.200 gramas, mas há menor índice de sucesso em bebês menores. A indometacina (0,1-0,3 mg/kg VO, cada 8-24 h ou 0,1-0,3 mg/kg IV a cada 12 h) pode ser usada se houver função renal, hematológica e hepática normal. Como a indometacina pode comprometer a função renal, o débito urinário, a ureia e a creatinina devem ser monitorados durante a terapia. Se a indometacina não for eficaz e o canal permanecer hemodinamicamente significativo, deve ser realizada a ligadura cirúrgica. Se o canal fechar parcialmente de modo que o *shunt* não seja mais hemodinamicamente significativo, a cirurgia não será necessária e poderá ser administrado um segundo curso de indometacina. Estudos recentes na Europa indicam que o ibuprofeno pode ser tão eficaz quanto a indometacina para fechamento clínico de PCA em prematuros.

Curso clínico e prognóstico

Pacientes com PCA isolada e *shunt* pequeno a moderado geralmente evoluem bem sem cirurgia. Contudo, na terceira ou na quarta década de vida, sintomas de fadiga e dispneia aos esforços e intolerância ao exercício aparecem naqueles pacientes que desenvolvem hipertensão pulmonar e/ou IC.

O fechamento espontâneo do canal arterial pode ocorrer até a idade de 1 ano, especialmente em bebês prematuros. Após essa idade, o fechamento espontâneo é raro. Como a endocardite infecciosa é uma complicação potencial, alguns cardiologistas recomendam o fechamento se o defeito persistir além do primeiro ano de vida.

O prognóstico em pacientes com grandes *shunts* ou hipertensão pulmonar não é tão bom. Deficit de crescimento e desenvolvimento, pneumonias frequentes e IC ocorrem nessas crianças. Pacientes além do período neonatal com um PCA hemodinamicamente significativa devem ser submetidos a fechamento do PCA por via percutânea.

Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N: Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. Am J Perinatol 2007;24:339–345 [PMID: 17564958].

Rao PS: Percutaneous closure of patent ductus arteriosus: State of the art. J Invasive Cardiol 2007;19:299–302 [PMID: 17620674].

LESÕES OBSTRUTIVAS DO LADO DIREITO

1. Estenose valvar pulmonar

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Ausência de sintomas na estenose leve ou moderada.
- Cianose e uma elevada incidência de IC direita nas lesões canal-dependentes.

- Elevação da ponta do VD com clique de ejeção sistólica audível no terceiro espaço intercostal esquerdo.
- B_2 com desdobramento amplo, com P_2 suave ou inaudível; sopro sistólico ejetivo de grau I-VI/VI, com epicentro na área pulmonar.
- Artéria pulmonar dilatada na radiografia de tórax.

Considerações gerais

A estenose valvar pulmonar é responsável por 10% de todas as miocardiopatias congênitas. Nos casos comuns, as cúspides da valva pulmonar são fusionadas formando uma membrana ou diafragma com um orifício central de 2-10 mm de diâmetro. Ocasionalmente, apenas duas cúspides são fusionadas, produzindo uma valva pulmonar bicúspide. Nos casos mais graves, ocorre estenose infundibular (subvalvar) secundária. O anel da valva pulmonar geralmente é pequeno com dilatação pós-estenótica acentuada da artéria pulmonar principal. Pacientes com síndrome de Noonan com frequência têm estenose pulmonar e miocardiopatia hipertrófica.

A obstrução ao fluxo sanguíneo pela valva pulmonar causa um aumento da pressão de VD. Pressões maiores do que a pressão sistêmica são potencialmente fatais e estão associadas a obstrução crítica. Devido ao aumento do esforço de VD, podem ocorrer HVD grave e falência de VD.

Quando a obstrução for grave e o septo ventricular estiver intacto, um *shunt* direita-esquerda frequentemente irá ocorrer ao nível atrial através de um forame oval patente (FOP). Em recém-nascidos com obstrução grave e mínimo fluxo sanguíneo pulmonar anterógrado (EP crítica), o fluxo esquerda-direita através do canal arterial é essencial, tornando a prostaglandina uma intervenção necessária no momento do nascimento. Esses bebês são cianóticos no momento da apresentação clínica.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pacientes com estenose pulmonar valvar leve ou mesmo moderada são acianóticos e assintomáticos. Pacientes com obstrução valvar grave podem desenvolver cianose precocemente. Pacientes com obstrução leve a moderada em geral apresentam nutrição e desenvolvimento adequados. Eles não são propensos a infecções pulmonares. Os pulsos são normais. O precórdio pode ser proeminente, com frequência com um impulso de VD palpável. Um frêmito sistólico está presente, muitas vezes, na área pulmonar. Em pacientes com estenose leve a moderada, um estalido de ejeção pulmonar proeminente é auscultado no terceiro espaço intercostal esquerdo. O estalido varia com a respiração, sendo mais intenso durante a expiração do que na inspiração. Na estenose grave, o estalido tende a se fundir com B_1. A B_2 varia com o grau de estenose. Na estenose pulmonar leve, B_2 é normal. Na estenose pulmonar moderada, B_2 tem um desdobramento mais amplo e o componente pulmonar é mais suave. Na estenose pulmonar grave, B_2 é única porque o componente pulmonar é inaudível. Um sopro sistólico de ejeção rude é mais bem auscultado no segundo espaço intercostal esquerdo. Ele se irradia para o dorso. Na obstrução grave da valva pulmonar, o sopro geralmente é curto. Não há sopros diastólicos audíveis.

B. Exames de imagem

O tamanho do coração é normal. A dilatação pós-estenótica do tronco da artéria pulmonar e da artéria pulmonar esquerda é comum.

C. Eletrocardiograma

Em geral, o ECG é normal na obstrução leve. HVD está presente na estenose pulmonar moderada a grave. Na obstrução grave, hipertrofia de VD com um padrão de tipo *strain** de VD (inversão profunda da onda T) ocorre nas derivações precordiais direitas (V_{3R}, V_1 e V_2). Pode haver aumento do átrio direito. Na estenose moderada a grave, ocorre desvio do eixo para a direita.

D. Ecocardiograma

O diagnóstico geralmente é feito pelo exame físico, mas o ecocardiograma confirma o diagnóstico, define a anatomia e pode identificar qualquer lesão associada. A valva pulmonar tem folhetos espessados com redução da excursão dos folhetos valvares. O gradiente de pressão transvalvar pode ser estimado acuradamente pelo Doppler, que fornece uma estimativa da pressão de VD e pode ajudar na determinação do momento adequado da intervenção.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

A estenose pulmonar é diagnosticada facilmente pelo exame físico, ECG e ecocardiograma. O cateterismo é reservado para a valvuloplastia terapêutica por balão. Nos casos graves, com disfunção de VD associada, pode haver *shunt* direita-esquerda ao nível atrial, indicado por uma saturação atrial esquerda menor do que a saturação na veia pulmonar. A pressão na artéria pulmonar é normal. O gradiente através da valva pulmonar varia de 10-200 mmHg. Nos casos graves, a pressão atrial direita está elevada, com uma onda "a" predominante. A angiocardiografia do VD mostra uma valva pulmonar espessada com uma abertura reduzida, produzindo um jato de contraste na artéria pulmonar. A hipertrofia infundibular (via de saída de VD) pode estar presente e contribuir para a obstrução ao fluxo sanguíneo pulmonar.

Tratamento

O tratamento da estenose pulmonar é recomendado em crianças com pressão sistólica de VD maior do que dois terços da pressão sistêmica. A correção imediata está indicada em pacientes com pressão de VD sistêmica ou suprassistêmica. A valvuloplastia percutânea por balão é o procedimento de escolha. Este procedimento é tão eficaz quanto a cirurgia para aliviar a obstrução e

* N. de R.T. Padrão tipo *strain* — intradesnivelamento do segmento de convexidade superior e T negativa assimétrica.

causa menor insuficiência valvar. A cirurgia será necessária para tratar a estenose da valva pulmonar quando a valvuloplastia por balão não for bem-sucedida.

Curso clínico e prognóstico

Pacientes com estenose pulmonar leve têm vida normal. Mesmo aqueles com estenose moderada raramente são sintomáticos. Aqueles com obstrução valvar grave podem desenvolver cianose na infância, como descrito acima.

Após a valvuloplastia pulmonar por balão ou cirurgia, a maioria dos pacientes tem uma boa capacidade máxima de exercício, a não ser que tenham uma insuficiência pulmonar (IP) significativa. A limitação da atividade física não está indicada. A qualidade de vida de adultos com estenose pulmonar tratados com sucesso e com IP mínima é normal. Pacientes com IP, um efeito adverso comum da cirurgia, podem ser consideravelmente limitados na capacidade de exercício. A IP grave leva a dilatação e disfunção progressivas do VD, que pode precipitar arritmias ventriculares ou falência de VD na idade adulta. Pacientes com IP grave podem se beneficiar de prótese valvar pulmonar.

Drossner DM, Mahle WT: A management strategy for mild valvar pulmonary stenosis. Pediatr Cardiol 2008;29:649–652 [PMID: 18193316].

Rao PS: Balloon pulmonary valvuloplasty in children. J Invasive Cardiol 2005;17:323–325 [PMID: 16003008].

2. Estenose pulmonar subvalvar

A estenose pulmonar infundibular (subvalvar) isolada é rara. Mais comumente, ela é encontrada em combinação com outras lesões, como na tetralogia de Fallot. A hipertrofia infundibular que está associada a uma pequena CIV perimembranosa pode levar a um "VD de dupla câmara", caracterizado por obstrução entre a via de entrada e a via de saída do VD. Deve-se suspeitar dessa anormalidade se houver frêmito precordial proeminente, ausência de estalido de ejeção pulmonar e sopro máximo no terceiro e quarto espaços intercostais, em vez de no segundo espaço. O quadro clínico é, por outro lado, idêntico ao da estenose valvar pulmonar. A intervenção, quando indicada, sempre é cirúrgica, porque essa condição não é passível de dilatação por cateter-balão.

3. Estenose pulmonar supravalvar

A estenose pulmonar supravalvar é uma condição relativamente rara, definida por um adelgamento do tronco da artéria pulmonar. O quadro clínico pode ser idêntico à estenose valvar pulmonar, embora o sopro epicentrado seja no primeiro espaço intercostal, na borda esternal esquerda e na fúrcula supraesternal. Não há estalido de ejeção audível, uma vez que a valva não está envolvida. O sopro se irradia para o pescoço e para os campos pulmonares. Crianças com a síndrome de Williams podem ter estenose pulmonar supravalvar e periférica, bem como estenose aórtica supravalvar.

4. Estenose periférica (dos ramos) da artéria pulmonar

Na estenose pulmonar periférica, há múltiplos adelgamentos nos ramos das artérias pulmonares, às vezes se estendendo para os vasos na periferia dos pulmões. Sopros sistólicos podem ser auscultados em ambos os campos pulmonares, no tórax anterior e posterior, com irradiação para a axila. Estenose leve, não patológica, dos ramos pulmonares produz um sopro no recém-nascido que desaparece em torno dos 6 meses de idade. A síndrome de Williams, a síndrome de Alagille e a rubéola congênita são associadas, comumente, a formas graves de estenose periférica da artéria pulmonar. A cirurgia com frequência não é bem-sucedida, uma vez que as áreas de estenose próximas ao hilo pulmonar e para além deste não são acessíveis cirurgicamente. A angioplastia por cateter-balão e mesmo a colocação de *stent* são usadas para tratar essa condição, com sucesso moderado. Em alguns casos, a estenose melhora espontaneamente com a idade.

5. Malformação de Ebstein da valva tricúspide

Na malformação de Ebstein da valva tricúspide, o folheto septal da valva tricúspide é deslocado apicalmente e está conectado ao endocárdio de VD, e não ao anel tricúspide. Como resultado, uma grande porção do VD funciona fisiologicamente como parte do átrio direito. Essa porção "atrializada" do VD tem paredes finas e não contribui para o débito do VD. A porção do ventrículo abaixo da valva deslocada está diminuída em volume e representa o VD funcionante.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O quadro clínico da malformação de Ebstein varia com o grau de deslocamento da valva tricúspide. Na forma mais extrema, o folheto septal está acentuadamente deslocado para o interior da via de saída do VD, causando obstrução ao fluxo anterógrado para artéria pulmonar e há muito pouco VD funcionante, já que a maior parte do ventrículo é "atrializada". O grau de insuficiência tricúspide pode ser tão acentuado que o fluxo anterógrado que segue pela via de saída do VD é ainda mais reduzido, levando a um *shunt* direita-esquerda no nível atrial e à cianose. No outro extremo, quando o fluxo pulmonar anterógrado é adequado, os sintomas podem não se desenvolver até a idade adulta, quando ocorrem taquiarritmias associadas à dilatação do átrio direito ou a tratos de reentrada. Esses pacientes maiores têm menos deslocamento do folheto septal da valva tricúspide e, portanto, mais tecido funcionante de VD.

B. Exames de imagem

A radiografia de tórax geralmente mostra cardiomegalia com proeminência da borda cardíaca direita. A extensão da cardiomegalia depende do grau de insuficiência da valva tricúspide e da presença e do tamanho de *shunt* a nível atrial. Cardiomegalia maciça com um "coração de parede a parede" ocorre com deslocamento grave da valva tricúspide e/ou um defeito atrial restritivo.

C. Eletrocardiograma

O ECG pode ser normal, mas, em geral, mostra aumento do átrio direito e bloqueio de ramo direito (BRD). Há uma associação entre a anomalia de Ebstein e a síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), quando então aparece uma onda delta (PR curto com um empastamento da porção ascendente do QRS).

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma é necessário para confirmar o diagnóstico e pode ajudar na predição do desfecho. O grau de deslocamento da valva tricúspide, o tamanho do átrio direito e a presença de *shunt* atrial associado afetam o desfecho. O tamanho da porção atrializada do VD é avaliado pelo ecocardiograma e, em casos graves, o VD atrializado pode se tornar tão aumentado que avança sobre o VE, impedindo seu enchimento e funcionamento.

Curso clínico e prognóstico

Em recém-nascidos cianóticos, a PGE2 é usada para manter o fluxo sanguíneo pulmonar pelo canal arterial até que a resistência vascular pulmonar diminua, facilitando o fluxo anterógrado pela artéria pulmonar. Se o recém-nascido permanecer significativamente cianótico, será necessária a intervenção cirúrgica, mas o prognóstico é reservado.

O tipo de reparo cirúrgico varia e depende da gravidade da doença. Por exemplo, para diminuir a quantidade de regurgitação tricúspide, a cirurgia pode envolver a plicatura atrial e o reparo da valva tricúspide. O sucesso do procedimento é altamente variável. As arritmias tardias são comuns devido à dilatação atrial preexistente. Se uma malformação de Ebstein significativa não for tratada, será comum o aparecimento de taquiarritmias na adolescência. A tolerância ao exercício melhora no pós-operatório, mas permanece abaixo do normal para a idade.

6. Outras malformações raras do lado direito

A. Ausência de uma das artérias pulmonares

A ausência de uma das artérias pulmonares (direita ou esquerda) pode ser uma malformação isolada ou pode ocorrer em associação a outras lesões cardíacas congênitas. Ela ocorre ocasionalmente em pacientes com tetralogia de Fallot.

B. Ausência da valva pulmonar

A ausência da valva pulmonar é rara e geralmente associada a uma CIV. Em cerca de 50% dos casos, também há estenose pulmonar infundibular.

Alsoufi B et al: Surgical outcomes in the treatment of patients with tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:354–359; discussion 359 [PMID: 17215132].

Knott-Craig CJ et al: Repair of neonates and young infants with Ebstein's anomaly and related disorders. Ann Thorac Surg 2007;84:587–592; discussion 592–593 [PMID: 17643640].

LESÕES OBSTRUTIVAS DO LADO ESQUERDO

1.Coarctação da aorta

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pulsos femorais ausentes ou diminuídos.
- Gradiente de pressão arterial sistólica entre as extremidades superiores e inferiores > 20 mmHg.
- Sopro sistólico no dorso ou na axila esquerda.

Considerações gerais

A coarctação da aorta é um adelgamento do arco aórtico que geralmente ocorre na aorta descendente proximal, perto da saída da artéria subclávia esquerda, próximo à origem do canal arterial. A aorta abdominal raramente é envolvida. A coarctação da aorta é responsável por 6% de todas as miocardiopatias congênitas. A doença afeta os homens três vezes mais do que as mulheres. Muitas mulheres afetadas têm síndrome de Turner (45, XO). A incidência de valva aórtica bicúspide associada à coarctação é de 80-85%.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O achado clínico cardinal é a diminuição ou ausência de pulsos femorais. Os bebês com coarctação aórtica grave têm pulsos superiores e inferiores simétricos desde o nascimento até o fechamento do canal arterial (a patência do canal arterial garante o fluxo para a aorta descendente distal ao nível da obstrução). Aproximadamente 40% das crianças com coarctação irão apresentar a doença quando bebês. A coarctação isolada, ou em combinação com CIV, CIA ou outras anomalias cardíacas congênitas, é a principal causa de IC no primeiro mês de vida.

A coarctação se apresenta de forma insidiosa em 60% das crianças sem sintomas na primeira infância. Em geral, a doença é diagnosticada por uma discrepância de pulso entre os membros superiores e inferiores ao exame físico ou por hipertensão no membro superior direito à mensuração da PA. Os pulsos nos membros inferiores são diminuídos ou ausentes. A artéria subclávia esquerda ocasionalmente está envolvida na coarctação e, nesse caso, o pulso braquial esquerdo também é diminuído. O sopro patognomônico da coarctação da aorta é audível na axila esquerda e no dorso, à esquerda. O sopro geralmente é sistólico, mas pode se estender pela diástole, à medida que o fluxo passa pelo adelgamento da aorta durante o ciclo cardíaco. Um sopro sistólico de ejeção com frequência é auscultado na área aórtica e na borda esternal esquerda juntamente com um estalido de ejeção apical se houver uma valva aórtica bicúspide associada.

B. Exames de imagem

Em crianças maiores, o raio X pode mostrar um coração de tamanho normal, ou, mais frequentemente, algum grau de aumento

do VE. A aorta proximal à coarctação é proeminente. O contorno aórtico pode ter uma indentação ao nível da coarctação. O segmento pós-estenótico em geral é dilatado. Essa combinação de anormalidades resulta no sinal do "3" no raio X de tórax. Podem ser vistos entalhes nas costelas causados pelo aumento acentuado das artérias colaterais intercostais. Em pacientes com coarctação grave e IC associada, ocorre aumento cardíaco acentuado e congestão venosa pulmonar.

C. Eletrocardiograma

O ECG em crianças maiores pode ser normal ou pode mostrar HVE. Em geral, o ECG mostra HVD em bebês com coarctação grave, porque o VD atua como o ventrículo sistêmico na vida fetal.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma bidimensional e o Doppler a cores são usados para visualizar diretamente a coarctação, e o Doppler contínuo estima o grau de obstrução. A extensão do fluxo na diástole é detectada pelo Doppler contínuo se a obstrução for significativa. Em recém-nascidos com PCA, a coarctação não pode ser excluída, uma vez que a estenose do arco pode desenvolver-se à medida que o canal se fecha. A identificação de lesões como a valva aórtica bicúspide ou anormalidades mitrais pode sugerir a presença de coarctação. Diante de uma disfunção sistólica de VE, o gradiente através da coarctação será baixo, uma vez que o VE em falência é incapaz de gerar muita pressão proximal à obstrução.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo cardíaco e a angiocardiografia raramente são realizados para diagnóstico em bebês e crianças com coarctação, mas são usados se for planejada uma intervenção por cateter. Quando realizados, esses estudos demonstram a anatomia e a gravidade da coarctação e avaliam a adequação da circulação colateral.

Tratamento

Bebês com coarctação da aorta e IC podem se apresentar *in extremis* secundário à disfunção de VE e ao baixo débito cardíaco. As medidas de reanimação incluem a infusão de PGE2 (0,05-0,1 mcg/kg/min) para reabrir o canal arterial. A lesão de órgãos-alvo distais à coarctação não é incomum, e, em geral, é necessário o suporte inotrópico. Quando estabilizado, o bebê deve ser submetido a reparo cirúrgico. Em pacientes com uma disfunção de VE, às vezes é realizada uma angioplastia por balão da coarctação como medida paliativa. Dados recentes sugerem que a angioplastia por balão da aorta pode ser um procedimento definitivo em muitos pacientes com boa função de VE. A cirurgia também tem um elevado índice de sucesso. A principal complicação da cirurgia e da angioplastia é a recorrência da coarctação. Felizmente, essa complicação é tratável no laboratório de cateterismo. Em pacientes maiores, particularmente aqueles de tamanho adulto, a inserção percutânea de um *stent* é eficaz na coarctação recorrente.

Curso clínico e prognóstico

Crianças que sobrevivem ao período neonatal sem desenvolver IC passam bem pela infância e pela adolescência. Complicações fatais (p. ex., encefalopatia hipertensiva ou sangramento intracraniano) são raras na infância. A endarterite infecciosa é rara antes da adolescência. Crianças com coarctação corrigida após a idade de 5 anos têm um risco aumentado de hipertensão sistêmica e disfunção miocárdica, mesmo com a cirurgia bem-sucedida. O teste de esforço é obrigatório para essas crianças antes da sua participação em atividades atléticas.

Golden AB, Hellenbrand WE: Coarctation of the aorta: Stenting in children and adults. Catheter Cardiovasc Interv 2007;69: 289–299 [PMID: 17191237].

Rodes-Cabau J et al: Comparison of surgical and transcatheter treatment for native coarctation of the aorta in patients > or = 1 year old. The Quebec Native Coarctation of the Aorta study. Am Heart J 2007;154:186–192 [PMID: 17584575].

2. Estenose aórtica

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sopro sistólico rude de ejeção na borda esternal superior direita com irradiação para o pescoço.
- Frêmitos nas artérias carótidas.
- Estalido sistólico no ápice.
- Dilatação da aorta ascendente no raio X de tórax.

Considerações gerais

A estenose aórtica é definida como obstrução ao fluxo de saída do VE no nível da valva aórtica ou próximo a ela, produzindo um gradiente de pressão sistólica de mais de 10 mmHg entre o VE e a aorta. A estenose aórtica é responsável por aproximadamente 7% das miocardiopatias congênitas. Há três tipos anatômicos de estenose aórtica congênita.

A. Estenose aórtica valvar (75%)

Na estenose aórtica crítica que se apresenta na infância, a valva aórtica geralmente é uma estrutura unicúspide, em forma de diafragma, sem comissuras bem definidas. Uma valva aórtica bicúspide ou uma valva com três folhetos com fusão parcial é outra possibilidade anatômica que pode ser associada a estenose aórtica. A estenose aórtica é mais comum em homens do que em mulheres.

B. Estenose aórtica subvalvar (23%)

Neste tipo, há um anel membranoso ou fibroso logo abaixo da valva aórtica que causa obstrução da via de saída do VE. A própria valva e o folheto anterior da valva mitral frequentemente apresentam malformação.

C. Estenose aórtica supravalvar (2%)

Neste tipo, a constrição da aorta ascendente ocorre logo acima das artérias coronárias. A condição frequentemente é familiar, e foram encontrados dois padrões genéticos diferentes, um com fácies anormal e retardo mental (síndrome de Williams) e um com fácies normal e sem retardo no desenvolvimento.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Entre aqueles cujo quadro não tem apresentação precoce na primeira infância, a maioria dos pacientes com estenose aórtica não tem sintomas cardiovasculares. Exceto em casos mais graves, os pacientes ficam bem até a 3ª-5ª década de vida. Alguns pacientes têm leve intolerância ao exercício e fadiga. Em uma pequena porcentagem de pacientes, sintomas significativos (p. ex., dor torácica ao exercício, tontura e síncope) se manifestam na primeira década. A morte súbita é rara, mas pode ocorrer em todas as formas de estenose aórtica, com maior risco em pacientes com estenose subvalvar.

Embora a estenose aórtica valvar isolada raramente cause sintomas na infância, às vezes ocorre IC grave quando há uma obstrução crítica ao nascer. A resposta à terapia clínica é inadequada; portanto, é necessária uma abordagem agressiva usando cateterismo intervencionista ou cirurgia. Os achados físicos variam dependendo do tipo anatômico da lesão:

1. Estenose aórtica valvar — Se a estenose é grave, com um gradiente maior do que 80 mmHg, os pulsos são diminuídos e retardados; nos outros casos, os pulsos geralmente são normais. O exame cardíaco revela impulsão máxima de VE no ápice. Um frêmito sistólico na base direita, na fúrcula supraesternal e sobre ambas as carótidas pode acompanhar a doença moderada.

Um estalido de ejeção aórtico proeminente é mais bem audível no ápice. O estalido corresponde à abertura da valva aórtica. Ele é separado de B_1 por um intervalo curto, porém apreciável. Ele não varia com a respiração. A B_2 na área pulmonar é normal. Um sopro sistólico de ejeção, alto, rude, de frequência média a alta é evidente. O sopro é mais alto no primeiro e no segundo espaços intercostais, irradiando-se para a fúrcula supraesternal e ao longo das carótidas. O grau do sopro se correlaciona bem com a gravidade da estenose.

2. Estenose aórtica subvalvar membranosa (anel subvalvar) — Os achados são os mesmos da estenose aórtica valvar, exceto pela ausência de estalido. O sopro e o frêmito são de certo modo mais intensos na borda esternal esquerda, no terceiro e quarto espaços intercostais. Na ocorrência de insuficiência aórtica, comumente é auscultado um sopro diastólico.

3. Estenose aórtica supravalvar — O frêmito e sopros são mais bem auscultados na fúrcula esternal e ao longo das carótidas, mas são bem transmitidos sobre a área aórtica e próximo ao meio da borda esternal esquerda. Pode haver uma diferença nos pulsos e na pressão arterial entre os braços direito e esquerdo se o adelgamento for imediatamente distal à saída da artéria inominada, com pulso e pressão mais proeminente no braço direito (o efeito Coanda).

B. Exame de imagem

Na maioria dos casos, o coração não é aumentado. O VE, contudo, pode ser discretamente proeminente. Na estenose aórtica valvar, com frequência é vista dilatação da aorta ascendente.

C. Eletrocardiograma

Pacientes com estenose aórtica leve têm ECG normal. Alguns pacientes com obstrução grave têm HVE e *strain* de VE, mas mesmo nos casos graves, 25% dos ECGs são normais. A HVE progressiva nos ECGs seriados indica uma obstrução significativa. Um padrão tipo *strain* do VE é uma indicação de cirurgia.

D. Ecocardiograma

Esta é uma técnica não invasiva confiável para a avaliação de todas as formas de estenose aórtica. O Doppler estima de forma acurada o gradiente transvalvar, e o nível da obstrução pode ser confirmado pela ecocardiografia bidimensional e pelo nível de distúrbio do fluxo revelado pelo Doppler colorido.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo esquerdo demonstra a pressão diferencial entre o VE e a aorta e o nível anatômico no qual esse gradiente está localizado. A ecocardiografia é o método de escolha para acompanhar a gravidade da estenose aórtica, e o cateterismo é reservado para os pacientes cujo gradiente de repouso atingiu 60-80 mmHg e nos quais a intervenção é planejada. Naqueles com estenose aórtica valvar, a valvuloplastia por balão é a primeira opção. Na estenose aórtica subvalvar ou supravalvar, o cateterismo intervencionista não é eficaz e a cirurgia é necessária.

Tratamento

A valvuloplastia percutânea por balão é, atualmente, o tratamento inicial de escolha. A cirurgia deve ser considerada em pacientes sintomáticos com elevado gradiente de repouso (60-80 mmHg), a despeito da angioplastia por balão ou da insuficiência aórtica coexistente. Em muitos casos, o gradiente não pode ser diminuído de forma significativa pela valvuloplastia sem produzir insuficiência aórtica. Pacientes que desenvolvem insuficiência aórtica significativa necessitam de intervenção cirúrgica para plastia ou prótese valvar. O procedimento de Ross é uma alternativa à colocação de uma valva mecânica em bebês e crianças. Neste procedimento, a própria valva pulmonar do paciente é colocada em posição aórtica, e um conduto VD-artéria pulmonar é utilizado para substituí-la. A estenose aórtica subvalvar discreta em geral é reparada cirurgicamente com um gradiente menor, porque o trauma continuado à valva aórtica pelo jato subvalvar pode danificar a valva e produzir insuficiência aórtica. Infelizmente, a ressecção simples é seguida por recorrência em mais de 25% dos pacientes com estenose aórtica subvalvar.

Curso clínico e prognóstico

Todas as formas de obstrução da via de saída de VE tendem a ser progressivas. Pacientes pediátricos com obstrução da via de saída do VE — exceto aqueles com estenose aórtica crítica na infância — geralmente são assintomáticos. Os sintomas que acompanham a obstrução grave não operada (angina, síncope ou IC) são raros, mas implicam doença grave. Crianças cuja obstrução é leve a moderada têm consumo de oxigênio normal e capacidade de trabalho voluntário máxima. Crianças nessa categoria com ECG de repouso e de esforço normais podem participar de atividade física vigorosa com segurança, inclusive esportes competitivos não isométricos. Crianças com estenose aórtica grave são predispostas a arritmias ventriculares.

Mavroudis C, Backer CL, Kaushal S: Aortic stenosis and aortic insufficiency in children: Impact of valvuloplasty and modified Ross-Konno procedure. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2009;76–86 [PMID: 19349019].

McLean KM, Lorts A, Pearl JM: Current treatments for congenital aortic stenosis. Curr Opin Cardiol 2006;21:200–204 [PMID: 16601457].

3. Prolapso de valva mitral

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Estalido mesossistólico.
- Sopro tete sistólico piante, de alta frequência.
- Os sintomas típicos incluem dor torácica, palpitações e tonturas.
- Com frequência sobrediagnosticado no ultrassom cardíaco de rotina.

Considerações gerais

Nessa condição, durante o fechamento da valva mitral na sístole, ela prolapsa posterior ou superiormente, para dentro do átrio esquerdo. O prolapso da valva mitral (PVM) ocorre em cerca de 2% das adolescentes magras; uma minoria delas tem insuficiência mitral concomitante. Embora o PVM geralmente seja uma lesão isolada, pode ocorrer em associação a distúrbios do tecido conectivo como as síndromes de Marfan, de Loeys-Dietz e de Ehlers-Danlos. Essas condições coexistentes devem ser excluídas no exame clínico.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes com PVM é assintomática. Dor torácica, palpitações e tonturas podem ser relatados, mas não está claro se esses sintomas são mais comuns nos pacientes afetados do que na população normal. A dor torácica aos exercícios é rara e deve ser avaliada com o teste de esforço cardiopulmonar. Arritmias significativas foram relatadas, inclusive ectopia ventricular aumentada e taquicardia ventricular não sustentada. Se houver regurgitação mitral significativa, também podem ocorrer arritmias atriais. A técnica padrão de ausculta deve ser modificada para diagnosticar PVM. Um estalido mesossistólico (com ou sem sopro sistólico) é produzido em posição ereta e é característico dessa patologia. Alternativamente, manobras que aumentam o volume de VE, como a posição de cócoras ou o exercício do aperto de mão, irão causar retardo ou obliteração do complexo estalido-sopro. O estalido sistólico geralmente é auscultado no ápice, mas pode ser audível na borda esternal esquerda. Um sopro sistólico curto, tardio, após o estalido implica insuficiência mitral e é muito menos comum do que o prolapso isolado. O sopro não é holossistólico, em contrapartida à insuficiência mitral reumatismal.

B. Exames de Imagem

A maioria das radiografias de tórax são normais e, em geral, não estão indicadas nessa condição. Nos raros casos de insuficiência valvar mitral significativa, o átrio esquerdo pode estar aumentado.

C. Eletrocardiograma

O ECG pode ser normal. O achatamento difuso ou a inversão da onda T pode ocorrer nas derivações precordiais. Ondas U às vezes são proeminentes.

D. Ecocardiograma

A presença de um movimento sistólico posterior significativo dos folhetos da valva mitral em direção à porção atrial do anel mitral é diagnóstica. O ecocardiograma avalia o grau de alteração mixomatosa da valva mitral e o grau de insuficiência mitral.

E. Outros testes

Procedimentos invasivos raramente estão indicados. A monitoração por Holter ou por meio de registro de eventos pode ser útil para estabelecer a presença de arritmias ventriculares em pacientes com palpitações.

Tratamento e prognóstico

O propranolol pode ser eficaz no tratamento de arritmias coexistentes. A profilaxia da endocardite infecciosa não é mais indicada, com base nas diretrizes da AHA, de 2007.

O curso natural dessa condição não é bem definido. Vinte anos de observação indicam que, em geral, a PVM isolada na infância é uma entidade benigna. A cirurgia para insuficiência mitral raramente é necessária.

Knackstedt C et al: Ventricular fibrillation due to severe mitral valve prolapse. Int J Cardiol 2007;116:e101–e102 [PMID: 17137658].

Mechleb BK et al: Mitral valve prolapse: Relationship of echocardiography characteristics to natural history. Echocardiography 2006;23:434–437 [PMID: 16686634].

4. Outras lesões valvares congênitas do lado esquerdo

A. Estenose mitral congênita

A estenose mitral congênita é um distúrbio raro no qual os folhetos valvares são espessados e/ou fusionados, produzindo uma estrutura do tipo diafragma ou funil com uma abertura central. Em muitos casos, o aparelho subvalvar (músculos papilares e cordas tendíneas) também é anormal. Quando ocorre estenose mitral com outras lesões obstrutivas do lado esquerdo, como a estenose subaórtica e a coarctação da aorta, o complexo é chamado de síndrome de Shone. A maioria dos pacientes desenvolve sintomas precocemente, como taquipneia, dispneia e dificuldade de ganho de peso. O exame físico revela uma B_1 acentuada e um ruído alto de fechamento pulmonar. Não é auscultado estalido de abertura. Na maioria dos casos, é auscultado um sopro pré-sistólico em crescendo no ápice. Ocasionalmente, pode ser audível apenas um sopro mesodiastólico. O ECG mostra desvio do eixo para a direita, aumento biatrial e HVD. O raio X de tórax revela aumento do átrio esquerdo e congestão venosa pulmonar. O ecocardiograma mostra estruturas anormais da valva mitral com redução da excursão dos folhetos e aumento do átrio esquerdo. O cateterismo cardíaco revela uma pressão capilar pulmonar elevada e hipertensão pulmonar, devido à elevada pressão atrial esquerda.

O reparo da valva mitral ou a sua substituição por uma prótese valvar pode ser realizado, mesmo em bebês muito pequenos, mas é um procedimento tecnicamente difícil. O reparo da valva mitral é a opção cirúrgica de escolha, uma vez que a substituição valvar tem um prognóstico reservado em bebês e crianças muito jovens.

B. *Cor triatriatum*

O *cor triatriatum* é uma anormalidade rara na qual as veias pulmonares se unem em uma confluência que não é completamente incorporada ao átrio esquerdo. A confluência das veias pulmonares se comunica com o átrio esquerdo por meio de uma abertura de tamanho variável, que pode estar obstruída. Os pacientes podem se apresentar de forma similar à estenose mitral. Os achados clínicos dependem do grau de obstrução ao fluxo venoso pulmonar para o átrio esquerdo. Se a comunicação entre a confluência e o átrio esquerdo for pequena e restritiva ao fluxo, os sintomas se desenvolverão mais precocemente. O ecocardiograma revela uma densidade linear no átrio esquerdo com um gradiente de pressão presente entre a câmara venosa pulmonar e o átrio esquerdo verdadeiro. O cateterismo cardíaco pode ser necessário se houver dúvidas quanto ao diagnóstico. Uma pressão capilar pulmonar elevada e uma baixa pressão no átrio esquerdo (com o cateter progredindo pelo forame oval para dentro do verdadeiro átrio esquerdo) apoiam o diagnóstico. A angiocardiografia identifica a confluência das veias pulmonares e o átrio esquerdo anatômico. O reparo cirúrgico é sempre necessário na presença de uma membrana obstrutiva, e os resultados a longo prazo são bons. A coexistência de anormalidades da valva mitral pode ser observada, inclusive um anel mitral supravalvar ou uma valva mitral displásica.

C. Regurgitação mitral congênita

A regurgitação mitral congênita é uma anormalidade rara, geralmente associada a outras lesões cardíacas congênitas, como transposição congenitamente corrigida das grandes artérias (TccGA), defeito septal AV e anomalias das artérias coronárias (artéria coronária esquerda anômala originando-se na artéria pulmonar). A regurgitação mitral congênita isolada é muito rara. Ela está presente, às vezes, em pacientes com distúrbios do tecido conectivo (síndrome de Marfan ou de Loeys-Dietz), geralmente relacionada a uma valva mitral mixomatosa prolapsante.

D. Regurgitação aórtica congênita

A regurgitação aórtica congênita é rara. As associações mais comuns são a valva aórtica bicúspide, com ou sem coarctação da aorta; CIV com prolapso do folheto aórtico; e fenestração da cúspide valvar aórtica (um ou mais orifícios na cúspide).

Beierlein W et al: Long-term follow-up after mitral valve replacement in childhood: Poor event-free survival in the young child. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:860–865 [PMID: 17383889].

DOENÇAS DA AORTA

Apesar de mais comuns em adultos de meia idade ou mais, a dilatação e a dissecção aórtica podem ocorrer em crianças. Embora a aorta possa não estar dilatada no nascimento, presume-se que a anormalidade estrutural que predispõe à dilatação seja congênita. Pacientes em risco de dilatação e dissecção aórtica progressiva incluem aqueles com valva aórtica bicúspide isolada, síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Turner e síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV.

1. Valva aórtica bicúspide

Pacientes com valva aórtica bicúspide têm uma elevada incidência de dilatação e dissecção aórtica, independentemente da presença de estenose aórtica. O exame histológico demonstra degeneração cística da camada média da parede aórtica, similar ao que é visto em pacientes com síndrome de Marfan. Pacientes com uma valva aórtica bicúspide isolada necessitam de acompanhamento regular, mesmo na ausência de insuficiência ou estenose aórtica. A dilatação significativa da raiz da aorta, que necessita de intervenção cirúrgica, em geral não ocorre até a idade adulta.

2. Síndromes de Marfan e de Loeys-Dietz

A síndrome de Marfan é um distúrbio autossômico dominante do tecido conectivo causado por uma mutação no gene da fibrilina-1. As mutações espontâneas são responsáveis por 25-30% dos casos e, assim, a história familiar nem sempre é útil. Os pacientes são diagnosticados pelos critérios de Ghent e precisam ter no mínimo um envolvimento importante de dois sistemas corporais mais o envolvimento de um terceiro sistema corporal ou uma

história familiar positiva. Os sistemas corporais envolvidos incluem: cardiovascular, ocular, musculoesquelético, pulmonar e tegumentar. As manifestações cardíacas incluem a dilatação da raiz da aorta e o PVM, que podem estar presentes ao nascer. Os pacientes têm o risco de dilatação e dissecção da aorta e têm restrição para a prática de esportes atléticos de competição, esportes de contato e atividades isométricas. Os β-bloqueadores e os inibidores ECA são usados para reduzir a pressão arterial e diminuir a velocidade de dilatação aórtica. Mais recentemente, têm sido desenvolvidos estudos para avaliar a eficácia dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (losartan). A intervenção cirúrgica eletiva é realizada em pacientes com tamanho adulto quando a dimensão da raiz aórtica atinge 50 mm. O coeficiente entre as dimensões reais e as esperadas da raiz aórtica é usado para determinar a necessidade de cirurgia em crianças menores. As opções cirúrgicas incluem a substituição da raiz aórtica dilatada com um enxerto valvar (técnica de Bentall) ou um procedimento de David no qual a valva aórtica do próprio paciente é poupada, e um enxerto de Dacron é usado para substituir a aorta ascendente dilatada. Anteriormente, acreditava-se que a menor idade no diagnóstico conferia um mau prognóstico; contudo, o diagnóstico precoce com um acompanhamento cuidadoso e terapia clínica imediata tem sido associado a um desfecho mais favorável. As arritmias ventriculares podem contribuir para a mortalidade na síndrome de Marfan.

A síndrome de Loeys-Dietz é um distúrbio do tecido conectivo descrito pela primeira vez em 2005. No passado, muitos pacientes com essa síndrome eram diagnosticados como síndrome de Marfan. A síndrome de Loeys-Dietz resulta de uma mutação no receptor de transformação do fator β de crescimento (TGFβ) e está associada a anormalidades musculoesqueléticas, cutâneas e cardiovasculares. O envolvimento cardiovascular inclui prolapso das valvas mitral e tricúspide, aneurisma do canal arterial, dilatação da raiz da aorta e da artéria pulmonar.

3. Síndrome de Turner

As anormalidades cardiovasculares são comuns na síndrome de Turner. Os pacientes apresentam risco de dissecção aórtica, comumente na idade adulta. Os fatores de risco incluem hipertensão, independentemente da causa, dilatação aórtica, valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta. Há raros relatos de dissecção aórtica em adultos. Pacientes com síndrome de Turner necessitam de acompanhamento de rotina a partir da adolescência para monitorar essa complicação potencialmente letal.

Beroukhim RS, Roosevelt G, Yetman AT: Comparison of the pattern of aortic dilation in children with the Marfan's syndrome versus children with a bicuspid aortic valve. Am J Cardiol 2006;98:1094–1095 [PMID: 17027578].

Dulac Y et al: Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: What prevention? Arch Cardiovasc Dis 2008;101:485–490 [PMID: 18848691].

Everitt MD et al: Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1327–1332; discussion 1332–1333 [PMID: 19464442].

ANORMALIDADES DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

Várias anomalias envolvem a origem, o curso e a distribuição das artérias coronárias. A origem ou o curso anormais das artérias coronárias frequentemente são condições assintomáticas e podem passar despercebidas. Contudo, em alguns casos, essas crianças têm risco de morte súbita. A anormalidade mais comum da artéria coronária em bebês é a origem anômala da coronária esquerda a partir da artéria pulmonar, que é discutida em mais detalhes a seguir.

Origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar

Nesta condição, a artéria coronária esquerda se origina da artéria pulmonar, e não da aorta. Em recém-nascidos, cuja pressão na artéria pulmonar é elevada, a perfusão da artéria coronária esquerda pode ser adequada, e os bebês podem ser assintomáticos. Em torno dos 2 meses de idade, a pressão da artéria pulmonar cai, causando uma redução progressiva na perfusão miocárdica fornecida pela artéria coronária esquerda anômala. O resultado é isquemia e infarto do VE. A cirurgia imediata está indicada para reimplantar a artéria coronária esquerda e restaurar a perfusão miocárdica.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os recém-nascidos parecem sadios e o crescimento e o desenvolvimento são relativamente normais até que a pressão da artéria pulmonar caia. Uma anamnese detalhada pode evidenciar uma história de dor abdominal intermitente (agitação ou irritabilidade), palidez, sibilos e sudorese, especialmente durante ou após a alimentação. A apresentação pode ser sutil, com queixas inespecíficas de "irritabilidade" ou cólica intermitente. A cólica e a irritabilidade representam, provavelmente, crises de angina. A apresentação pode ser fulminante entre 2 e 4 meses com IC súbita, grave, devido à disfunção de VE e à insuficiência mitral. Ao exame físico, os bebês em geral são bem desenvolvidos e bem nutridos. Os pulsos são fracos, porém simétricos. Um abaulamento precordial esquerdo proeminente está presente. Às vezes, há galope e/ou sopro holossistólico de regurgitação mitral, embora quase sempre a ausculta por si só não revele anormalidades óbvias.

B. Exames de imagem

As radiografias de tórax mostram aumento da área cardíaca, aumento do átrio esquerdo e congestão venosa pulmonar, se houver comprometimento da função do VE.

C. Eletrocardiograma

Ao ECG, há uma inversão da onda T nas derivações DI e aVL. As derivações precordiais também mostram inversão de onda T de V_4-V_7. Ondas Q amplas e profundas estão presentes nas derivações DI e aVL e, às vezes, em V_4-V_6. Estes achados de infarto do miocárdio são similares aos de adultos.

D. Ecocardiograma

O diagnóstico pode ser feito com técnicas de ecocardiograma bidimensional pela visualização de uma única artéria coronária direita originando-se da aorta e pela visualização da artéria coronária esquerda anômala originando-se do tronco da artéria pulmonar. A inversão de fluxo na coronária esquerda (em direção à artéria pulmonar, em vez de longe da aorta) confirma o diagnóstico. Disfunção de VE, músculos papilares ecodensos (isquêmico) e regurgitação mitral são condições vistas com frequência.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O angiograma da aorta mostra a ausência da inserção da artéria coronária esquerda a partir da aorta. Uma grande coronária direita se enche diretamente a partir da aorta e o contraste flui da coronária direita por meio de colaterais para a artéria coronária esquerda e finalmente para a artéria pulmonar. O angiograma de VD ou do tronco da artéria pulmonar pode mostrar a origem do vaso anômalo. Raramente, pode ser detectado um *shunt* esquerda-direita, uma vez que o sangue oxigenado passa pelo sistema colateral sem fornecer oxigênio ao miocárdio e passa para a artéria pulmonar.

Tratamento e prognóstico

O prognóstico da origem anômala da ACE a partir da artéria pulmonar é reservado e depende, em parte, do estado clínico do paciente na apresentação. O manejo clínico com diuréticos e redução da pós-carga pode ajudar a estabilizar um paciente gravemente enfermo, mas a intervenção cirúrgica não deve ser retardada. A cirurgia envolve o reimplante do botão coronário anômalo na aorta. A valva mitral pode ter de ser substituída, dependendo do grau de lesão aos músculos papilares e da insuficiência mitral associada. Embora seja um problema com risco à vida, a função cardíaca quase sempre retorna ao normal se o bebê sobreviver à cirurgia e ao período pós-operatório.

Lange R et al: Long-term results of repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Ann Thorac Surg 2007;83:1463–1471 [PMID: 17383358].

MIOCARDIOPATIAS CONGÊNITAS CIANÓTICAS

TETRALOGIA DE FALLOT

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Crises hipoxêmicas na infância.
- Arco aórtico à direita em 25% dos pacientes.
- Sopro sistólico ejetivo na borda esternal superior esquerda.

Considerações gerais

Na tetralogia de Fallot (TF), uma única anormalidade embrionária causa múltiplos problemas morfológicos. O desvio anterior do septo infundibular causa adelgamento da via de saída do ventrículo direito. O desvio também resulta em CIV e no cavalgamento da aorta sobre a crista do septo ventricular. O VD se hipertrofia, não devido a estenose pulmonar, mas sim devido a um bombeamento contra uma resistência sistêmica através (geralmente) de uma grande CIV. A TF é a lesão cardíaca cianótica mais comum e responde por 10% de todas as miocardiopatias congênitas. Um arco aórtico à direita está presente em 25% dos casos, e CIA ocorre em 15%.

A obstrução da via de saída de VD com uma grande CIV causa um *shunt* direita-esquerda ao nível ventricular com dessaturação arterial. Quanto maior a obstrução e menor a resistência vascular sistêmica, maior o *shunt* direita-esquerda. A TF está associada a deleções no braço longo do cromossomo 22 (22q11, síndrome de DiGeorge) em até 15% das crianças afetadas. Isso é especialmente comum naquelas com um arco aórtico à direita associado.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os achados clínicos variam com o grau de obstrução da via de saída de VD. Pacientes com obstrução leve são minimamente cianóticos ou acianóticos. Aqueles com obstrução grave são profundamente cianóticos desde o nascimento. Poucas crianças são assintomáticas. Entre aquelas com obstrução significativa da via de saída de VD, muitas têm cianose ao nascer e quase todas têm cianose aos 4 meses de idade. A cianose geralmente é progressiva, à medida que a obstrução subvalvar aumenta. O crescimento e o desenvolvimento não são retardados, mas a fadiga e a dispneia aos esforços são comuns. Há baqueteamento digital variável dependendo da idade e da gravidade da cianose. Historicamente, crianças maiores com TF com frequência assumem a posição de cócoras para aumentar a resistência vascular sistêmica. Essa redução do *shunt* direita-esquerda, forçando o sangue para o circuito pulmonar, ajudaria a evitar as crises cianóticas. Raramente, essa manobra é observada, uma vez que o diagnóstico hoje é feito na primeira infância.

As crises hipoxêmicas, também chamadas de crises cianóticas, são uma das marcas da TF grave. Elas se caracterizam por (1) início súbito de cianose ou aprofundamento de cianose; (2) dispneia; (3) alterações de consciência, desde irritabilidade até síncope; e (4) diminuição ou desaparecimento de sopro sistólico (uma vez que a via de saída de VD se torna completamente obstruída). Estes episódios começam mais comumente entre 4-6 meses. As crises cianóticas são tratadas pela administração de oxigênio e colocação do paciente na posição com os joelhos flexionados sobre o tórax (para aumentar a resistência vascular sistêmica). Morfina intravenosa deve ser administrada com cuidado. O propranolol produz β-bloqueio e pode reduzir a obstrução na via de saída de VD. Acidose, quando presente, deve ser corrigida com bicarbonato de sódio intravenoso. A profilaxia oral crônica de crises cianóticas com propranolol pode ser útil

para retardar a cirurgia, mas o início dessas crises geralmente indica a intervenção cirúrgica.

Ao exame, é possível palpar uma impulsão de VD. B_2 é, predominantemente, aórtica e única. Um sopro sistólico ejetivo, áspero, de grau II-IV/VI, está presente na borda esternal esquerda, no terceiro espaço intercostal, e se irradia para o dorso.

B. Achados laboratoriais

A hemoglobina, o hematócrito e a contagem de hemácias em geral estão elevadas em bebês ou crianças secundariamente à dessaturação arterial crônica.

C. Exames de imagem

As radiografias de tórax mostram um coração de tamanho normal. O VD é hipertrofiado, frequentemente visto como uma elevação do ápice do coração (coração em bota). O tronco da artéria pulmonar em geral é côncavo, e, se houver um arco aórtico à direita, o botão aórtico estará à direita da traqueia. As marcas vasculares pulmonares estão diminuídas.

D. Eletrocardiograma

O eixo do QRS é desviado para a direita, variando de +90° a +180°. As ondas P geralmente são normais. Há HVD, mas padrões de sobrecarga pressórica de VD são raros.

E. Ecocardiograma

A imagem bidimensional é diagnóstica, revelando espessamento da parede de VD, acavalamento da aorta e uma grande CIV subaórtica. A obstrução ao nível do infundíbulo e da valva pulmonar pode ser identificada, e o tamanho das artérias pulmonares proximais pode ser medido. A anatomia das artérias coronárias deve ser visualizada, uma vez que os ramos anormais que atravessam o trato de saída do VD correm o risco de transecção durante a ampliação cirúrgica.

F. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo cardíaco revela um *shunt* direita-esquerda no nível ventricular na maioria dos casos. Uma dessaturação arterial de grau variável está presente. A pressão do VD encontra-se em níveis sistêmicos e o traçado da pressão do VD é idêntico ao do VE se a CIV for grande. A pressão da artéria pulmonar é, invariavelmente, baixa. Gradientes de pressão podem ser observados no nível da valva pulmonar, do infundíbulo ou ambos. A angiografia do VD revela obstrução da via de saída do VD e um *shunt* direita-esquerda no nível ventricular. A principal indicação para cateterismo cardíaco é estabelecer a anatomia da artéria coronária e da artéria pulmonar distal.

Tratamento

A. Paliativo

Alguns centros advogam, atualmente, o reparo completo da TF no período neonatal, independentemente do tamanho do paciente. Muitos centros preferem o tratamento paliativo para bebês pequenos, nos quais a correção completa é considerada de maior risco. A paliação clínica com agentes β-bloqueadores orais pode retardar a cirurgia por limitar o risco de crises cianóticas recorrentes. Alguns pacientes podem ser paliados por dilatação por balão ou mesmo pela colocação de *stent* na via de saída do VD durante a primeira infância.

Os recém-nascidos com pouco fluxo sanguíneo pulmonar anterógrado devido à obstrução grave da via de saída do VD podem ser canal-dependentes. Nestes pacientes, a paliação cirúrgica mais comum é a inserção de um *shunt* de GoreTex a partir da artéria subclávia para a artéria pulmonar ipsilateral (*shunt* de Blalock-Taussig modificado) para substituir o canal arterial (que é ligado e seccionado). Isso garante uma fonte de fluxo sanguíneo pulmonar independente do grau de obstrução infundibular ou valvar e, alguns acreditam, permite o crescimento das artérias pulmonares do paciente (que em geral são pequenas) antes da correção cirúrgica completa.

B. Correção total

A cirurgia de tórax aberto para correção total da TF é realizada em idades que variam desde o nascimento até os 2 anos, dependendo da anatomia do paciente e da experiência do centro cirúrgico. A tendência cirúrgica atual é em direção a um reparo precoce de bebês sintomáticos. A principal característica anatômica limitante da correção total é o tamanho das artérias pulmonares. Durante a cirurgia, a CIV é fechada e a obstrução da via de saída de VD é ressecada. A mortalidade cirúrgica é baixa.

Curso clínico e prognóstico

Bebês com TF grave em geral são profundamente cianóticos ao nascer. Estas crianças necessitam de cirurgia precoce, quer seja um *shunt* de Blalock-Taussig ou correção total. Todas as crianças com TF necessitarão, em algum momento, de cirurgia. O reparo completo antes dos 2 anos de idade produz bons resultados, e os pacientes apresentam boa expectativa de vida na idade adulta. Dependendo da extensão do reparo necessária, os pacientes com frequência necessitam de cirurgia adicional 10-15 anos após o reparo inicial para substituição da valva pulmonar. Valvas pulmonares de inserção percutânea estão sendo investigadas e podem ajudar alguns pacientes a evitar cirurgia adicional no futuro. Pacientes com TF correm o risco de morte súbita devido a arritmias ventriculares. Uma valva pulmonar competente sem dilatação VD parece diminuir a ocorrência de arritmias e melhorar a tolerância ao exercício.

Harrild DM et al: Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: Impact on survival and ventricular tachycardia. Circulation 2009;119:445–451 [PMID: 19139389].

Lurz P et al: Percutaneous pulmonary valve implantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2009;112–117 [PMID: 19349024].

ATRESIA PULMONAR COM COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os sintomas dependem do grau de fluxo sanguíneo pulmonar.
- Fluxo sanguíneo pulmonar via PCA e/ou colaterais aortopulmonares.

Esta condição, atresia completa da valva pulmonar em associação à CIV, é, essencialmente, uma forma extrema de TF. Como não há fluxo anterógrado do VD para a artéria pulmonar, o fluxo sanguíneo pulmonar deve ser derivado do canal arterial ou de múltiplas colaterais arteriais aortopulmonares (MAPCAs). O sintomas dependem da quantidade de fluxo sanguíneo pulmonar. Se o fluxo for significativo, os pacientes podem permanecer estáveis. Se o fluxo pulmonar for inadequado, ocorre hipoxemia grave e é necessária a paliação imediata. Recém-nascidos são estabilizados com prostaglandina E1 (PGE1) intravenosa para manter o canal arterial pérvio enquanto são preparados para cirurgia. Raramente, se o canal não contribuir significativamente para o fluxo pulmonar (p. ex., apenas as MAPCAs são suficientes), a PGE1 pode ser interrompida. Quando o paciente é estabilizado, é realizado um *shunt* paliativo aortopulmonar ou correção total. Na maioria dos centros, é realizado um *shunt* paliativo no recém-nascido para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar, e a correção cirúrgica é planejada para alguns meses mais tarde.

A ecocardiografia geralmente é diagnóstica. Em geral, o cateterismo cardíaco e a angiocardiografia são necessários para confirmar a fonte de fluxo pulmonar. A RM cardíaca também pode ser uma modalidade útil para esse diagnóstico. Com pequenas artérias pulmonares nativas e fluxo sanguíneo inadequado, é criado um *shunt* aortopulmonar, quer pelo redirecionamento de fluxo dos vasos do próprio paciente ou pela criação de um *shunt* artificial. Quando as artérias pulmonares são grandes o suficiente, a relocação das MAPCAs da aorta ao tronco pulmonar (unifocalização) é realizada para completar o reparo.

A doença vascular pulmonar é comum na atresia pulmonar com CIV, devido a anormalidades intrínsecas da vasculatura pulmonar e a quantidades anormais de fluxo pulmonar. Mesmo pacientes que foram submetidos à correção cirúrgica no período neonatal estão em risco. A doença vascular pulmonar é uma causa comum de morte a partir da terceira década de vida.

Ishibashi N et al: Clinical results of staged repair with complete unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:202–208 [PMID: 17512210].

ATRESIA PULMONAR COM SEPTO VENTRICULAR INTACTO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão completamente diferente da atresia pulmonar com CIV.
- Cianose ao nascer.
- O fluxo sanguíneo pulmonar é sempre canal-dependente, raramente com artérias colaterais aortopulmonares presentes.
- Artérias coronárias VD-dependentes às vezes estão presentes.

Considerações gerais

Embora a atresia pulmonar com septo ventricular intacto (AP/SI) tenha uma denominação parecida com a atresia pulmonar com CIV, ela é uma miocardiopatia completamente diferente. Como o nome sugere, a valva pulmonar é atrésica. O anel pulmonar costuma ter um pequeno diafragma que consiste nas cúspides valvares fusionadas. O septo ventricular é intacto. O tronco da artéria pulmonar geralmente está presente e está próximo da valva atrésica, mas é algo hipoplásico. Embora o VD tenha sempre um volume reduzido, o grau de redução é variável. O tamanho do VD é crítico para o sucesso do reparo cirúrgico. Em algumas crianças com AP/SI, o VD é adequado para um reparo biventricular final. Um VD normal tem três componentes (via de entrada, porção trabecular, ou corpo, e via de saída). A ausência de qualquer um dos componentes torna improvável uma função adequada do VD e é necessária uma abordagem paliativa do tipo ventrículo único. Mesmo com os três componentes, alguns VDs são inadequados.

Após o nascimento, o fluxo pulmonar é fornecido pelo canal arterial. As MAPCAs em geral *não* estão presentes nessa doença, ao contrário da atresia pulmonar com CIV. Uma infusão contínua de PGE1 deve ser iniciada logo que possível após o nascimento para manter o canal arterial pérvio.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os recém-nascidos em geral são cianóticos e a cianose se agrava ainda mais com o fechamento do canal arterial. Um sopro sistólico sibilante resultante do PCA associado pode ser auscultado na área pulmonar. Um sopro holossistólico geralmente é auscultado na borda esternal inferior esquerda, uma vez que muitas crianças desenvolvem insuficiência tricúspide se o VD tem um bom tamanho e o débito daquele ventrículo passa totalmente apenas pela valva tricúspide.

B. Exames de imagem

O tamanho do coração varia de pequeno a acentuadamente aumentado, dependendo do grau de insuficiência tricúspide. Na

insuficiência tricúspide grave, o aumento atrial direito pode ser maciço e a silhueta cardíaca pode ocupar toda a área do tórax à radiografia.

C. Eletrocardiograma

O ECG revela um eixo com desvio à esquerda para a idade (45-90 graus) no plano frontal. As forças ventriculares esquerdas dominam o ECG, e há uma pobreza de forças de VD, particularmente no VD hipoplásico. Os achados de aumento atrial direito em geral são marcantes.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma mostra atresia da valva pulmonar com graus variáveis de formação da cavidade da VD e hipoplasia do anel tricúspide. A patência de uma comunicação intra-atrial é verificada pelo ecocardiograma. Um FOP ou uma CIA é essencial para descompressão do lado direito do coração.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

A pressão do VD frequentemente é suprassistêmica. O angiograma do VD revela que não há enchimento da artéria pulmonar. Ele também mostra o tamanho da câmara do VD, hipoplasia relativa dos três componentes do VD e a presença ou ausência de regurgitação tricúspide. Algumas crianças com atresia pulmonar e um septo ventricular intacto têm sinusoides entre o VD e as artérias coronárias. A presença de sinusoides indica que a circulação coronária pode depender de uma elevada pressão ventricular direita. Qualquer tentativa de descomprimir o VD em pacientes com circulação coronária dependente do VD causa infarto do miocárdio e morte devido à súbita diminuição na perfusão coronária.

Tratamento e prognóstico

Assim como em todas as lesões canal-dependentes, a PGE1 é usada para estabilizar o paciente e manter a patência do canal até que a cirurgia possa ser realizada. A cirurgia em geral é feita na primeira semana de vida. O fluxo irrestrito através da CIA é uma necessidade, uma vez que o único fluxo de saída do átrio direito é através do defeito atrial para o átrio esquerdo.

Pode ser necessária uma septostomia atrial por balão de Rashkind para abrir uma comunicação no septo atrial. Se o VD for tripartido e for planejada uma eventual correção biventricular, a valva pulmonar poderá ser perfurada e dilatada durante o cateterismo cardíaco no recém-nascido para permitir o fluxo anterógrado de VD para a artéria pulmonar e, assim, estimular o crescimento da cavidade do VD. Se o VD for inadequado, se houver sinusoides significativos, se houver uma circulação coronariana dependente do VD ou se a valva pulmonar não puder ser aberta com sucesso durante o cateterismo cardíaco, será realizado um *shunt* de Blalock-Taussig para estabelecer o fluxo pulmonar. Mais adiante na infância, poderá ser criada uma comunicação entre o VD e a artéria pulmonar para estimular o crescimento da cavidade do VD. Se a dimensão ou a função do VD for inadequada para um reparo biventricular, uma abordagem similar a que é feita nos corações univentriculares atenderá melhor a essas crianças (ver a seção sobre Síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo). Crianças com sinusoides significativos ou anormalidades da artéria coronária são consideradas para transplante cardíaco se estiverem em risco de insuficiência coronária e morte súbita.

O prognóstico nessa condição é reservado. Em última análise, os planos de correção biventricular, procedimento de Fontan ou transplante cardíaco dependem da anatomia do paciente.

Alwi M: Management algorithm in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Catheter Cardiovasc Interv 2006 May; 67(5):679–686 [Review] [PMID: 16572430].

ATRESIA TRICÚSPIDE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cianose acentuada presente desde o nascimento.
- ECG com desvio do eixo para a esquerda, aumento do átrio direito e HVE

Considerações gerais

Na atresia tricúspide, há uma atresia completa da valva tricúspide sem comunicação direta entre o átrio direito e o VD. Há dois tipos de atresia tricúspide de acordo com a relação entre as grandes artérias (normalmente relacionadas ou transpostas). Todo o retorno venoso sistêmico deve fluir através do septo atrial (seja uma CIA ou um FOP) para chegar ao átrio esquerdo. Assim, o átrio esquerdo recebe tanto o retorno venoso sistêmico quanto o pulmonar. Uma mistura completa ocorre no átrio esquerdo, resultando em graus variáveis de dessaturação arterial.

Como não há fluxo para o VD, o desenvolvimento de VD depende da presença de um *shunt* ventricular esquerda-direita. A hipoplasia grave de VD ocorre quando não há CIV ou quando a CIV é muito pequena.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em geral, os sintomas se desenvolvem na primeira infância, com a cianose presente ao nascer na maioria dos bebês. O crescimento e o desenvolvimento são comprometidos, e o bebê geralmente apresenta exaustão durante a alimentação, taquipneia e dispneia. Pacientes com fluxo pulmonar aumentado podem desenvolver IC com cianose menos proeminente. Um sopro de CIV costuma estar presente e é mais bem auscultado na borda esternal inferior esquerda. O baqueteamento digital está presente em crianças maiores com cianose de longa duração.

B. Exames de imagem

O coração é discreta a acentuadamente aumentado. O tronco da artéria pulmonar em geral é pequeno ou ausente. O tamanho do átrio direito é moderado ou maciçamente aumentado, dependendo da comunicação no nível atrial. A vasculatura pulmonar em geral está diminuída, mas pode estar aumentada se o fluxo pulmonar não for restrito pela CIV ou pela estenose pulmonar.

C. Eletrocardiograma

O ECG mostra desvio acentuado do eixo para a esquerda. As ondas P são altas e apiculadas, indicativo de hipertrofia do átrio direito. A HVE ou a dominância de VE são encontradas em quase todos os casos. A representação do VD no ECG geralmente é reduzida ou ausente.

D. Ecocardiograma

As imagens bidimensionais são diagnósticas e mostram ausência da valva tricúspide, a relação entre as grandes artérias, a anatomia da CIV, o *shunt* no nível atrial e o tamanho das artérias pulmonares. O Doppler a cores pode ajudar a identificar níveis de restrição ao fluxo pulmonar, quer seja através da CIV ou na via de saída do VD.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo revela um *shunt* direita-esquerda no nível atrial. Devido à mistura de fluxos no átrio esquerdo, as saturações de oxigênio no VE, no VD, na artéria pulmonar e na aorta são idênticas às do átrio esquerdo. A pressão atrial direita está aumentada quando a CIA é restritiva. As pressões de VE e sistêmica são normais. Não é possível progredir o cateter através da valva tricúspide do átrio direito para o VD. Se houver FOP ou CIA restritivos será realizada uma septostomia atrial por cateter-balão.

Tratamento e prognóstico

Em bebês com fluxo pulmonar irrestrito, a terapia convencional anticongestiva com diuréticos e redução da pós-carga deve ser administrada até que o crescimento do paciente leve a uma redução do fluxo através da CIV. As vezes, é necessária uma bandagem da artéria pulmonar para proteger o leito pulmonar do fluxo excessivo.

A paliação por estágios da atresia tricúspide é a abordagem cirúrgica comum. Em bebês com fluxo pulmonar diminuído, PGE1 é administrada até que possa ser criado um *shunt* aortopulmonar (*shunt* BT). O procedimento de Glenn (anastomose da veia cava superior com a artéria pulmonar) é feito com a retirada do *shunt* aortopulmonar aos 4-6 meses, quando as saturações começam a cair, e a conclusão do procedimento de Fontan (redirecionamento da veia cava inferior e superior para a artéria pulmonar) é realizado quando a criança atinge um peso em torno de 15 kg.

O prognóstico de pacientes com atresia tricúspide depende da obtenção de um fluxo pulmonar que permita a oxigenação tecidual adequada sem produzir IC. O prognóstico a longo prazo para crianças tratadas pelo procedimento de Fontan é desconhecido, embora os pacientes atualmente estejam vivendo até a terceira ou quarta década. A curto prazo, os melhores resultados do procedimento de Fontan ocorrem em crianças com baixas pressões na artéria pulmonar antes da cirurgia.

Wald RM et al: Outcome after prenatal diagnosis of tricuspid atresia: A multicenter experience. Am Heart J 2007;153:772–778 [PMID: 17452152].

SÍNDROME DO CORAÇÃO ESQUERDO HIPOPLÁSICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cianose leve ao nascer.
- Achados auscultatórios mínimos.
- Rápida instalação de choque ao fechamento do canal arterial.

Considerações gerais

A síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SCEH) inclui várias condições nas quais as lesões obstrutivas do coração esquerdo são associadas à hipoplasia do VE. A síndrome ocorre em 1,4-3,8% dos bebês com miocardiopatia congênita.

A estenose ou atresia das valvas mitral e aórtica é a regra. Em recém-nascidos, a sobrevida depende de canal arterial, pois o fluxo anterógrado para a circulação sistêmica é inadequado ou inexistente. O PCA fornece a única fonte de fluxo para a aorta e as artérias coronárias. Crianças com SCEH em geral são estáveis ao nascer, mas pioram rapidamente à medida que o canal se fecha na primeira semana de vida. Quando não tratadas, a média de idade em que ocorre o óbito é a primeira semana de vida. Raramente, o canal permanece patente, e os bebês podem sobreviver por semanas a meses sem terapia com PGE1.

Com frequência, o diagnóstico é feito antes do parto pela ecocardiografia fetal. O diagnóstico pré-parto ajuda o aconselhamento aos pais e o planejamento do parto em um centro com experiência no tratamento de SCEH.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os recém-nascidos com SCEH parecem estáveis ao nascer porque o canal arterial está pérvio. Eles pioram rapidamente à medida que o canal se fecha, com choque e acidose secundários à perfusão sistêmica inadequada. A saturação de oxigênio pode aumentar por um período de tempo quando o canal se fecha devido a aumento de fluxo para os pulmões.

B. Exames de imagem

A radiografia de tórax no primeiro dia de vida pode ser relativamente normal, exceto por uma silhueta cardíaca pequena.

Posteriormente, a radiografia de tórax mostrará aumento cardíaco com congestão venosa pulmonar se o PCA tiver começado a se fechar ou se o bebê tiver sido colocado em oxigênio suplementar, aumentando o fluxo sanguíneo pulmonar.

C. Eletrocardiograma

O ECG mostra desvio do eixo para a direita, aumento do átrio direito e HVD com uma relativa pobreza de forças de VE. A pequena onda Q na derivação V_6 pode estar ausente e um padrão qR pode ser visto com frequência na derivação V_1.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma é diagnóstico. Uma aorta hipoplásica e um VE com valvas mitral e aórtica atrésicas ou gravemente estenóticas define o diagnóstico. A circulação sistêmica é dependente do PCA. O Doppler a cores mostra fluxo retrógrado na aorta ascendente, uma vez que as artérias coronárias devem ser supridas através do canal e então para a pequena aorta nativa.

Tratamento e prognóstico

O início do tratamento com PGE1 é essencial e salvador, já que a circulação sistêmica depende de um canal arterial patente. O manejo tardio depende do equilíbrio do fluxo sanguíneo pulmonar e sistêmico, ambos dependentes do VD. Com poucos dias de idade, a resistência pulmonar cai, favorecendo a hipercirculação pulmonar e a subperfusão sistêmica. A terapia então é dirigida a aumentar o fluxo sanguíneo sistêmico. A despeito de hipoxia e cianose, o oxigênio suplementar é evitado, pois isso irá reduzir a resistência pulmonar e levar ao aumento no fluxo sanguíneo pulmonar. O nitrogênio é usado para diminuir o oxigênio inspirado para até 17%. Essa terapia deve ser monitorada cuidadosamente, mas o aumento da resistência arterial pulmonar melhora o fluxo sistêmico, melhorando a perfusão sistêmica. A redução da pós-carga sistêmica também irá aumentar a perfusão sistêmica. Em geral, a perfusão adequada pode ser obtida pela manutenção da saturação de O_2 sistêmico entre 65-80%, ou mais precisamente, um PO_2 de 40 mmHg.

Após o nascimento, deve ser feita uma escolha entre várias opções de tratamento. No procedimento de Norwood, uma artéria pulmonar relativamente normal é seccionada e conectada com a aorta ascendente pequena. Todo o arco aórtico deve ser reconstruído devido ao seu pequeno tamanho. Então, deve ser criado um *shunt* de Blalock-Taussig (da artéria subclávia para a artéria pulmonar) ou um *shunt* de Sano (do VD para a artéria pulmonar) para restaurar o fluxo sanguíneo pulmonar. As crianças que realizaram um procedimento de Norwood irão posteriormente precisar de uma anastomose de Glenn (veia cava superior para artéria pulmonar com retirada do *shunt* sistêmico-pulmonar) e então um Fontan (veia cava inferior para artéria pulmonar, completando a derivação cavopulmonar total) na idade de 6 meses e 2-3 anos, respectivamente. Embora isso seja uma melhora significativa em relação à intervenção não cirúrgica, a SCEH permanece um dos maiores desafios na cardiologia pediátrica, uma vez que a sobrevida é de 70-90%, após o estágio I de Norwood, e 60-70%, em 5 anos.

O transplante cardíaco ortotópico também é uma opção de tratamento na SCEH. A sobrevida após o transplante é melhor do que após a cirurgia de Norwood, mas o óbito enquanto se aguarda o transplante aumenta a mortalidade global para o mesmo nível da cirurgia de Norwood, com uma sobrevida de 72% em 5 anos. O transplante cardíaco também é utilizado quando a paliação cirúrgica falha ou se o VD sistêmico entra em falência (frequentemente na adolescência ou no início da idade adulta).

Recentemente, alguns centros passaram a oferecer uma abordagem "híbrida" à SCEH como resultado de uma colaboração entre cirurgiões e hemodinamicistas intervencionistas. Nesse procedimento híbrido, o tórax é aberto cirurgicamente e os ramos da artéria pulmonar são bandados para limitar o fluxo pulmonar. Então, também com o tórax aberto, é colocado um *stent* no PCA pelo hemodinamicista para manter o débito sistêmico. O segundo estágio é considerado um "Glenn abrangente", no qual a bandagem da artéria pulmonar e o *stent* ductal são retirados e a veia cava superior é conectada cirurgicamente às artérias pulmonares. A reconstrução do arco aórtico é feita durante o segundo estágio, em contrapartida à operação de Norwood. A sobrevida após o primeiro estágio do procedimento híbrido é maior do que 90% nos centros mais experientes. O resultado do acompanhamento a longo prazo ainda não está disponível.

Alsoufi B: New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 2007;119:109–117 [PMID: 17200277].

Artrip JH et al: Birth weight and complexity are significant factors for the management of hypoplastic left heart syndrome. Ann Thorac Surg 2006;82:1252–1257; discussion 1258–1259 [PMID: 16996917].

TRANSPOSIÇÃO DAS GRANDES ARTÉRIAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Recém-nascido cianótico sem sofrimento respiratório.
- Mais comum no sexo masculino.

Considerações gerais

A transposição das grandes artérias (TGA) ou transposição de grandes vasos (TGV) é a segunda causa mais comum de cardiopatia congênita cianótica, sendo responsável por 5% de todos os casos de doença cardíaca congênita. A proporção de sexo masculino:feminino é de 3:1. O distúrbio é causado por uma anormalidade embriológica na septação espiral do tronco arterial, no qual a aorta se origina do VD e a artéria pulmonar de VE. Isso é chamado de "discordância ventrículo-arterial". Os pacientes podem ter uma CIV, ou o septo ventricular pode estar intacto. Se não for reparada, a transposição estará associada a uma elevada incidência de doença obstrutiva vascular pulmonar precoce. Como as circulações pulmonar e sistêmica estão em paralelo, a sobrevida é impossível sem a mistura entre os dois

circuitos. Especificamente, uma comunicação através do septo interatrial (FOP ou CIA) é extremamente importante. A maior parte da mistura ocorre no nível atrial (alguma mistura também pode ocorrer ao nível do canal arterial). Se a comunicação atrial for inadequada ao nascer, o paciente será gravemente cianótico.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitos recém-nascidos são grandes (até 4 kg) e profundamente cianóticos sem desconforto respiratório ou um sopro significativo. Bebês com uma CIV grande podem ser menos cianóticos e geralmente têm um sopro proeminente. Os achados ao exame cardiovascular dependem dos defeitos intracardíacos. A obstrução ao fluxo de saída de qualquer ventrículo é possível, e a coarctação deve ser excluída.

B. Exames de imagem

A radiografia de tórax na transposição geralmente não é diagnóstica. Às vezes, há um aspecto de "ovo em um cordão", porque a aorta é diretamente anterior à artéria pulmonar, dando a impressão de um mediastino estreito.

C. Eletrocardiograma

Como o ECG do recém-nascido normalmente tem uma predominância de VD, o ECG na transposição ajuda muito pouco, pois, com frequência, parecerá normal.

D. Ecocardiograma

A imagem bidimensional e a avaliação por Doppler demonstram bem a anatomia e a fisiologia. A aorta se origina do VD e a artéria pulmonar do VE. Defeitos associados, como CIV, obstrução da via de saída de VD ou VE ou coarctação devem ser avaliadas. O septo atrial deve ser cuidadosamente examinado, uma vez que qualquer restrição pode ser prejudicial enquanto a criança aguarda a correção cirúrgica. A anatomia das coronárias é variável e deve ser definida antes da cirurgia.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

Frequentemente é realizada uma septostomia atrial por balão na transposição completa se a comunicação interatrial é restritiva. Esse procedimento pode ser feito à beira do leito com orientação ecocardiográfica em muitos casos. A anatomia das coronárias pode ser delineada pela aortografia ascendente se não for bem visualizada pela ecocardiografia.

Tratamento

A cirurgia corretiva é recomendada precocemente. A cirurgia de troca ou inversão arterial (*switch** arterial) substituiu os procedimentos atriais realizados anteriormente (cirurgias de Mustard e Senning). A cirurgia é realizada entre 4-7 dias de idade. As artérias são transeccionadas acima do nível das valvas e reposicionadas, enquanto as coronárias são reimplantadas separadamente. Pequenas CIVs associadas podem ser deixadas para fechamento espontâneo, mas CIVs grandes são reparadas. A CIA também é fechada. O reparo cirúrgico precoce (< 14 dias de idade) é vital para os pacientes com TGA e um septo ventricular intacto, para evitar o potencial descondicionamento do VE à medida que ele bombeia o sangue para uma circulação pulmonar de baixa resistência. Se houver uma grande CIV não restritiva, a pressão do VE será mantida em níveis sistêmicos, o VE não se tornará descondicionado e a cirurgia corretiva poderá ser retardada por alguns meses. A cirurgia deve ser realizada aos 3-4 meses de idade naqueles com TGA e CIV devido ao alto risco de doença vascular pulmonar precoce associada a esse defeito.

A sobrevida após a cirurgia é maior do que 95% nos principais centros. A principal vantagem do procedimento de troca *arterial* em comparação ao procedimento de troca *atrial* (cirurgias de Mustard e Senning) é que o ventrículo sistêmico é o VE. Pacientes que foram submetidos a uma troca *atrial* têm o VD como ventrículo sistêmico, o que representa um risco significativo de insuficiência de VD e necessidade de transplante cardíaco.

Cohen MS,Wernovsky G: Is the arterial switch operation as good over the long term as we thought it would be? Cardiol Young 2006;16 (Suppl 3):117–124 [PMID: 17378050].

Warnes CA: Transposition of the great arteries. Circulation 2006; 114:2699–2709 [PMID: 17159076].

1. Transposição congenitamente corrigida das grandes artérias

A transposição congenitamente corrigida das grandes artérias (TccGA) é uma miocardiopatia congênita relativamente incomum. Os pacientes podem apresentar cianose, insuficiência cardíaca ou ser assintomáticos, dependendo das lesões associadas. Na TccGA ocorre discordância atrioventricular e ventrículo-arterial, de modo que o átrio direito se conecta a um ventrículo morfologicamente esquerdo, que bombeia fluxo para a artéria pulmonar. Alternativamente, o átrio esquerdo se esvazia por uma valva tricúspide para um ventrículo morfologicamente direito, que bombeia fluxo para a aorta. As lesões comuns associadas são a CIV e a estenose pulmonar. Uma valva tricúspide displásica esquerda quase sempre está presente. Na ausência de lesões associadas, pacientes com TccGA frequentemente não são diagnosticados até a idade adulta, quando apresentam insuficiência da valva AV esquerda ou arritmias.

Anteriormente, o reparo cirúrgico era direcionado ao fechamento da CIV e ao alívio da obstrução da via de saída pulmonar — uma técnica que mantinha o VD como o ventrículo sistêmico que bombeava fluxo para a aorta. Agora é reconhecido que esses pacientes têm uma duração da vida reduzida por insuficiência de VD; assim, outras técnicas cirúrgicas têm sido defendidas. O procedimento de dupla troca é uma técnica. Uma troca ao nível atrial (técnica de Mustard ou Senning) é realizada, na qual o sangue venoso sistêmico e pulmonar são reposicionados de forma que drenem no ventrículo contralateral (retorno venoso sistêmico drena no VD e o retorno venoso pulmonar drena no

* N. de R.T. Conhecida como cirurgia de jatera.

VE). O procedimento de troca arterial então restaura o VE morfológico à sua posição como ventrículo sistêmico.

Pacientes com TccGA têm uma incidência elevada de bloqueio cardíaco completo com um risco estimado de 1% ao ano e uma frequência global de 50%.

Bove EL et al: Anatomic correction of congenitally corrected transposition and its close cousins. Cardiol Young 2006;16 (Suppl 3):85–90 [PMID: 17378045].

2. Dupla via de saída do ventrículo direito

Nesta rara malformação, ambas as grandes artérias se originam do VD. Há sempre uma CIV que permite a saída do sangue do VE. Os sintomas de apresentação dependem da relação da CIV com as valvas semilunares. A CIV pode estar em posições variáveis, e as grandes artérias podem estar normalmente relacionadas ou em posição de transposição. Na ausência de uma obstrução ao fluxo, há um grande *shunt* esquerda-direita, e o quadro clínico lembra o de uma grande CIV. Pode haver estenose pulmonar, particularmente se a CIV for distante da artéria pulmonar (não relacionada). Essa fisiologia é similar à TF. Alternativamente, se a CIV estiver relacionada à artéria pulmonar, o fluxo aórtico pode estar obstruído (chamado de malformação de Taussig-Bing). A correção primária precoce é a meta. O fluxo do VE é dirigido à aorta através da CIV (fechando o defeito), e é colocado um ducto de VD para artéria pulmonar a fim de manter um fluxo desobstruído pela circulação pulmonar. Se a aorta estiver distante da CIV, pode ser necessária uma troca arterial. O ecocardiograma geralmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico e determinar a orientação dos grandes vasos e sua relação com a CIV.

Mahle WT et al:Anatomy, echocardiography, and surgical approachto double outlet right ventricle. Cardiol Young 2008;18 (Suppl 3):39–51 [PMID: 19094378].

DRENAGEM VENOSA ANÔMALA PULMONAR TOTAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Conexão anormal das veias pulmonares *levando à* cianose.
- Ocorre com ou sem um sopro e pode ter uma P_2 acentuada.
- Aumento do átrio direito e HVD.

Considerações gerais

Esta malformação é responsável por 2% de todas as miocardiopatias congênitas. Em vez de as veias pulmonares drenarem no átrio esquerdo, elas se esvaziam em uma confluência que, em geral, está localizada posteriormente ao átrio esquerdo. A confluência não está conectada ao átrio esquerdo, e o sangue venoso pulmonar drena para o sistema venoso sistêmico. Portanto, há uma mistura completa do sangue venoso sistêmico e pulmonar ao nível do átrio direito. A apresentação de um paciente com drenagem venosa anômala pulmonar total (DVAPT) depende da via de drenagem para a circulação sistêmica e se essa via de drenagem apresenta ou não obstrução.

A malformação é classificada como intra, supra ou infracardíaca. A DVAPT intracardíaca ocorre quando a confluência venosa pulmonar drena diretamente no coração, em geral através do seio coronário, para dentro do átrio direito (raramente, pode haver drenagem direta no átrio direito). A drenagem supracardíaca (ou supradiafragmática) é definida como uma confluência que drena na veia cava superior, veia inominada ou veia cava superior esquerda persistente. Na drenagem infracardíaca (ou infradiafragmática), a confluência drena abaixo do diafragma, em geral no sistema venoso porta, que se esvazia na veia cava inferior. A drenagem venosa pulmonar infracardíaca muito frequentemente apresenta obstrução. Essa obstrução à drenagem venosa pulmonar torna essa lesão uma emergência cirúrgica potencial. As veias supracardíacas também podem estar obstruídas, embora não seja comum. Raramente, a confluência venosa pulmonar drena em mais de um lugar, o que é chamado de DVAPT mista.

Como toda a drenagem venosa da circulação sistêmica retorna ao átrio direito, um *shunt* direita-esquerda deve estar presente ao nível atrial, quer seja sob a forma de CIA ou FOP. Às vezes, o septo atrial é restritivo, e a septostomia por balão é necessária ao nascer para permitir o enchimento do coração esquerdo.

Achados clínicos

A. Drenagem venosa pulmonar não obstruída

Pacientes com uma DVAPT não obstruída e uma grande comunicação atrial tendem a ter um elevado fluxo sanguíneo pulmonar e, tipicamente, se apresentam com cardiomegalia e IC, em vez de cianose. A saturação de oxigênio entre 85 e 95 é comum. A maioria dos pacientes neste grupo têm elevação leve a moderada da pressão da artéria pulmonar devido ao fluxo pulmonar aumentado. Na maioria dos casos, a pressão da artéria pulmonar não atinge níveis sistêmicos.

1. Sinais e sintomas — Os pacientes podem ter cianose leve no período neonatal e na primeira infância. Daí em diante, eles evoluem relativamente bem, exceto por infecções respiratórias frequentes. Eles são pequenos e magros, lembrando pacientes com outros grandes *shunts* esquerda-direita. O exame evidencia leito ungueal e membranas mucosas escurecidas, mas a cianose evidente e o baqueteamento digital comumente estão ausentes. Os pulsos arteriais são normais. Um impulso de VD é palpável, e P_2 está aumentado. Um sopro sistólico e diastólico pode ser auscultado, resultante de aumento do fluxo pelas valvas mitral e tricúspide.

2. Exames de Imagem — A radiografia de tórax revela cardiomegalia envolvendo o coração direito e a artéria pulmonar. A vasculatura pulmonar está aumentada. O contorno cardíaco

característico, chamado de "boneco de neve" ou "figura em 8", é visto com frequência quando as veias anômalas drenam por meio de uma veia cava superior esquerda persistente para a veia inominada e depois para a veia cava superior, mas isso não é aparente até cerca de 3 meses de idade, quando as veias inominada e vertical tornam-se dilatadas.

3. Eletrocardiograma — O ECG mostra desvio do eixo para a direita e graus variáveis de aumento do átrio direito e hipertrofia ventricular direita. Um padrão qR é visto com frequência sobre as derivações precordiais direitas.

4. Ecocardiografia — A demonstração pela ecocardiografia de uma câmara posterior delimitada posterior ao átrio esquerdo é fortemente sugestiva do diagnóstico. A disponibilidade de ecocardiograma bidimensional com Doppler a cores tem aumentado a acurácia diagnóstica, de modo que o cateterismo cardíaco diagnóstico raramente é necessário.

B. Com drenagem venosa pulmonar obstruída

Este grupo inclui essencialmente todos os pacientes com DVAPT infracardíaca e alguns pacientes nos quais a drenagem venosa é para veia sistêmica acima do diafragma. O retorno venoso pulmonar geralmente é obstruído ao nível da veia ascendente ou descendente que conecta a confluência às veias sistêmicas para as quais está drenando.

1. Sinais e sintomas — Os bebês geralmente apresentam cianose grave e sofrimento respiratório logo após o nascimento e necessitam de cirurgia corretiva precoce. O exame cardíaco mostra um impulso de VD acentuado. A B_2 é marcadamente hiperfonética e única. Embora com frequência não haja sopros, às vezes é auscultado um sopro sistólico sobre a área pulmonar, com irradiação para os campos pulmonares. Os sopros diastólicos são raros.

2. Exames de imagem — O coração em geral é pequeno, e a congestão venosa pulmonar é grave com broncogramas aéreos associados. O aspecto radiológico pode levar a um diagnóstico errôneo de doença pulmonar grave. Em casos menos graves, o tamanho do coração pode ser normal ou discretamente aumentado com leve congestão venosa pulmonar.

3. Eletrocardiograma — O ECG mostra desvio do eixo para a direita, aumento do átrio direito e HVD.

4. Ecocardiograma — O ecocardiograma mostra um átrio esquerdo pequeno e VE, um coração direito dilatado com elevada pressão de VD. Na DVAPT infracardíaca, o aspecto de um vaso paralelo e anterior à aorta descendente e à esquerda da veia cava inferior pode representar a veia drenando a confluência caudalmente, em direção do diafragma. O ecocardiograma com Doppler a cores pode revelar turbulência, comumente próximo à confluência ou no fígado, no local onde há obstrução do fluxo.

5. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia — Se o ecocardiograma não confirmar a anatomia, o cateterismo cardíaco e a angiografia demonstram o local de entrada das veias anômalas. O cateterismo também pode ajudar no cálculo da proporção de fluxo sanguíneo pulmonar:sistêmico e o grau de hipertensão pulmonar e resistência vascular pulmonar.

Tratamento

A cirurgia sempre é necessária na DVAPT. Se o retorno venoso pulmonar estiver obstruído, a cirurgia deverá ser realizada imediatamente. Se não houver obstrução, a cirurgia pode ser retardada por semanas a meses. O momento da cirurgia é determinado pelo ganho de peso da criança e pelo risco de infecção pulmonar. Se a cirurgia imediata não for necessária e o septo atrial for restritivo, pode ser realizada uma septostomia atrial por balão em recém-nascidos.

Curso clínico e prognóstico

A maioria das crianças com DVAPT evolui bem após a cirurgia. Contudo, alguns sobreviventes da cirurgia desenvolvem estenose tardia das veias pulmonares. A estenose da veia pulmonar é uma condição intratável, difícil de resolver com cateterismo intervencionista ou cirurgia, e tem prognóstico reservado. Evitando a sutura direta dos óstios venosos pulmonares, a chance de recorrência da estenose no local da anastomose é reduzida. Infelizmente, qualquer manipulação das veias pulmonares aumenta o risco de estenose.

Geva T, Van Praagh S: Anomalies of the pulmonary veins. In Allen HD et al (editors): *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 6th ed.Williams and Wilkins, 2001.

TRUNCUS ARTERIOSUS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- IC precoce com ou sem cianose.
- Estalido de ejeção sistólico.

Considerações gerais

O tronco arterial, ou *truncus arteriosus*, é responsável por menos de 1% das malformações cardíacas congênitas. Uma única grande artéria sai do coração, dando origem às circulações sistêmica, pulmonar e coronariana. O tronco se desenvolve embriologicamente como resultado de falha da divisão do tronco arterial comum em aorta e artéria pulmonar. Uma CIV está sempre presente. O número de folhetos da valva truncal varia de 2-6, e a valva pode ser insuficiente ou estenótica.

O *truncus arteriosus* é dividido em subtipos de acordo com a anatomia da circulação pulmonar. Um tronco pulmonar único pode se originar da base do tronco e dá origem aos ramos da artéria pulmonar (tipo 1). Alternativamente, as artérias pulmonares podem se originar separadamente do tronco comum, seja com proximidade uma com a outra (tipo 2) a amplamente separadas (tipo 3).

Em pacientes com *truncus arteriosus*, o sangue de ambos ventrículos deixa o coração por meio de uma única saída. Assim, a saturação de oxigênio na artéria pulmonar é igual à das artérias sistêmicas. O grau de saturação de oxigênio arterial sistêmico

depende da proporção de fluxo sanguíneo pulmonar:sistêmico. Se a resistência vascular pulmonar for normal, o fluxo sanguíneo pulmonar será maior do que o sistêmico e a saturação será relativamente alta. Se a resistência vascular pulmonar for elevada devido à doença obstrutiva vascular pulmonar ou a artérias pulmonares pequenas, o fluxo sanguíneo pulmonar será reduzido e a saturação de oxigênio será baixa. As pressões sistólicas são sistêmicas em ambos os ventrículos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O alto fluxo pulmonar caracteriza a maior parte dos pacientes com *truncus arteriosus*. Esses pacientes geralmente são acianóticos e se apresentam com IC. O exame físico revela um precórdio hiperativo. Um frêmito sistólico é comum na borda esternal inferior esquerda. Um estalido de ejeção sistólico alto, protossistólico, é ouvido comumente. B_2 é única e hiperfonética. Um sopro holossistólico alto é audível na borda esternal inferior esquerda. Um sopro diastólico de fluxo pode ser auscultado com frequência no ápice devido ao aumento do retorno venoso pulmonar através da valva mitral. Além disto, um sopro diastólico de insuficiência truncal pode estar presente.

Pacientes com fluxo pulmonar diminuído apresentam cianose precocemente. As manifestações mais comuns são retardo no crescimento, fadiga aos pequenos esforços e IC. O coração não é hiperativo. B_1 e B_2 são únicas e hiperfonéticas. Um sopro sistólico é auscultado na borda esternal inferior esquerda. Não se ausculta um sopro de fluxo mitral, uma vez que o retorno venoso pulmonar está diminuído. Comumente é auscultado um estalido de ejeção sistólica alto.

B. Exames de imagem

Os achados radiográficos comuns são um coração em forma de bota, ausência do tronco da artéria pulmonar e uma grande aorta que tem um arco à direita em 30% dos casos. As marcas da vasculatura pulmonar variam com o grau de fluxo sanguíneo pulmonar.

C. Eletrocardiograma

Em geral, o eixo é normal. Comumente, está presente uma HVD ou hipertrofia biventricular.

D. Ecocardiograma

As imagens em geral mostram o cavalgamento de uma única grande artéria (similar à TF, mas não há uma segunda grande artéria se originando diretamente do coração). A origem das artérias pulmonares e o grau de anormalidade da valva truncal podem ser definidos. O Doppler a cores pode ajudar na descrição do fluxo pulmonar e da função da valva truncal; ambas críticas para definição do manejo.

E. Angiocardiograma

O cateterismo cardíaco não é realizado de rotina, mas pode ser útil em crianças maiores nas quais é necessário descartar doença vascular pulmonar. O angiograma isolado mais importante seria a partir da raiz truncal, uma vez que seria possível identificar a origem das artérias pulmonares e a quantidade de insuficiência truncal com uma única injeção.

Tratamento

As medidas anticongestivas são necessárias para pacientes com alto fluxo sanguíneo pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. A cirurgia sempre é necessária nessa condição. Devido à IC, a cirurgia geralmente é realizada no período neonatal. A CIV é fechada para permitir a ejeção do fluxo do VE através da valva truncal. A artéria (tipo 1) ou artérias (tipo 2) pulmonares são separadas do *truncus* em bloco, e um ducto valvulado é criado do VD para a circulação pulmonar.

Curso clínico e prognóstico

Crianças com um bom resultado cirúrgico evoluem bem. Do mesmo modo que os pacientes com TF, quase sempre o crescimento da criança leva a um adelgamento relativo do canal de VD-artéria pulmonar colocado na primeira infância e é necessária revisão do canal mais tarde na infância. O risco de doença vascular pulmonar obstrutiva precoce é alto em pacientes não operados, e uma decisão de retardar a cirurgia de correção total além de 4-6 meses não é uma boa opção mesmo em pacientes estáveis.

Kalavrouziotis G et al: Truncus arteriosus communis: Early and midterm results of early primary repair. Ann Thorac Surg 2006;82:2200–2206 [PMID: 17126135].

Restivo A et al: Cardiac outflow tract: a review of some embryogenetic aspects of the conotruncal region of the heart. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2006;288:936–943 [PMID: 16892424].

DOENÇA CARDÍACA ADQUIRIDA

FEBRE REUMÁTICA

A febre reumática permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento que sofrem com a pobreza, a superpopulação e o acesso deficiente a cuidados de saúde. Mesmo em países desenvolvidos, a febre reumática não foi totalmente erradicada. A incidência global nos EUA é menor do que 1 por 100.000 habitantes. Tem havido ressurgências regionais, como em Utah, nos anos 1980, com uma incidência de quase 12 por 100.000 crianças entre as idade de 3 e 17 anos.

A infecção do trato respiratório superior por estreptococos β-hemolíticos do grupo A é o gatilho essencial em indivíduos predispostos. Apenas certos serotipos do *Streptococcus* do grupo A causam febre reumática. As tentativas mais recentes de definir a suscetibilidade do hospedeiro envolvem os genes da resposta imune que estão presentes em cerca de 15% da população. A resposta imune desencadeada pela colonização da faringe com os estreptococos do grupo A consiste em (1) sensibilização dos linfócitos B pelos antígenos estreptocócicos, (2) formação de anticorpos anti-estreptococos, (3) formação de imunocomplexos que têm reação cruzada com antígenos do sarcolema cardíaco e (4) resposta inflamatória miocárdica e valvar.

Quadro 19-14 Critérios de Jones (modificados) para diagnóstico de febre reumática

Manifestações maiores
- Cardite
- Poliartrite
- Coreia de Sydenham
- Eritema marginado
- Nódulos subcutâneos

Manifestações menores
- **Clínicas**
  - Febre reumática ou doença cardíaca reumática prévia
  - Poliartralgia
  - Febre
- **Laboratório**
  - Reação de fase aguda: velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, proteína C reativa elevada, leucocitose
  - Intervalo PR prolongado

mais

- Evidências de infecção estreptocócica precedente, ou seja, títulos elevados de antiestreptolisina O ou outros anticorpos antiestreptococos, cultura de orofaringe positiva para *Streptococcus* do grupo A

A idade de pico de risco nos EUA é de 5-15 anos. A doença é discretamente mais comum em meninas e em afro-americanos. A taxa anual de morte por doença cardíaca reumática em crianças de idade escolar (brancas e não brancas) registrada nos anos 1980 foi menor do que 1 por 100.000.

Achados clínicos

A presença de duas manifestações maiores ou uma maior e duas menores (mais evidência de infecção estreptocócica) com base nos critérios de Jones modificados é necessária para o diagnóstico de febre reumática aguda (Quadro 19-14). Exceto nos casos de febre reumática que se manifesta unicamente como coreia de Sydenham ou cardite de longa duração, deve haver evidência clara de infecção estreptocócica, como escarlatina, cultura positiva da orofaringe para *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A e aumento da antiestreptolisina O ou outro título de anticorpo antiestreptocócico. O título de antiestreptolisina O é significativamente maior na febre reumática do que nas infecções estreptocócicas não complicadas.

A. Cardite

A cardite é a consequência mais grave da febre reumática e varia de mínima até IC com risco à vida. O termo *cardite* implica inflamação pancardíaca, mas pode ser limitado às valvas, ao miocárdio e ao pericárdio. A valvulite é vista com frequência, sendo a valva mitral a mais afetada. A insuficiência mitral é o resíduo valvar mais comum da cardite reumática aguda. A estenose mitral após a febre reumática aguda raramente é encontrada até 5-10 anos após o primeiro episódio. Assim, a estenose mitral é vista muito mais comumente em adultos do que em crianças.

Um sopro diastólico em decrescendo, precoce, compatível com insuficiência aórtica é encontrado, ocasionalmente, como a única manifestação valvar da cardite reumática. A valva aórtica é a segunda valva mais comumente afetada na doença polivalvar, bem como na univalvar. A valva aórtica é envolvida mais frequentemente em homens e em afro-americanos. A estenose aórtica dominante de origem reumática não ocorre em pacientes pediátricos. Em um grande estudo, o menor período de tempo observado para um paciente desenvolver uma estenose aórtica dominante secundária à febre reumática foi 20 anos.

B. Poliartrite

As grandes articulações (joelhos, quadril, punhos, cotovelos e ombros) são mais comumente envolvidas e a artrite é migratória. O edema articular e as limitações de movimento associadas devem estar presentes. Esse é um dos critérios maiores mais comuns, ocorrendo em 80% dos pacientes. A artralgia isolada não é um critério maior.

C. Coreia de Sydenham

A coreia de Sydenham é caracterizada por movimentos involuntários e sem objetivo e, frequentemente, está associada a labilidade emocional. Esses sintomas se tornam progressivamente piores e podem ser acompanhados por ataxia e fala arrastada. A fraqueza muscular se torna aparente após a instalação de movimentos involuntários. A coreia é autolimitada, embora possa durar até 3 meses. Ela pode não ser aparente por meses a anos após o episódio agudo de febre reumática.

D. Eritema marginado

Uma erupção eritematosa, macular, serpiginosa, com bordas bem demarcadas, aparece primariamente no tronco e nas extremidades. A face geralmente é poupada.

E. Nódulos subcutâneos

Esses em geral ocorrem apenas em casos graves, mais comumente sobre as articulações, o escalpo e a coluna espinal. Os nódulos variam de alguns milímetros a 2 cm de diâmetro e são firmes e móveis sob a pele.

Tratamento e profilaxia

A. Tratamento do episódio agudo

1. Terapia anti-infecciosa — A erradicação da infecção estreptocócica é essencial. A penicilina benzatina de ação prolongada é o fármaco de escolha. Dependendo da idade e do peso do paciente, uma única injeção intramuscular de 0,6-1,2 milhões de unidades é eficaz; alternativamente, administrar penicilina V, 250-500 mg via oral, 2-3 vezes ao dia, por 10 dias, ou amoxicilina, 50 mg/kg (máximo de 1 g) uma vez ao dia por 10 dias. Cefalosporina, clindamicina, azitromicina ou a claritromicina são usados em pacientes alérgicos à penicilina.

2. Agentes anti-inflamatórios

A. Ácido acetilsalicílico — O ácido acetilsalicílico, 30-60 mg/kg/dia, é administrado dividindo-o em 4 doses. Essa dosagem normalmente é suficiente para alívio significativo da artrite e da febre. Doses maiores têm um risco aumentado de

efeitos colaterais e não há benefícios comprovados a curto ou longo prazo do uso de doses maiores que produzam níveis sanguíneos de salicilato de 20-30 mg/dL. A duração da terapia é adequada para atender às necessidades do paciente, mas 2-6 semanas de terapia com redução progressiva da dose geralmente são suficientes. Outros agentes anti-inflamatórios não esteroides usados devido a preocupações com síndrome de Reye são menos eficazes do que o ácido acetilsalicílico.

B. Corticosteroides — Os corticosteroides raramente estão indicados, exceto nos raros pacientes com cardite grave e IC, nos quais os corticosteroides podem ser salvadores. Os esteroides são administrados da seguinte forma: prednisona, 2 mg/kg/dia, via oral por duas semanas; reduzir a prednisona para 1 mg/kg/dia durante a terceira semana e começar o ácido acetilsalicílico, 50 mg/kg/dia; suspender a prednisona ao final de três semanas e continuar o ácido acetilsalicílico por oito semanas ou até que a proteína C reativa esteja negativa e a velocidade de sedimentação esteja em redução.

3. Terapia da insuficiência cardíaca — O tratamento da IC se baseia nos sintomas e na gravidade do envolvimento valvar e da disfunção cardíaca (ver seção sobre IC, anterior).

4. Repouso no leito e deambulação — O repouso no leito não é necessário na maioria dos casos. O nível de atividade deve ser ajustado de acordo com sintomas, e deve ser permitido que as crianças autolimitem seu nível de atividade durante a enfermidade. A crianças não devem retornar à escola enquanto houver evidência clara de atividade reumática. A maioria dos episódios agudos de febre reumática são tratados ambulatorialmente.

B. Tratamento após o episódio agudo

1. Prevenção — A prevenção é crítica, já que pacientes com febre reumática têm um maior risco de recorrência se novas infecções por estreptococos β-hemolíticos do grupo A não forem tratadas adequadamente. As consultas para acompanhamento clínico são essenciais para reforçar a necessidade de profilaxia com injeções regulares de penicilina benzatina de ação prolongada. A medicação intramuscular, e não a oral, está associada a uma melhor adesão ao tratamento e é o método preferido de profilaxia. Mais comumente, com o envolvimento cardíaco transitório ou na ausência de envolvimento, 3-5 anos de terapia ou término no início da idade adulta (aos 21 anos) é uma abordagem eficaz.

Os seguintes esquemas de prevenção estão em uso atualmente:

A. Penicilina G benzatina — 600.000 unidades para peso menor do que 27 kg, 1,2 milhões de unidades para peso maior do que 27 kg, intramuscular a cada quatro semanas, é o fármaco de escolha.

B. Sulfadiazina — 500 mg para peso menor do que 27 kg e 1 g para peso maior do que 27 kg, uma vez ao dia. Discrasias sanguíneas e menor eficácia na redução de infecções estreptocócicas tornam essa medicação menos satisfatória do que a penicilina G benzatina.

C. Penicilina V — 250 mg via oral duas vezes ao dia oferece aproximadamente a mesma proteção dada pela sulfadiazina, mas é muito menos eficaz do que a penicilina G benzatina (5,5 *vs.* 0,4 infecções estreptocócicas por 100 pacientes-ano).

D. Eritromicina — 250 mg via oral duas vezes ao dia pode ser administrada aos pacientes que são alérgicos à penicilina e às sulfonamidas.

2. Dano valvar residual — Como descrito, as valvas mitral e aórtica são afetadas mais comumente pela febre reumática, e a gravidade da cardite é bem variável. Nos casos mais graves, a insuficiência cardíaca ou a necessidade de substituição valvar pode ocorrer na fase aguda. Em casos menos graves, as anormalidades valvares podem persistir, necessitando de manejo clínico prolongado e eventual substituição valvar. Outros pacientes se recuperam completamente sem sequela cardíaca residual.

Embora a profilaxia antibiótica para proteger contra endocardite fosse recomendada anteriormente naqueles com anormalidade valvar residual, os critérios de prevenção de EB foram revisados em 2007, e a profilaxia de rotina é recomendada apenas se houver uma prótese valvar.

Gerber MA et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009;119:1541–1551 [PMID: 19246689].

DOENÇA DE KAWASAKI

A doença de Kawasaki foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1967, e foi chamada inicialmente de síndrome do linfonodo mucocutâneo. A causa não é clara e não há um teste diagnóstico específico. Nos EUA, a doença de Kawasaki é a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças. Oitenta por cento dos pacientes têm menos de 5 anos de idade (a idade média no diagnóstico é 2 anos), e a proporção de homens para mulheres é de 1,5:1. Os critérios diagnósticos são febre por mais de 5 dias e pelo menos 4 das seguintes características: (1) conjuntivite não exsudativa, indolor, bilateral; (2) alterações labiais ou da cavidade oral (p. ex., rachadura e fissura dos lábios, língua de morango e inflamação da mucosa oral); (3) linfadenopatia inguinal maior ou igual a 1,5 cm de diâmetro e geralmente unilateral; (4) exantema polimorfo; e (5) alterações das extremidades (hiperemia e edema das mãos e pés com descamação subsequente). As características clínicas que não são parte dos critérios diagnósticos, mas que frequentemente estão associadas à doença de Kawasaki, são mostradas no Quadro 19-15.

O potencial de complicações cardiovasculares é o aspecto mais grave da doença de Kawasaki. As complicações durante a doença aguda incluem miocardite, pericardite, doença cardíaca valvar (geralmente regurgitação mitral ou aórtica) e arterite coronária. Pacientes com febre por pelo menos 5 dias, mas com menos de 4 das características diagnósticas, podem ser diagnosticados com doença de Kawasaki atípica se tiverem anormalidades coronárias detectadas por ecocardiograma.

As lesões da artéria coronária variam de leve dilatação transitória de uma artéria coronária até grandes aneurismas. Os aneurismas raramente se formam antes de 10 dias de doença.

Quadro 19-15 Manifestações não cardíacas da doença de Kawasaki

Sistema	Sinais e sintomas associados
Gastrintestinal	Vômitos, diarreia, hidropsia da vesícula biliar, elevação das transaminases
Hematológico	VSG ou PCR elevada, leucocitose, hipoalbuminemia, anemia leve na fase aguda e trombocitose na fase subaguda (em geral na segunda ou terceira semana de doença)
Renal	Piúria estéril, proteinúria
Respiratório	Tosse, rinorreia, infiltrado na radiografia de tórax
Articular	Artralgia e artrite
Neurológico	Pleocitose mononuclear do líquido cerebrospinal, irritabilidade, paralisia facial

PCR, proteína C reativa; VSE, velocidade de sedimentação globular.

Pacientes não tratados têm 15-25% de risco de desenvolverem aneurismas de coronárias. Aqueles com maior risco de formação de aneurisma são do sexo masculino, com idade < 6 meses e aqueles não tratados com imunoglobulina intravenosa (IGIV). A maior parte dos aneurismas da artéria coronária se resolve dentro de 5 anos do diagnóstico; contudo, à medida que os aneurismas se resolvem, pode ocorrer o desenvolvimento de obstrução ou estenose associada (19% de todos os aneurismas), o que pode resultar em isquemia coronária. Aneurismas gigantes (> 8 mm) apresentam menor probabilidade de resolução espontânea e cerca de 50% finalmente se tornam estenóticos. Entre as preocupações adicionais, pode ocorrer trombose aguda de um aneurisma, resultando em infarto do miocárdio, que é fatal em aproximadamente 20% dos casos.

Tratamento

O manejo imediato da doença de Kawasaki é com IGIV e com ácido acetilsalicílico em altas doses. Esta terapia é eficaz na redução da incidência de dilatação coronariana e formação de aneurismas. O esquema recomendado atualmente é de 2 g/kg de IGIV administrada em 10-12 h e 80-100 mg/kg/dia de ácido acetilsalicílico dividido em 4 doses. A duração do ácido acetilsalicílico em altas doses depende da instituição: muitos centros reduzem a dose quando o paciente está afebril por 48-72 h; outros continuam até o 14º dia da doença. Quando o tratamento com ácido acetilsalicílico em altas doses é interrompido, é dado ácido acetilsalicílico em baixas doses (3-5 mg/kg/dia) por toda a fase subaguda da doença (6-8 semanas) ou até que haja resolução das anormalidades coronarianas. Se a febre voltar dentro de 48-72 h do curso inicial de tratamento e não for detectada nenhuma outra fonte de febre, é recomendada uma segunda dose de IGIV; contudo, a eficácia desta abordagem não foi claramente demonstrada. Um estudo multicêntrico recente, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Newburger et al.) não demonstrou efeito benéfico de pulsoterapia com corticosteroides no desenvolvimento das anormalidades coronarianas em pacientes responsivos à IGIV. Contudo, os corticosteroides devem ser considerados em pacientes com febre persistente a despeito de pelo menos duas infusões de IGIV.

O acompanhamento de pacientes com doença de Kawasaki tratada depende do grau de envolvimento coronariano. Naqueles sem doença coronariana ou com doença mínima no momento do diagnóstico, um ecocardiograma 2 semanas após o diagnóstico e novamente após 6-8 semanas é suficiente. A repetição do ecocardiograma mais de 8 semanas após o diagnóstico naqueles sem anormalidade coronária é opcional. Em 2004, a AHA publicou diretrizes atualizadas para o manejo a longo prazo da doença de Kawasaki com base no grau de risco do paciente. A estratificação de risco e o acompanhamento recomendado podem ser revisados no Quadro 19-16.

McCrindle BW et al: Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. Circulation 2007 Jul 10;116(2):174–179.

Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 Oct 26;110(17):2747–2771.

Newburger JW et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. N Engl J Med 2007 Feb 15;356(7):663–675.

Quadro 19-16 Manejo a longo prazo na doença de Kawasaki

Nível de risco	Definição	Diretrizes de manejo
I	Sem alterações nas artérias coronárias em qualquer estágio da doença	Não é necessário AAS além da fase subaguda (6-8 semanas). Sem acompanhamento além do primeiro ano.
II	Ectasia transitória das artérias coronárias durante a fase aguda	O mesmo que antes, ou acompanhamento clínico ± ECG a cada 3-5 anos
III	Aneurisma coronariano único de pequeno a moderado	AAS até que a anormalidade se resolva. Acompanhamento anual com ECG e ECO se < 10 anos e teste ergométrico a cada 2 anos se > 10 anos
IV	Aneurisma gigante ou múltiplos aneurismas pequenos a médios sem obstrução	AAS ± varfarina a longo prazo ± bloqueador dos canais de cálcio para reduzir o consumo de oxigênio miocárdico. ECO e ECG a cada 6 meses. Teste ergométrico e Holter anualmente

AAS, ácido acetilsalicílico; ECG, eletrocardiograma; ECO, ecocardiograma.

ENDOCARDITE INFECCIOSA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hemocultura positiva.
- Massa intracardíaca oscilante, abscesso ou regurgitação valvar previamente inexistente ao ecocardiograma.
- Febre.
- Velocidade de sedimentação globular ou proteína C reativa elevada.

Considerações gerais

A infecção bacteriana ou fúngica do endocárdio é rara e, em geral, ocorre diante de uma anormalidade preexistente do coração ou das grandes artérias. Ela pode ocorrer em um coração normal durante uma septicemia ou como consequência de um cateter central permanente infectado.

A frequência de endocardite infecciosa (EI) parece estar crescendo por vários motivos: (1) aumento da sobrevida de crianças com miocardiopatia congênita, (2) maior uso de cateteres venosos centrais, e (3) aumento do uso de material prostético e valvas. Pacientes pediátricos sem miocardiopatia preexistente também têm um risco aumentado de EI devido a (1) aumento das taxas de sobrevida de crianças com imunodeficiências, (2) uso prolongado de acessos venosos em recém-nascidos enfermos e pacientes com doenças crônicas, e (3) aumento do uso de drogas ilícitas intravenosas.

Os pacientes com maior risco são crianças com miocardiopatia cianótica não corrigida cirurgicamente ou com cirurgia paliativa (especialmente na presença de um *shunt* aortopulmonar), aquelas com implantes prostéticos e pacientes que tiveram um episódio prévio de EI. Organismos comuns causadores de EI são *Streptococcus viridans* (30-40% dos casos), *Staphylococcus aureus* (25-30%) e fungos (cerca de 5%).

Achados clínicos

A. História

Quase todos os pacientes com EI têm uma história de cardiopatia. Pode ou não haver história de infecção ou procedimento cirúrgico prévio (cirurgia cardíaca, extração dentária, tonsilectomia). A bacteriemia transitória ocorre frequentemente durante as atividades diárias normais, como escovação dentária, uso de fio dental, de palito de dentes e mesmo a mastigação. Embora os procedimentos cirúrgicos dentários e não estéreis também possam resultar em bacteriemia transitória, esses episódios são muito menos frequentes em certos indivíduos. Pode ser, por isso, que um evento desencadeador evidente, com frequência, não seja identificado em associação à EI. Esse fato também dá suporte às alterações recentes nas diretrizes para profilaxia antibiótica para prevenir a EI (para detalhes, ver a referência de Wilson et al. mais adiante).

B. Sinais e sintomas e achados laboratoriais

Embora a EI possa se apresentar de forma fulminante com choque cardiovascular, ela com frequência se apresenta de forma indolente com febre, mal-estar e perda de peso. A dor articular e os vômitos são menos comuns. Ao exame físico, pode haver um sopro novo ou alteração das características de um sopro preexistente, esplenomegalia e hepatomegalia. Os achados clássicos de nódulos de Osler (nódulos macios, em geral na polpa digital), lesões de Janeway (máculas hemorrágicas firmes nas palmas e solas), hemorragias lineares e manchas de Roth (hemorragia retiniana) raramente são observados. Os achados laboratoriais incluem hemoculturas positivas, velocidade de sedimentação eritrocitária ou proteína C reativa elevada e hematúria. O ecocardiograma transtorácico pode identificar grandes vegetações em alguns pacientes, mas o ecocardiograma transesofágico tem uma melhor sensibilidade e pode ser necessário se o diagnóstico permanecer em dúvida.

Prevenção

Em 2007, a AHA revisou os critérios para pacientes que necessitam de profilaxia para EI (Quadro 19-17). Apenas esses pacientes de alto risco necessitam de antibióticos antes de procedimentos dentários (extração ou limpeza) e procedimentos envolvendo o trato respiratório ou pele infectada ou estruturas musculoesqueléticas. A profilaxia da EI *não* é recomendada para procedimentos gastrintestinais ou geniturinários, colocação de *piercings* ou tatuagens.

O esquema seguinte é recomendado: abaixo de 40 kg, 50 mg/kg de amoxicilina oral; acima de 40 kg, 2.000 mg. Essa dose deve ser administrada 1 hora antes dos procedimentos definidos anteriormente. Se o paciente for alérgico à amoxicilina, deverá ser usado um antibiótico profilático alternativo.

Tratamento

Em geral, deve ser iniciada a terapia antibiótica adequada logo que houver suspeita de EI. A terapia pode ser adaptada quando o patógeno e a sensibilidade forem definidos. Vancomicina, com ou sem gentamicina, por um período de 6 semanas é o esquema mais comum. Se ocorrer IC e esta progredir mesmo diante de uma terapia antibiótica adequada, a excisão cirúrgica da área infectada e a substituição da prótese valvar deverão ser consideradas.

Quadro 19-17 Condições que necessitam de profilaxia antibiótica para prevenção de EI

Próteses cardíacas valvares
Episódio anterior de EI
Miocardiopatia congênita (MC)
MC cianótica com cirurgia paliativa
Por 6 meses após procedimento se o reparo da MC envolver implante de material prostético
Reparo de MC com defeito residual com bordas contendo material prostético
Transplante cardíaco com valvopatia

Curso clínico e prognóstico

Fatores associados a um desfecho desfavorável são retardo no diagnóstico, presença de material prostético, EI perioperatória associada e infecção por *S. aureus*. A mortalidade por EI em crianças varia de 10-25%, com as infecções por fungos apresentando uma mortalidade muito maior, de 50% ou mais.

Wilson W et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;116:1736–1754 [PMID:17446442].

PERICARDITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor torácica que piora com a inspiração profunda e diminui com a inclinação do tórax para a frente.
- Febre e taquicardia.
- Dispneia.
- Atrito pericárdico.
- ECG com elevação do segmentos ST.

Considerações gerais

A pericardite é uma inflamação do pericárdio e está relacionada, comumente, a um processo infeccioso. A causa mais comum de pericardite em crianças é infecção viral (p. ex., vírus Coxsackie, caxumba, Epstein-Barr, adenovírus, *influenza* e vírus da imunodeficiência humana [HIV]). A pericardite purulenta resulta de infecção bacteriana (p. ex., pneumococos, estreptococos, estafilococos e *Haemophilus influenzae*) e é menos comum, mas potencialmente fatal.

Em alguns casos, a doença pericárdica ocorre em associação a um processo generalizado. As associações incluem febre reumática, artrite reumatoide, uremia, lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias e tuberculose. A pericardite após a cirurgia cardíaca (síndrome pós-pericardiotomia) é vista mais comumente após o fechamento cirúrgico de CIAs. A síndrome pós-pericardiotomia parece ser de natureza autoimune, com títulos elevados de anticorpo anticoração e evidência de doença viral nova ou reativada. A síndrome frequentemente é autolimitada e responde bem a cursos curtos de ácido acetilsalicílico ou corticosteroides.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A pericardite na infância comumente se apresenta com dor mesotorácica, no ombro e no pescoço, de caráter agudo, em pontada, que piora com inspiração profunda e tosse e melhora com a posição sentada com inclinação para frente. Dispneia e respiração gemente são comuns. Os achados físicos dependem da presença do acúmulo de líquido no espaço pericárdico (derrame). Na ausência de acúmulo significativo, um atrito de alta frequência característico pode ser auscultado. Se o derrame for grande, os ruídos cardíacos serão distantes e abafados e o atrito pode não estar presente. Na ausência de tamponamento cardíaco, os pulsos periféricos, venosos e arteriais, são normais.

O tamponamento cardíaco ocorre em associação a um grande derrame, ou um derrame que se acumula rapidamente. O tamponamento é caracterizado por distensão venosa jugular, taquicardia, hepatomegalia, edema periférico e pulso paradoxal, no qual a pressão arterial sistólica cai mais de 10 mmHg durante a inspiração. O enchimento cardíaco diminuído e a redução subsequente no débito cardíaco resultam em sinais de insuficiência cardíaca direita e potencial choque cardiovascular.

B. Exames de imagem

Na pericardite com derrame pericárdico significativo, a silhueta cardíaca é alargada. A silhueta cardíaca pode parecer normal se o derrame tiver se desenvolvido em um período extremamente curto.

C. Eletrocardiografia

Os segmentos ST comumente estão elevados na pericardite aguda. Baixa voltagem ou alternância elétrica (alteração na amplitude do QRS entre batimentos) podem ser vistas nos grandes derrames pericárdicos.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma é essencial para o diagnóstico e manejo da pericardite. Estudos seriados permitem estimativas diretas, não invasivas, do volume de líquido e suas alterações ao longo do tempo. A ecocardiografia também demonstra tamponamento cardíaco se houver compressão dos átrios ou alteração respiratória do influxo ventricular.

Tratamento

O tratamento depende da causa da pericardite e do tamanho do derrame associado. A pericardite viral geralmente é autolimitada e os sintomas podem ser aliviados com terapia anti-inflamatória não esteroide. A pericardite purulenta requer drenagem imediata dos líquidos e terapia antibiótica adequada. O tamponamento cardíaco de qualquer causa deve ser tratado pela remoção imediata de líquido, em geral por pericardiocentese. Esse procedimento também deve ser considerado se a causa subjacente for incerta ou a identificação do patógeno for necessária para uma terapia dirigida. Diante de um derrame recorrente ou persistente, pode ser necessária uma pericardiectomia cirúrgica ou uma janela pericárdica. Os diuréticos devem ser evitados no paciente com tamponamento cardíaco, pois reduzem a pré-carga ventricular e podem exacerbar o grau de descompensação cardíaca.

Prognóstico

O prognóstico depende em grande parte da causa da doença pericárdica. A pericardite constrictiva pode se desenvolver após uma pericardite infecciosa (especialmente se for bacteriana), tornando-se um problema difícil de manejar. O tamponamento cardíaco irá resultar em morte, a não ser que o líquido seja retirado.

Demmler GJ: Infectious pericarditis in children. Pediatr Infect Dis J 2006;25:165–166 [PMID: 16462296].

MIOCARDIOPATIA

Há cinco formas classificadas de miocardiopatia em crianças: (1) dilatada, (2) hipertrófica, (3) restritiva, (4) displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD) e (5) não compactação do ventrículo esquerdo. A presente discussão será limitada às três primeiras formas, que são as mais comuns.

1. Miocardiopatia dilatada

Essa miocardiopatia mais frequente na infância ocorre em uma incidência anual de 4-8 casos por 100.000 habitantes nos EUA e na Europa. Embora geralmente seja idiopática, as causas identificáveis de miocardiopatia dilatada (MCD) incluem miocardite viral, taquiarritmias não tratadas, lesões obstrutivas do ventrículo esquerdo, anomalias congênitas das artérias coronárias, tóxica (p. ex., antraciclina) e genética (p. ex., defeito do gene distrofina, mutações sarcoméricas) e doenças metabólicas (erros inatos da oxidação dos ácidos graxos e defeitos da fosforilação oxidativa mitocondrial). As causas genéticas estão sendo descobertas em uma velocidade cada vez maior, com testes comerciais disponíveis atualmente para alguns dos genes mais comuns.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

À medida que há redução da função miocárdica e o coração se dilata, o débito cardíaco cai e as crianças afetadas desenvolvem uma redução da tolerância ao exercício, dificuldades de ganho de peso, diaforese e taquipneia. À medida que o coração continua a se deteriorar, sinais de congestão, como hepatomegalia e estertores, aparecem, e um galope proeminente pode ser identificado ao exame. O diagnóstico inicial em uma criança previamente saudável pode ser difícil, uma vez que os sintomas de apresentação podem lembrar uma infecção respiratória viral, pneumonia ou asma.

B. Exames de imagem

O raio X de tórax mostra cardiomegalia generalizada com ou sem congestão venosa pulmonar.

C. Eletrocardiograma

Taquicardia sinusal com alterações no segmento ST é um achado comum no ECG. O critério para hipertrofia ventricular direita e esquerda também pode ser atendido. A avaliação da presença de arritmias supraventriculares no ECG é crítica, uma vez que essa é uma das poucas causas tratáveis e reversíveis de MCD em crianças.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma mostra aumento do VE e do átrio esquerdo com redução da fração de encurtamento de VE e da fração de ejeção. As dimensões diastólica final e sistólica final calculadas estão aumentadas, e a insuficiência mitral é vista comumente. Uma avaliação cuidadosa para evidência de anormalidades estruturais (especialmente anomalias das artérias coronárias) deve ser realizada em bebês.

E. Outros testes

O cateterismo cardíaco é útil para avaliar o estado hemodinâmico e a anatomia das coronárias. Biópsias endomiocárdicas podem ajudar o diagnóstico. Amostras de biópsia podem mostrar inflamação compatível com uma miocardite aguda, arquitetura anormal dos miócitos e fibrose miocárdica. A eletromicrografia pode revelar evidência de distúrbio mitocondrial ou outros distúrbios metabólicos. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser realizado nas amostras biopsiadas para detectar produtos genômicos virais na miocardite infecciosa. A biópsia de musculoesquelético pode ser útil em pacientes com evidência de envolvimento muscular. O teste de esforço cardiopulmonar é útil para medir a resposta à terapia clínica e como uma avaliação objetiva das limitações cardíacas ao exercício.

Tratamento e prognóstico

O manejo ambulatorial da MCD pediátrica geralmente envolve a combinação de agentes redutores da pós-carga e diuréticos (ver Seção sobre Insuficiência cardíaca, anteriormente). Em 2007, Shaddy e cols. publicaram os resultados de um estudo multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, do carvedilol em crianças com IC. As crianças não tiveram os mesmos benefícios que os adultos com IC com o uso de terapia β-bloqueadora, possivelmente devido à natureza heterogênea da IC em crianças, mas talvez haja diferenças intrínsecas na IC de crianças e de adultos. O ácido acetilsalicílico e a varfarina podem ser usados para prevenir a formação de trombos nas câmaras cardíacas dilatadas e pouco contráteis. Arritmias são mais comuns em corações dilatados. Os agentes antiarrítmicos que não suprimem a contratilidade miocárdica, como a amiodarona, são usados no tratamento. A despeito do amplo uso de desfibriladores implantáveis na população adulta, as dificuldades técnicas do implante de desfibriladores internos e o risco de eventos adversos (p. ex., estimulação inadequada) em crianças limitam o seu uso.

A terapia da causa subjacente da miocardiopatia é sempre indicada, quando possível. Infelizmente, independente da avaliação completa, o diagnóstico é descoberto em menos de 30% dos pacientes com MCD. Se o tratamento clínico não for bem-sucedido, o transplante cardíaco pode ser considerado.

2. Miocardiopatia hipertrófica

A causa mais comum de miocardiopatia hipertrófica (MCH) é a miocardiopatia hipertrófica familiar, que é encontrada em 1 entre cada 500 indivíduos. A MCH é a principal causa de morte súbita cardíaca em jovens. A apresentação mais comum é em crianças maiores, adolescentes ou adultos, embora possa ocorrer em recém-nascidos. As causas de MCH em recém-nascidos e crianças menores incluem doença de depósito de glicogênio, síndrome de Noonan, ataxia de Friedreich, diabetes gestacional materno, distúrbios mitocondriais e outros distúrbios metabólicos.

A. Miocardiopatia hipertrófica familiar

Na forma familiar, a MCH é causada, mais comumente, por uma mutação em um de vários genes que codificam as proteínas do sarcômero cardíaco (β-miosina de cadeia pesada, troponina cardíaca T ou I, α-tropomiosina e proteína C de ligação da miosina).

1. Achados clínicos — Os pacientes podem ser assintomáticos independentemente de uma hipertrofia significativa, ou podem apresentar sintomas de perfusão coronariana inadequada ou IC, como angina, síncope, palpitações ou intolerância ao exercício. Os pacientes podem apresentar morte súbita cardíaca como primeira manifestação da doença, frequentemente precipitada por atividades esportivas. Embora o exame cardíaco possa ser normal na apresentação, alguns desenvolvem um abaulamento precordial esquerdo com um ponto difuso de impulsão máxima. Um *ictus* propulsivo ou um galope de B_4 pode estar presente. Se houver obstrução da via de saída do ventrículo, será auscultado um sopro sistólico de ejeção. O sopro pode não ser audível em repouso, mas pode ser provocado pelo exercício ou por manobras posicionais que diminuam o volume ventricular esquerdo (em posição ereta), aumentando, assim, a obstrução do trato de saída.

A. Ecocardiograma — O diagnóstico da MCH geralmente é feito pela ecocardiografia e, na maioria dos casos familiares, demonstra a hipertrofia septal assimétrica. Pacientes jovens com causas metabólicas ou outras causas não familiares têm mais probabilidade de ter hipertrofia concêntrica. O movimento sistólico anterior do folheto mitral pode ocorrer e contribui para a obstrução da via de saída do VE. O folheto da valva mitral pode se tornar distorcido e resultar em insuficiência mitral. A obstrução da via de saída de VE pode estar presente em repouso ou ser provocada com o uso de nitrato de amila ou por exercício. A função sistólica é, frequentemente, hipercontrátil em crianças jovens, mas pode se deteriorar com o tempo, resultando em uma má contratilidade e dilatação do VE. A função diastólica quase sempre é anormal.

B. Eletrocardiograma — O ECG pode ser normal, mas mais comumente demonstra ondas Q profundas nas derivações inferolaterais (II, III, aVF, V_5 e V_6) secundárias ao aumento da massa do septo hipertrofiado. Anormalidades no segmento ST podem ser vistas nas mesmas derivações. Critérios de HVE dependentes da idade com frequência estão presentes, assim como os critérios para aumento atrial esquerdo.

C. Outros exames — O teste de esforço cardiopulmonar é importante para avaliar a provocação de obstrução da via de saída de VE, isquemia e arritmias e para determinar o prognóstico. A HVE extrema e uma resposta atenuada da pressão arterial ao exercício foram associadas a aumento da mortalidade em crianças. A RM cardíaca é útil para definir áreas de fibrose ou cicatrização miocárdica. Os pacientes apresentam risco de isquemia miocárdica, possivelmente como resultado de compressão sistólica das perfurantes septais intramiocárdicas, ponte miocárdica das artérias coronárias epicárdicas ou um desequilíbrio do suprimento arterial coronário e da demanda devido à presença de hipertrofia miocárdica intensa.

D. Cateterismo cardíaco — O cateterismo cardíaco frequentemente é realizado em pacientes com MCH que têm angina, síncope, morte súbita ressuscitada ou um teste ergométrico preocupante. Os achados hemodinâmicos incluem a elevação da pressão atrial esquerda secundária ao comprometimento do enchimento diastólico. Se houver obstrução da via de saída mesocavitária de VE, será evidente a presença de um gradiente de pressão associado. A provocação de uma obstrução da via de saída do VE por meio de um marca-passo atrial com frequência rápida ou com isoproterenol pode ser buscada. A angiografia demonstra uma configuração do VE em "sapatilha de bailarina", secundária à obliteração mesocavitária do VE durante a sístole. A biópsia miocárdica demonstra distúrbio das miofibras.

2. Tratamento e prognóstico — O tratamento varia dependendo dos sintomas e do fenótipo. Os pacientes afetados têm restrição aos exercícios atléticos competitivos e aos isométricos. Pacientes com obstrução da via de saída do VE em repouso ou latente podem ser tratados com β-bloqueadores, verapamil ou disopiramida com sucesso variável no alívio da obstrução. Pacientes com sintomas graves, a despeito da terapia clínica e com um gradiente do trato de saída de VE, podem precisar de uma intervenção adicional. A miectomia com ressecção de parte do septo hipertrofiado tem sido usada com bons resultados. No momento da miectomia, a valva mitral pode necessitar de reparo ou substituição em pacientes com uma longa história de movimento anterior sistólico (MAS) da valva mitral. A ablação com etanol é usada em adultos com MCH e obstrução da via de saída de VE. Este procedimento envolve a infiltração seletiva de etanol em um ramo septal da artéria coronária para induzir um pequeno infarto do miocárdio intencional. Isso leva à redução no tamanho septal e melhora da obstrução. Os efeitos a longo prazo desse procedimento são desconhecidos, e ele não é usado atualmente em crianças. Embora o marca-passo de dupla câmara tenha sido usado em crianças, com um bom alívio da obstrução, grandes séries de pacientes não demonstram uma melhora significativa na obstrução. A estratificação de risco de morte súbita é importante na MCH. As considerações para colocação de um desfibrilador implantável em adultos são baseadas em fatores de risco conhecidos para morte súbita cardíaca: hipertrofia grave (> 3 cm de espessura septal em adultos), arritmias ventriculares documentadas, síncope, resposta anormal da pressão arterial ao exercício, morte súbita reanimada ou forte história familiar de MCH com morte súbita associada. Os critérios para colocação de desfibriladores em crianças não estão bem definidos.

B. Doenças de depósito de glicogênio no coração

Há pelo menos 10 tipos de doenças de depósito de glicogênio. O tipo que envolve primariamente o coração é a doença de Pompe (GSD IIa), na qual a maltase ácida, necessária para hidrólise dos ramos externos do glicogênio, está ausente. Há uma acentuada deposição de glicogênio dentro do miocárdio. Os bebês afetados estão bem ao nascer, mas os sintomas de retardo no crescimento e no desenvolvimento, transtornos alimentares e insuficiência cardíaca ocorrem em torno do sexto mês de vida. O exame físico revela fraqueza muscular generalizada, hiperglossia e cardiomegalia sem sopro cardíaco significativo. A radiografia de tórax revela cardiomegalia com ou sem congestão venosa pulmonar. O ECG mostra um intervalo PR curto e HVE com depressão ST e inversão da onda T nas derivações precordiais esquerdas. A ecocardiografia mostra HVE concêntrica grave. Crianças com a doença de Pompe em geral morrem antes de 1 ano de idade. A morte pode ser súbita ou resultar de IC progressiva. Estudos clínicos recentes sobre substituição enzimática têm mostrado alguma promessa na reversão da hipertrofia e preservação da função cardíaca.

3. Miocardiopatia restritiva

A miocardiopatia restritiva é uma entidade rara na população pediátrica, respondendo por menos de 5% de todos os casos de miocardiopatia. A causa geralmente é idiopática, mas pode ser familiar ou secundária a um processo infiltrativo (p. ex., amiloidose).

▶ Achados clínicos

Os pacientes apresentam sinais de IC. O exame físico é notável por uma B_4 proeminente e distensão venosa jugular.

A. Eletrocardiograma

O ECG demonstra um acentuado aumento atrial direito e esquerdo com voltagens ventriculares normais. Anormalidades da onda ST-T, inclusive um intervalo QTc prolongado, podem estar presentes.

B. Ecocardiograma

O diagnóstico é confirmado ecocardiograficamente pela presença de ventrículos de tamanho normal com função sistólica normal e átrios maciçamente aumentados. A RM cardíaca é útil para excluir anormalidades pericárdicas que podem resultar em achados clínicos e ecocardiográficos similares, compatíveis com pericardite restritiva ou constrictiva.

▶ Tratamento e prognóstico

A terapia anticongestiva é usada para alívio sintomático. O alto risco de morte súbita na miocardiopatia restritiva e a propensão para progressão rápida de hipertensão pulmonar justificam um acompanhamento de perto com considerações precoces a respeito de transplante cardíaco.

Chen LR et al: Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2009 Aug;155(2):271–275, e272.

Colan SD et al: Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Circulation 2007 Feb 13;115(6):773–781.

Decker JA et al: Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. J Am Coll Cardiol 2009 Jul 14;54(3):250–254.

Shaddy RE et al: Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. JAMA 2007 Sep 12;298(10):1171–1179.

Towbin JA et al: Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA 2006 Oct 18;296(15):1867–1876.

MIOCARDITE

As causas mais comuns de miocardite viral são parvovírus, adenovírus, vírus Coxsackie A e B, ecovírus, citomegalovírus e vírus *influenza* A. O HIV também pode causar miocardite. A capacidade de identificar o patógeno tem sido aprimorada pela tecnologia da PCR, que replica segmentos identificáveis do genoma viral a partir do miocárdio de crianças afetadas.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Há dois padrões clínicos principais. No primeiro, ocorre a instalação súbita de IC em um bebê ou criança que estava relativamente saudável nas horas ou dias anteriores. Essa forma maligna da doença geralmente é secundária a uma viremia devastadora com invasão tecidual em múltiplos sistemas e órgãos, inclusive o coração. No segundo padrão, a instalação de sintomas cardíacos é gradual e, frequentemente, há uma história de infecção do trato respiratório superior ou gastrenterite no mês anterior. Essa forma mais insidiosa pode ter um componente autoimune ou pós-infeccioso tardio. As apresentações aguda e crônica ocorrem em qualquer idade e com todos os tipos de miocardite.

Os sinais de IC incluem pele acinzentada; pulsos rápidos, fracos e filiformes; e edema da face e das extremidades. Os pacientes são ofegantes e frequentemente ortopneicos. Os sons cardíacos podem ser abafados e distantes; um galope de B_3 ou de B_4 (ou ambos) é comum. Os sopros em geral estão ausentes, embora possa ser auscultado um sopro de insuficiência tricúspide ou mitral. Estertores úmidos geralmente estão presentes em ambas as bases. O fígado é aumentado e com frequência doloroso.

B. Exames de imagem

A radiografia mostra cardiomegalia generalizada junto com congestão venosa pulmonar moderada a acentuada.

C. Eletrocardiograma

O ECG é variável. Classicamente, há uma baixa voltagem do QRS em todas as derivações frontais e precordiais, com depressão do segmento ST e inversão das ondas T nas derivações I, III e aVF (e nas derivações precordiais esquerdas durante o estágio agudo). Arritmias são comuns e pode haver distúrbios de condução AV e intraventricular.

D. Ecocardiograma

Uma biópsia endomiocárdica pode ser útil no diagnóstico de miocardite viral. Um infiltrado inflamatório com lesão dos miócitos pode ser visto na coloração hematoxilina-eosina. O teste de PCR viral da amostra da biópsia pode produzir um resultado positivo em 30-40% dos pacientes com suspeita de miocardite.

Tratamento

O uso de digital em uma criança com deterioração clínica acelerada e miocardite é perigoso e deve ser realizado com grande cautela, uma vez que pode causar arritmias ventriculares. As medidas de suporte cardíaco hospitalar citadas na seção sobre IC são usadas no tratamento desses pacientes.

A administração de medicações imunomoduladoras, como corticosteroides, na miocardite é controversa. Se a condição do paciente se deteriora apesar das medidas anticongestivas, são usados corticosteroides, embora não haja dados conclusivos apoiando a sua eficácia. Subsequente ao sucesso do uso de IGIV em crianças com doença de Kawasaki, tem havido vários estudos sobre o uso de IGIV na miocardite viral presumida. O valor terapêutico da IGIV permanece sem confirmação.

Prognóstico

O prognóstico da miocardite é determinado pela idade de instalação do quadro e a resposta à terapia. Em pacientes com menos de 6 meses ou mais de 3 anos com uma resposta inadequada à terapia, o prognóstico é reservado. Embora seja possível a completa recuperação, muitos pacientes se recuperam clinicamente, mas têm disfunção persistente do VE e necessidade de terapia continuada para IC. É possível que a miocardite subclínica na infância seja a base fisiopatológica para algumas das MCDs "idiopáticas" vistas mais tarde. Crianças com miocardite cuja função ventricular não retorna ao normal podem ser candidatas a transplantes cardíacos.

Bowles NE et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003;42:466–472 [PMID: 12906974].

Mahrholdt H et al: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006;114:1581–1590 [PMID: 17015795].

CARDIOLOGIA PREVENTIVA

HIPERTENSÃO

A pressão arterial deve ser mensurada a cada consulta pediátrica, começando aos 3 anos. Como a pressão arterial está sendo monitorada mais cuidadosamente, a hipertensão sistêmica se tornou mais amplamente reconhecida como um problema pediátrico. Parâmetros pediátricos de limites de normalidade para pressão arterial foram publicados. A pressão arterial em crianças deve ser obtida quando a criança está relaxada e sempre deve ser usado um manguito de tamanho apropriado, mais largo, que se ajuste entre a axila e a fossa antecubital (cobre 60-75% do braço). A maioria das crianças com idade entre 10 e 11 anos precisa de um manguito padrão de adultos (largura da bolsa de 12 cm), e muitos alunos do ensino médio precisam de um manguito largo de adulto (largura de 16 cm) ou manguito de perna (largura de 18 cm). A pressão coincidente com o início (K_1) e o final (K_5) dos ruídos de Korotkoff determinam a pressão arterial sistólica e a diastólica, respectivamente. O valor do percentil 95º para a pressão arterial (Quadro 19-18) é similar para ambos sexos e todos os três principais grupos étnicos. Se uma pressão arterial medida adequadamente exceder o percentil 95º, a medição deve ser repetida várias vezes em um intervalo de 2-4 semanas. Se a PA estiver persistentemente elevada, deve ser feita uma investigação da causa. Embora a maioria dos casos de hipertensão em crianças seja hipertensão essencial, a incidência de causas tratáveis é maior em crianças do que em adultos; estas incluem condições como coarctação da aorta, estenose da artéria renal, doença renal crônica e feocromocitoma, bem como efeitos colaterais de medicações (p. ex., esteroides). Se não for identificada nenhuma causa, e a hipertensão for considerada essencial, deve ser iniciada a terapia anti-hipertensiva e feito o aconselhamento nutricional e de exercícios físicos. β-bloqueadores e inibidores ECA são as terapias clínicas típicas de primeira linha para hipertensão essencial em crianças.

Quadro 19-18 O valor do percentil 95º para pressão arterial (mmHg) tomada em posição sentada[a]

Idade (anos)	Nível do mar			10.000 pés		
	K_1	K_4	K_5	K_1	K_4	K_5
5				92	72	62
6	106	64	60	96	74	66
7	108	72	66	98	76	70
8	110	76	70	104	80	70
9	114	80	76	106	80	78
10	118	82	76	108	80	70
11	124	82	78	108	80	72
12	128	84	78	108	80	72
13	132	84	80	116	84	76
14	136	86	80	120	84	76
15	140	88	80	120	84	80
16	140	90	80	120	84	80
17	140	92	80	122	84	80
18	140	92	80	130	84	80

[a]pressão arterial: K_1, sistólica (primeira fase dos ruídos de Korotkoff, início da ausculta dos batimentos); K_4, abafamento diastólico (quarta fase de Korotkoff); K_5, desaparecimento diastólico (quinta fase de Korotkoff).

Falkner B:Hypertension in children and adolescents: Epidemiology cand natural history. Pediatr Nephrol 2009; [PMID: 19421783].

ATEROSCLEROSE E DISLIPIDEMIA

A consciência dos fatores de risco coronarianos, em geral, e de aterosclerose, em particular, cresceu significativamente na população em geral desde a metade dos anos 1970. Embora a doença coronária ainda seja a principal causa de morte nos EUA, a incidência de morte ajustada para a idade por miocardiopatia isquêmica tem diminuído como resultado de aprimoramento da dieta, redução do tabagismo, conscientização e tratamento da hipertensão e aumento na atividade física. O nível dos lipídeos séricos na infância geralmente permanece constante por toda a adolescência. As anormalidades bioquímicas no perfil lipídico que aparecem precocemente na infância se correlacionam com um alto risco de doença arterial coronariana na idade adulta. As lipoproteínas de baixa-densidade (LDL) são aterogênicas, ao passo que as lipoproteínas de alta densidade (HDL) foram identificadas como um fator anti-aterogênico,

A triagem lipídica de rotina em crianças de 3 anos de idade permanece controversa. O National Cholesterol Education Program recomenda a triagem seletiva em crianças com familiares de alto risco, definidos como um dos pais com colesterol total maior do que 240 mg/dL ou um dos pais ou dos avós com doença cardiovascular precoce. Quando as crianças têm níveis de LDL maiores do que 130 mg/dL em dois exames sucessivos, é adequado o aconselhamento dietético. A modificação dietética pode reduzir os níveis de colesterol em 5-20%. Se o paciente não for responsivo à alteração na dieta e tiver risco extremo (p. ex., LDL > 160 mg/dL, HDL < 35 mg/dL e uma história de doença cardiovascular em um familiar de primeiro grau com menos de 40 anos), a terapia medicamentosa pode ser indicada. A colestiramina, uma resina de ligação dos ácidos biliares, raramente é usada hoje devido a uma má adesão ao tratamento. Os inibidores da 2-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), estatinas, são usados mais comumente na população pediátrica. A niacina é útil no tratamento da hipertrigliceridemia.

Gidding SS et al: Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners: Consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2005 Sep 27; 112(13):2061–2075.

McCrindle BW et al: Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis,Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2007 Apr 10;115(14):1948–1967.

DOR TORÁCICA

Generalidades

A dor torácica é uma queixa pediátrica comum, sendo responsável por 6 em cada 1.000 consultas à unidade de emergência em centros urbanos e clínicas de urgência. Embora crianças com dor torácica sejam encaminhadas com frequência para avaliação cardíaca, a dor torácica em crianças raramente é de origem cardíaca. Outras causas mais prováveis de dor torácica em crianças incluem doença reativa das vias respiratórias, dor musculoesquelética, esofagite, gastrite e dor funcional.

A história detalhada e o exame físico devem orientar o pediatra na investigação apropriada da dor torácica. Raramente há necessidade de exames laboratoriais ou avaliação por um especialista. A duração, a localização, a intensidade, a frequência e a irradiação da dor devem ser documentadas, e os possíveis eventos desencadeadores que precedem a dor devem ser explorados. Por exemplo, a dor torácica após o exercício pode levar a uma avaliação mais elaborada para um distúrbio cardíaco. O momento da dor em relação às refeições pode sugerir uma causa gastrintestinal. O paciente também deve ser interrogado sobre a forma de alívio da dor. Uma história social que indique fatores de estresse psicossocial ou exposição ao cigarro pode ser reveladora. Ao exame físico, deve ser dada atenção a sinais vitais; aspecto geral da criança; musculatura da parede torácica; achados do exame cardíaco, pulmonar e abdominal; e qualidade dos pulsos periféricos. Se a dor puder ser reproduzida pela palpação direta da parede torácica, ela quase sempre será de origem musculoesquelética.

Etiologia

A doença cardíaca é uma causa rara de dor torácica, mas se não for diagnosticada pode ser fatal. Embora o infarto do miocárdio raramente ocorra em crianças saudáveis, pacientes com diabetes melito, anemia crônica, anormalidade da anatomia das coronárias ou MCH podem ter um risco aumentado de isquemia. Uma história de doença de Kawasaki com envolvimento coronariano é um risco de infarto do miocárdio secundário à trombose de aneurisma coronário. Mais de 50% das crianças e adolescentes que exibem sequelas de doença de Kawasaki chegam ao departamento de emergência com dor torácica.

Crianças menores podem confundir palpitações com dor torácica. A taquicardia supraventricular (TSV), o *flutter* atrial, as extrassístoles ventriculares ou a taquicardia ventricular podem ser descritas como dor torácica em crianças. Lesões cardíacas estruturais geralmente são acompanhadas de achados significativos ao exame cardíaco. Das crianças com prolapso de valva mitral, 30% apresentam queixas de dor torácica, presumidamente causada por isquemia dos músculos papilares. Outras lesões cardíacas causando dor torácica incluem MCD, miocardite, pericardite, cardite reumática e dissecção aórtica.

A dor torácica não cardíaca pode ser em razão de doença respiratória, doença reativa das vias respiratórias, pneumonia, pneumotórax ou embolia pulmonar. As causas gastrintestinais de dor torácica incluem refluxo, esofagite e ingestão de corpo estranho. A causa mais comum de dor torácica (30% das crianças) é a inflamação das estruturas musculoesqueléticas da parede torácica. A costocondrite é causada por inflamação da articulação costocondral e, em geral, é unilateral e reprodutível ao exame.

Na maioria dos casos, não é necessária a realização de testes sofisticados. Contudo, se houver suspeita de uma origem cardíaca, um cardiologista pediátrico deverá ser consultado. A avaliação nesses momentos pode incluir ECG, raio X de tórax,

ecocardiograma, monitoração da ECG com Holter ou níveis de troponina séricos, se houver algum fator de risco conhecido para isquemia.

Cava JR, Sayger PL: Chest pain in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 2004 Dec;51(6):1553–1568, viii.

TRANSPLANTE CARDÍACO

O transplante cardíaco é uma modalidade terapêutica eficaz para bebês e crianças com doença cardíaca terminal. As indicações de transplante incluem (1) IC progressiva, independente de terapia máxima, (2) doenças cardíacas congênitas complexas que não são passíveis de correção cirúrgica ou paliação, ou nos momentos nos quais a abordagem cirúrgica paliativa tem um risco igual ou maior de mortalidade comparado com o transplante, e (3) arritmias malignas não responsivas a terapia clínica, ablação por cateter ou implante de cardiodesfibrilador automático. Aproximadamente 300-400 procedimentos de transplante cardíaco pediátrico são realizados anualmente nos EUA. O transplante em bebês (<1 ano de idade) é responsável por 30% dos transplantes cardíacos pediátricos. A meia-vida estimada atualmente para crianças submetidas a transplante cardíaco é de cerca de 13 anos. Esse é um campo que tem evoluído rapidamente, e os dados mais recentes indicam um futuro otimista para os receptores de transplante.

Uma avaliação cuidadosa do receptor e do doador é realizada antes do transplante. A avaliação da resistência vascular pulmonar do receptor é crítica, uma vez que a hipertensão pulmonar grave e irreversível é um fator de risco de insuficiência ventricular direita pós-transplante e morte precoce. A função dos órgãos-alvo do receptor também pode influenciar o desfecho pós-transplante e deve ser avaliada cuidadosamente. Os fatores relacionados ao doador que podem ter um impacto no desfecho incluem a função cardíaca, a quantidade de suporte inotrópico necessário, a presença de infecção ativa (HIV e hepatite B e C são contraindicações à doação), o tamanho do doador e o tempo de isquemia até o transplante.

Imunossupressão

O esquema imunossupressor ideal pós-transplante permite que o sistema imune continue a reconhecer e a responder aos antígenos estranhos de forma produtiva enquanto evita a rejeição ao enxerto. Embora haja muitos esquemas diferentes, os inibidores da calcineurina (p. ex., ciclosporina e tacrolimus) são a base da imunossupressão de manutenção nos transplantes cardíacos infantis. Os inibidores da calcineurina podem ser usados isoladamente. A terapia com duas medicações inclui a adição de medicações antimetabólitas ou antiproliferativas, como azatioprina, micofenolato mofetil ou sirolimus. Devido aos efeitos adversos significativos dos corticosteroides em crianças, alguns centros evitam o uso crônico de esteroides. Retardo no crescimento, suscetibilidade a infecções, comprometimento da cicatrização de ferimentos, hipertensão, diabetes, osteoporose e aspecto cushingoide são algumas das consequências do uso prolongado de esteroides.

Rejeição ao enxerto

Independente de avanços na imunossupressão, a rejeição do enxerto permanece a principal causa de morte nos 3 primeiros anos após o transplante. Os mecanismos fisiopatológicos da rejeição não são bem conhecidos. As células T são necessárias para a rejeição, mas múltiplas linhagens de células e mecanismos provavelmente estão envolvidos. Como a rejeição ao enxerto pode se apresentar na ausência de sintomas clínicos, a monitoração e o diagnóstico de rejeição no momento oportuno podem ser difícil. Esquemas de triagem incluem exames físicos, eletrocardiograma, ecocardiograma e cateterismo cardíaco com biópsia endomiocárdica seriados.

Vigilância da rejeição

A. Sinais e sintomas

A rejeição aguda pode não causar sintomas nos estágios iniciais. Com a progressão, os pacientes podem desenvolver taquicardia, taquipneia, estertores pulmonares, ritmo de galope ou hepatoesplenomegalia. Os bebês e as crianças menores podem apresentar irritabilidade, transtornos alimentares, vômitos e letargia. O objetivo é detectar a rejeição antes do desenvolvimento de comprometimento hemodinâmico, uma vez que há 50% de mortalidade no ano após um episódio de rejeição que resulta em comprometimento cardíaco.

B. Exames de imagem

Em um paciente com rejeição aguda, as radiografias do tórax podem mostrar cardiomegalia, edema pulmonar ou derrames pleurais.

C. Eletrocardiograma

Anormalidades na condução podem estar presentes, embora o achado mais típico seja a redução da voltagem do QRS. Podem ocorrer arritmias atriais e ventriculares na rejeição.

D. Ecocardiografia

A ecocardiografia é uma ferramenta não invasiva na triagem da rejeição, que é especialmente útil em todas as idades. As alterações na complacência e na função ventricular podem ser sutis inicialmente, mas são progressivas com o aumento da duração do episódio de rejeição. Um novo derrame pericárdico ou piora da insuficiência valvar também pode indicar rejeição.

E. Cateterismo cardíaco e biópsia endomiocárdica

A avaliação hemodinâmica, incluindo pressões de enchimento ventricular, débito cardíaco e consumo de oxigênio, pode ser obtida por meio de cateterismo cardíaco. A biópsia endomiocárdica é útil no diagnóstico da rejeição aguda. Contudo, como nem todos os episódios de rejeição sintomática produzem um resultado de biópsia positivo, essa ferramenta não é universalmente confiável. O aspecto de infiltração linfocitária e dano miocelular na biópsia é a característica da rejeição ao enxerto e é útil quando presente.

Tratamento da rejeição ao enxerto

O objetivo do tratamento da rejeição é reverter a cascata inflamatória imunológica. Os corticosteroides em altas doses são o tratamento de primeira linha. Ocasionalmente, a terapia adicional com preparações biológicas antitimócitos, como a globulina antitimócito ou OKT-3 (um anticorpo monoclonal murino contra o epitopo linfócito T CD3), é necessária para reverter a rejeição. A maioria dos episódios de rejeição pode ser tratada eficazmente quando diagnosticada prontamente. Em geral, a função do enxerto retorna ao seu estado basal, embora episódios de rejeição grave possam resultar em insuficiência crônica do enxerto, perda do enxerto e morte do paciente, mesmo com a terapia ideal.

Curso clínico e prognóstico

Em geral, a qualidade de vida das crianças receptoras de transplante cardíaco é relativamente boa. O risco de infecção é baixo após o período imediato pós-transplante, independentemente de imunossupressão crônica. O citomegalovírus é o patógeno mais comum responsável pela morbidade e mortalidade relacionadas à infecção em transplantados. A maioria das crianças tolera bem os patógenos ambientais. A não adesão ao uso de imunossupressão por toda a vida é preocupante, especialmente em adolescentes. Vários estudos recentes identificaram a não adesão ao tratamento como a principal causa de morte tardia. O distúrbio linfoproliferativo pós-transplante, uma síndrome relacionada à infecção por vírus Epstein-Barr, pode resultar em linfoma tipo-Burkitt, que em geral responde à redução da imunossupressão, mas, às vezes, precisa ser tratado com quimioterapia e pode ser fatal. A grande maioria das crianças não é fisicamente limitada e não necessita de restrições relacionadas ao sistema cardiovascular.

A maior preocupação a longo prazo após o transplante cardíaco está relacionada à vasculopatia cardíaca do aloenxerto (doença das artérias coronárias do transplante). A vasculopatia cardíaca do aloenxerto resulta de proliferação intraluminar da íntima coronariana, que pode resultar em oclusão luminal completa. Essas lesões são difusas e, frequentemente, envolvem os vasos distais não sendo, assim passíveis de revascularização cirúrgica, angioplastia ou colocação de *stent*. De um modo geral, a despeito de preocupações com a imunossupressão, o risco de rejeição tardia e doença coronária, a maioria dos pacientes pediátricos tem uma boa qualidade de vida, com índices de sobrevida que estão melhorando. Hoje em dia, a sobrevida em 10 anos é em torno de 60% em pacientes pediátricos. Novos agentes imunossupressores mais específicos e mais eficazes estão sendo testados atualmente em estudos clínicos ou sendo avaliados em estudos pré-clínicos, tornando o futuro promissor para crianças após transplante cardíaco. A disponibilidade de doadores permanece a principal limitação à expansão das indicações ao transplante cardíaco.

Canter CE et al: Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007 Feb 6;115(5):658–676.

Kirk R et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh official pediatric heart transplantation report—2008. J Heart Lung Transplant 2008 Sep;27(9):970–977.

Pietra BA. Transplantation immunology 2003: Simplified approach. Pediatr Clin North Am 2003 Dec;50(6):1233–1259.

HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Frequentemente sutil, com sintomas de dispneia, fadiga, dor torácica e síncope.
- Componente pulmonar de B_2 alto; ECG com HVD.
- Implica exclusão de causas secundárias de hipertensão pulmonar.
- Doença rara, progressiva e frequentemente fatal sem tratamento.

Considerações gerais

A hipertensão pulmonar inexplicada ou primária (HPP) em crianças é uma condição rara, com uma incidência global estimada de 1-2 pessoas por milhão em todo o mundo. A hipertensão pulmonar é definida como uma pressão pulmonar média maior do que 25 mmHg em repouso ou maior do que 30 mmHg durante o exercício. A HPP é um diagnóstico feito após a exclusão de todas as outras causas de hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar secundária é associada, mais comumente, a doença cardíaca congênita, doença parenquimatosa pulmonar, causas de hipoxia crônica (obstrução das vias respiratórias superiores), trombose, doença hepática, hemoglobinopatias e doença do colágeno vascular. A HPP é de difícil diagnóstico nos estágios iniciais devido as suas manifestações sutis. Os pacientes com HPP, na maioria, são mulheres jovens, embora a incidência por gênero seja igual em crianças. Historicamente, o diagnóstico de HPP em indivíduos com menos de 16 anos de idade apresentava uma sobrevida média de apenas 10 meses. Felizmente, a sobrevida está melhorando com o advento de novas terapias. A HPP familiar ocorre em 6-12% dos indivíduos afetados. Quando é conhecida uma clara associação familiar, a doença mostra evidência de antecipação genética, apresentando-se em idades mais jovens nas gerações subsequentes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O quadro clínico varia com a gravidade da hipertensão pulmonar e, geralmente, os sintomas iniciais são sutis, retardando o diagnóstico. Os sintomas iniciais podem ser dispneia, palpitações ou dor torácica, frequentemente desencadeados por exercício intenso ou esportes competitivos. Síncope pode ser o primeiro

sintoma, que em geral implica doença grave. À medida que a doença progride, os pacientes têm sinais de baixo débito cardíaco e insuficiência de ventrículo direito. A insuficiência ventricular direita pode se manifestar por hepatomegalia, edema periférico e galope de B_3 ao exame. Sopros de regurgitação pulmonar e tricúspide podem estar presentes, e o componente pulmonar de B_2 geralmente está aumentado.

B. Exames de imagem

A radiografia de tórax revela, mais frequentemente, um tronco de artéria pulmonar proeminente, e o VD pode estar aumentado. A vasculatura pulmonar periférica pode ser normal ou diminuída. Contudo, em 6% dos pacientes com HPP confirmada, a radiografia de tórax é normal.

C. Eletrocardiograma

O ECG geralmente mostra HVD com uma onda T positiva em V_1 (quando ela deveria ser positiva apenas em crianças pequenas) ou um complexo qR em V_1 ou V_{3R}. Também podem estar presentes evidências de desvio do eixo para a direita e aumento atrial direito.

D. Ecocardiograma

O ecocardiograma é uma ferramenta essencial para excluir a presença de miocardiopatias congênitas. Ele frequentemente mostra HVD e dilatação. Na ausência de doença estrutural, qualquer jato de IP ou tricúspide pode ser usado para estimar as pressões sistólica e diastólica da artéria pulmonar, respectivamente. Outras modalidades ecocardiográficas, como o índice de desempenho miocárdico e a impedância vascular, estão nos estágios iniciais do seu uso na avaliação da hipertensão pulmonar.

E. Cateterismo cardíaco e angiocardiografia

O cateterismo cardíaco é o melhor método para o diagnóstico da HPP. Como um exame invasivo, ele tem riscos associados e deve ser realizado com cautela. O procedimento é realizado para excluir causas cardíacas (p. ex., miocardiopatia restritiva) ou vasculares (p. ex., estenose de veia pulmonar) de hipertensão pulmonar, determinar a gravidade da doença e definir estratégias de tratamento. A reatividade do leito vascular pulmonar aos agentes vasodilatadores de ação curta (oxigênio, óxido nítrico ou prostaciclina) pode ser avaliada e usada para determinar as opções de tratamento. A angiografia pode mostrar uma redução no número de pequenas artérias pulmonares com vasos tortuosos.

F. Outras modalidades de avaliação

A RM cardíaca é usada em alguns pacientes para avaliar a função ventricular direita, a anatomia das artérias pulmonares e a hemodinâmica, bem como fenômenos tromboembólicos. O teste de esforço cardiopulmonar usando um cicloergômetro evidencia a gravidade da doença. De uma forma mais simples, um teste de caminhada de 6 minutos, no qual a distância percorrida e o nível de esforço percebido são medidos, tem uma forte associação independente com a mortalidade tardia na doença.

Tratamento

A meta da terapia é reduzir a pressão na artéria pulmonar, aumentar o débito cardíaco e melhorar a qualidade de vida. Os dados do cateterismo cardíaco são usados para determinar o tratamento adequado. Pacientes responsivos aos vasodilatadores pulmonares recebem bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina e o diltiazem. Pacientes não responsivos aos vasodilatadores recebem inicialmente uma de três classes de fármacos: prostanoides (como o epoprostenol), antagonistas dos receptores da endotelina (como o bosentan) ou inibidores da fosfodiesterase (como o sildenafil). Todos esses agentes têm mecanismos de ação distintos, que podem reduzir a resistência vascular pulmonar. A varfarina é usada, comumente, para anticoagulação, a fim de prevenir eventos tromboembólicos, em geral com uma meta para manter o INR entre 1,5 e 2,0.

A septostomia atrial está indicada em alguns pacientes com hipertensão pulmonar refratária e sintomas. O débito cardíaco cai à medida que a resistência vascular pulmonar se eleva, de modo que um *shunt* interatrial pode preservar o débito cardíaco esquerdo, embora seja com sangue desoxigenado. O transplante pulmonar deve ser considerado em pacientes com hipertensão pulmonar intratável e naqueles com lesões anatômicas associadas que contribuam para uma elevada pressão arterial pulmonar, como a estenose das veias pulmonares. Os procedimentos de transplante coração-pulmão parecem ter benefícios de sobrevida em relação ao transplante pulmonar isolado nos pacientes com hipertensão pulmonar.

Embora a sobrevida seja menor do que 10 meses em crianças com hipertensão pulmonar não tratada, estudos recentes têm mostrado melhora nas taxas de sobrevida de mais de 95% em 5 anos com bloqueio dos canais de cálcio e mais de 80% em 5 anos em crianças que necessitam de epoprostenol.

Ivy DD: Chronic pulmonary hypertension. In Munoz R et al (editors): *Handbook of Pediatric Cardiac Intensive Care*. Springer-Verlag, 2008.

DISTÚRBIOS DA FREQUÊNCIA E RITMO CARDÍACOS

As anormalidades do ritmo cardíaco ocorrem em duas populações diferentes de pacientes: crianças saudáveis em outros aspectos, com uma estrutura cardíaca normal, ou crianças com miocardiopatia congênita. Crianças com miocardiopatia congênita têm um maior risco de anormalidades do ritmo cardíaco, com base no próprio defeito cardíaco subjacente, nas alterações das células do músculo cardíaco associadas a um estado crônico de alteração na hemodinâmica cardíaca e em qualquer procedimento cirúrgico com linhas de sutura/cicatrização que coloquem o paciente em risco de certos tipos de arritmias.

A avaliação e o tratamento dos distúrbios de ritmo cardíaco têm avançado significativamente nas últimas décadas. Os avanços mais importantes nos últimos anos provavelmente vieram da área das bases genéticas dos distúrbios de ritmo, como a síndrome do QT longo, que será discutida ao final do capítulo. O tratamento das anormalidades do ritmo cardíaco inclui monitoração clínica sem nenhuma intervenção, medicações

antiarrítmicas, estudos eletrofisiológicos invasivos e procedimentos de ablação, marca-passos e cardioversores/desfibriladores implantáveis.

Deal BJ et al: Arrhythmic complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: Consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. Cardiol Young 2008 Dec;18 (Suppl 2):202–205.

DISTÚRBIOS DO NÓ SINUSAL

ARRITMIA SINUSAL

A variação fásica na frequência cardíaca (arritmia sinusal) é normal. Tipicamente, a frequência cardíaca sinusal varia com o ciclo respiratório, ao passo que os intervalos P-QRS-T permanecem estáveis. A arritmia sinusal acentuada é definida como uma variação de mais de 100% na frequência cardíaca. Ela pode ocorrer em associação a desconforto respiratório ou aumento da pressão intracraniana, ou pode estar presente em crianças normais. De forma isolada, ela nunca requer tratamento; contudo, ela pode estar associada a disfunção do nó sinusal ou disfunção do sistema nervoso autônomo.

BRADICARDIA SINUSAL

Dependendo da idade, a bradicardia sinusal é definida como (1) uma frequência cardíaca abaixo do limite normal para a idade (recém-nascidos a 6 anos, 60 bpm; 7-11 anos, 45 bpm; > 12 anos, 40 bpm) ou (2) uma frequência cardíaca inadequadamente baixa para o estado funcional do paciente (incompetência cronotrópica). Em pacientes gravemente enfermos, as causas comuns de bradicardia sinusal incluem hipoxia, dano ao sistema nervoso central, transtornos alimentares e efeitos colaterais de medicamentos. Apenas a bradicardia sintomática (síncope, baixo débito cardíaco ou intolerância ao exercício) requer tratamento (atropina, isoproterenol ou marca-passo cardíaco).

TAQUICARDIA SINUSAL

A frequência cardíaca normalmente se acelera em resposta ao estresse (p. ex., febre, hipovolemia ou IC). Embora a taquicardia sinusal no coração normal seja bem tolerada, a taquicardia sintomática com diminuição do débito cardíaco necessita de avaliação para doença cardíaca estrutural ou taquiarritmias verdadeiras. A primeira avaliação deve ser feita com o ECG de 12 derivações para determinar o mecanismo preciso da frequência acelerada. O tratamento pode estar indicado para correção da causa subjacente da taquicardia sinusal (p. ex., transfusão de sangue para anemia; ou correção de hipovolemia a febre).

DISFUNÇÃO DO NÓ SINUSAL

A disfunção do nó sinusal, ou doença do nó sinusal, é uma síndrome clínica de função inadequada e da frequência do nó sinusal. A anormalidade pode ser um defeito anatômico real do nó sinusal ou de seus tecidos circunjacentes, ou pode ser uma anormalidade do estímulo autônomo. Ela é definida como uma ou mais das seguintes características: bradicardia sinusal grave, arritmia sinusal acentuada, pausa ou parada sinusal, incompetência cronotrópica ou bradiarritmias e taquiarritmias combinadas. Em geral, está associada a pós-operatório de reparo de miocardiopatias congênitas (mais comumente as técnicas de Mustard ou de Senning para reparo de TGA completa ou o procedimento de Fontan), mas também é vista em corações normais, em miocardiopatias congênitas não operadas e em doenças cardíacas adquiridas. Os sintomas geralmente se manifestam entre as idade de 2 e 17 anos e consistem em episódios de pré-síncope, síncope, palpitações, palidez e intolerância ao exercício.

A avaliação da disfunção do nó sinusal pode envolver o seguinte: ECG basal, monitoração ambulatorial do ECG de 24 h, teste de esforço cardíaco e monitoração transitória de eventos. O objetivo é correlacionar qualquer alteração de ritmo cardíaco aos sintomas do paciente.

O tratamento da disfunção do nó sinusal está indicado apenas em pacientes sintomáticos. Pacientes assintomáticos podem ser observados para o aparecimento de intolerância ao exercício ou síncope, pois há pouca chance de morte súbita antes do início desses sintomas. As bradiarritmias são tratadas com agentes vagolíticos (atropina) ou adrenérgicos (aminofilina) ou marca-passos cardíacos permanentes. O tratamento antiarrítmico das taquiarritmias frequentemente produz ou aumenta a bradicardia, necessitando, assim, de marca-passo cardíaco permanente. Um marca-passo é inserido profilaticamente antes do início das medicações antiarrítmicas.

O prognóstico é excelente quando o tratamento adequado é administrado, com taxas de morbidade e mortalidade quase iguais às da miocardiopatia subjacente. Em casos graves, não tratados, a disfunção do nó sinusal pode se tornar crônica e levar à morte súbita.

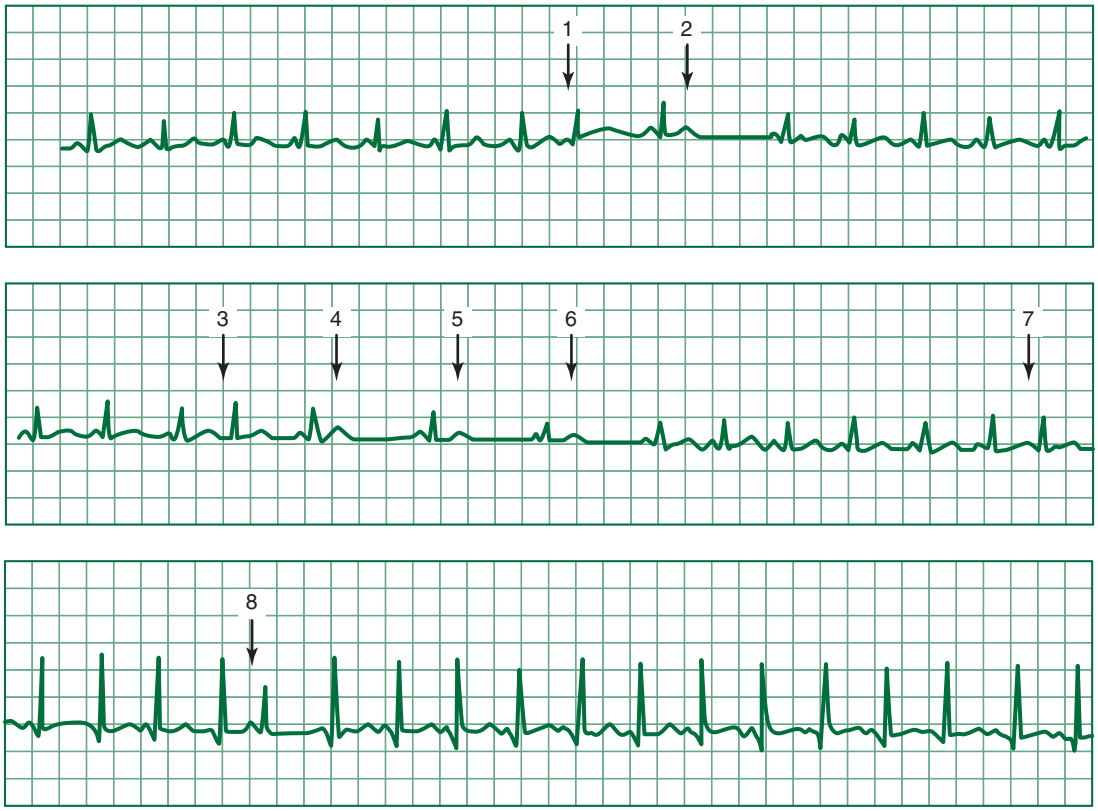
EXTRASSÍSTOLES

Extrassístoles atriais

As extrassístoles (ES, ou batimentos prematuros atriais) são desencadeadas por um foco ectópico nos átrios. Esta é a forma mais comum de ES que ocorre em pacientes pediátricos, particularmente durante os períodos fetal e neonatal. A ES pode ser conduzida (seguida de um QRS) ou não conduzida (não seguida por um QRS, já que o batimento ocorre tão cedo que o nó AV ainda está refratário) (Figura 19-4). Em geral, ocorre uma breve pausa até que o próximo batimento sinusal normal ocorra. A morfologia da onda P depende da localização do foco ectópico e da direção da atividade elétrica à medida que o restante do átrio é despolarizado. Como um achado isolado, as ES atriais são benignas e não requerem tratamento.

ES juncionais

As ES juncionais se originam no nó atrioventricular ou no feixe de His. Elas geralmente induzem um complexo QRS normal sem uma onda P precedente. Quando conduzidas de forma aberrante para os ventrículos, ocorre um QRS alargado. As ES juncionais



▲ **Figura 19-4** Registros de ritmos cardíacos na derivação DII, com ES atriais. Os batimentos 1, 3, 5, 7 e 8 são conduzidos para os ventrículos, ao passo que os batimentos 2, 4, 5 e 6 não o são.

conduzidas de forma aberrante não podem ser distinguidas das ES ventriculares, exceto por meio de estudo eletrofisiológico invasivo. As ES juncionais geralmente são benignas e não necessitam de tratamento específico.

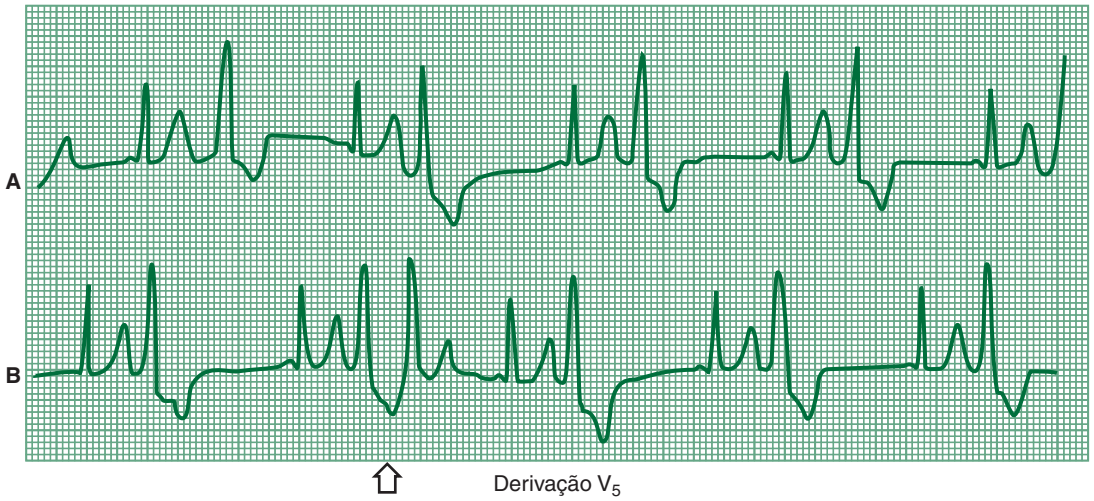
ES ventriculares

As ES ventriculares (ESV) são chamadas, às vezes, de contrações prematuras ventriculares ou ectopia ventricular. Elas são relativamente comuns, ocorrendo em 1-2% dos pacientes com coração normal. Elas se caracterizam por uma ES precoce com um complexo QRS alargado, sem uma onda P precedente e com uma pausa compensatória completa após a ES (Figura 19-5). As ESV que se originam de um único foco ectópico mostram a mesma configuração; aquelas de origem multifocal apresentam configurações variadas. A ocorrência consecutiva de duas ESV é chamada de esparcada, e três ou mais, de taquicardia ventricular. A avaliação da ectopia ventricular de alto grau será discutida mais adiante neste capítulo.

A maioria das ESV em pacientes saudáveis em outros aspectos é benigna. Contudo, a maioria dos pacientes é avaliada com exames complementares, como o ECG ambulatorial de 24 h e o teste de esforço, para excluir arritmias preocupantes. O significado das ESV pode ser confirmado fazendo o paciente exercitar-se. À medida que a frequência cardíaca aumenta, os batimentos prematuros ventriculares benignos geralmente desaparecem. Se o exercício resulta em um aumento ou parcamento/acoplamento de contrações, pode haver doença subjacente. As ESV multifocais são sempre anormais e podem ser mais perigosas. Elas podem estar associados a superdosagem de medicamentos (antidepressivos tricíclicos ou intoxicação digitálica), distúrbios eletrolíticos, miocardite ou hipoxia. O tratamento é dirigido à correção do distúrbio subjacente.

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

A taquicardia supraventricular (TSV) é um termo usado para descrever qualquer ritmo rápido que se origina dos átrios, do nó atrioventricular ou de vias acessórias. O modo de apresentação depende da frequência cardíaca, da presença de anormalidades estruturais ou funcionais cardíacas subjacentes, de doenças coexistentes e da idade do paciente. A taquicardia pode ser mal tolerada em uma criança com IC preexistente ou uma doença sistêmica subjacente, como anemia ou sepse. Ela pode passar despercebida em uma criança saudável sob os demais aspectos. A taquicardia incessante em indivíduos saudáveis, mesmo quando relativamente lenta (120-150 bpm), pode causar disfunção



▲ **Figura 19-5** Registro de ritmo na derivação V_5 com ESVs unifocais em um padrão bigeminado. A seta mostra uma ESV parcada.

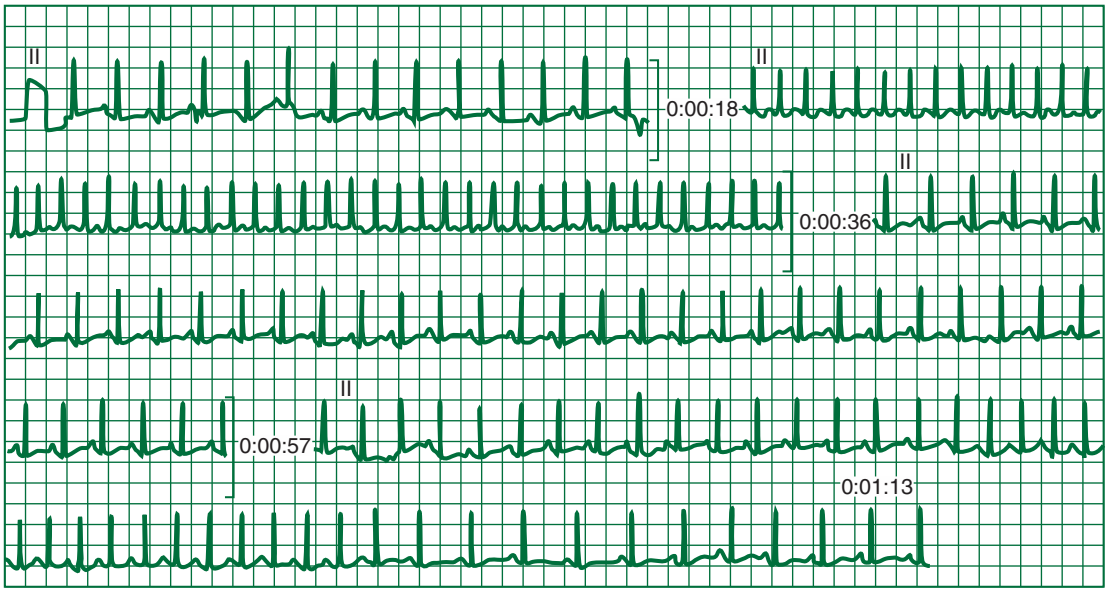
miocárdica e IC, se não for tratada. Os mecanismos da taquicardia geralmente são divididos em mecanismos automáticos e de reentrada e podem ser descritos pela localização da origem da taquicardia (Quadro 19-19).

As taquicardias automáticas são geradas quando um foco de tecido cardíaco desenvolve uma frequência de despolarização espontânea anormalmente rápida. Estas arritmias representam aproximadamente 20% das arritmias da infância e em geral estão sob influência autonômica. O ECG demonstra um QRS normal precedido por uma onda P anormal (Figura 19-6). A taquicardia ectópica juncional não tem uma onda P precedendo o QRS e pode estar associada à dissociação AV ou à condução retrógrada 1:1. As taquicardias ectópicas demonstram instalação e desaparecimento graduais e podem ser paroxísticas ou incessantes. Quando são incessantes, elas geralmente estão associadas a IC e a um quadro clínico de MCD.

Quadro 19-19 Mecanismo da taquicardia supraventricular

Local de origem	Mecanismos automáticos	Mecanismos de reentrada
Nó sinusal	Taquicardia sinusal	Reentrada no nó sinoatrial
Átrio	Taquicardia ectópica atrial Taquicardia atrial multifocal	*Flutter* atrial Taquicardia reentrante intra-atrial Fibrilação atrial
Nó atrioventricular	Taquicardia ectópica juncional	Taquicardia reentrante nodal atrioventricular (TRNAV)
Vias acessórias		Vias acessórias ocultas Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) Forma permanente de taquicardia recíproca juncional (TRJP) Taquicardia das fibras de Manhaim

A taquicardia reentrante representa cerca de 80% das arritmias pediátricas. Diferentemente das taquicardias automáticas, as taquicardias reentrantes iniciam e terminam de modo abrupto. Os mecanismos da taquicardia reentrante envolvem duas conexões atrioventriculares, nas quais a condução elétrica percorre inferiormente através de uma das vias e depois retorna pela outra, criando uma alça circular sustentada repetitiva. O circuito pode ser confinado aos átrios (*flutter atrial* em um coração normal ou *taquicardia reentrante intra-atrial* em um paciente com miocardiopatia congênita) (Figura 19-7). Ela pode ser confinada dentro do nó AV (*taquicardia reentrante nodal AV*) ou pode englobar uma conexão acessória entre o átrio e o ventrículo (*taquicardia mediada por via acessória)*. Se durante a taquicardia o impulso elétrico for transmitido de forma anterógrada (dos átrios para os ventrículos) pelo nódulo AV e retrógrada (dos ventrículos para os átrios) pela via acessória, estará presente uma taquicardia recíproca ortodrômica. Se em vez disso, o impulso for transmitido de forma anterógrada pela via acessória e retrógrada pelo nó AV, haverá uma taquicardia recíproca antidrômica. Essa última taquicardia se apresentaria como uma taquicardia de complexos largos. A *síndrome de Wolff-Parkinso-White (WPW)* é uma subclasse de taquicardia reentrante na qual, durante o ritmo sinusal, o estímulo é transmitido de forma anterógrada pela via acessória, passando ao largo do nó AV e criando uma pré-excitação ventricular (ativação excêntrica precoce dos ventrículos com um intervalo PR curto e empastamento da porção ascendente QRS, a onda delta) (Figura 19-8). A maioria dos pacientes com WPW têm corações estruturalmente normais sob os demais aspectos. Contudo, foi observado que o WPW ocorre com maior frequência em associação às seguintes miocardiopatias congênitas: atresia tricúspide, anomalia de Ebstein da valva tricúspide, MCH e TccGA.



▲ **Figura 19-6** Registro de ritmo em DII de taquicardia ectópica atrial. O traçado demonstra uma frequência variável com um máximo de 260 bpm, uma onda P anormal e um término gradual.

A melhora na sobrevida cirúrgica de pacientes com miocardiopatia congênita gerou uma nova arritmia crônica, cada vez mais prevalente, que tem sido chamada de vários nomes: taquicardia reentrante intra-atrial, taquicardia incisional, macrorreentrada ou *flutter* atrial pós-operatório. Nesta taquicardia, "corredores" de miocárdio atrial isolados eletricamente (p. ex., a valva tricúspide — istmo da veia cava inferior, ou a região entre a incisão atrial e a crista terminal) agem como vias para circuitos de reentrada de atividade elétrica sustentados. Essas taquicardias são crônicas, clinicamente refratárias e incapacitantes.

Doniger SJ, Sharieff GQ: Pediatric dysrhythmias. Pediatr Clin North Am 2006 Feb;53(1):85–105, vi.

Schlechte EA, Boramanand N, Funk M: Supraventricular tachycardia in the pediatric primary care setting: Age-related presentation, diagnosis, and management. J Pediatr Health Care 2008 Sep–Oct;22(5):289–299.

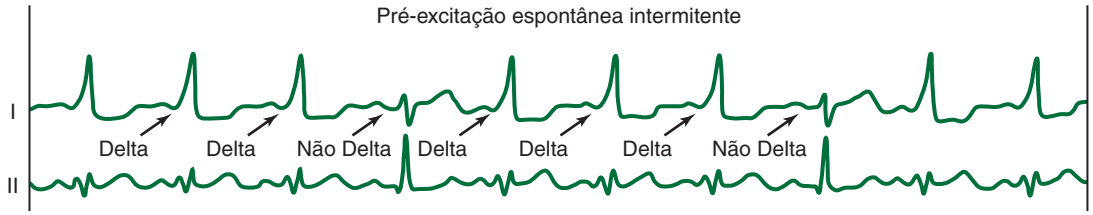
Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação varia com a idade. Os bebês tendem a ficar pálidos e mateados com o início da taquicardia e podem se tornar irritáveis. Com a taquicardia de longa duração, desenvolvem-se sinais de IC. A frequência cardíaca varia de 240-300 bpm. Crianças maiores se queixam de tontura, palpitações, fadiga e dor



▲ **Figura 19-7** Derivações aVF (F) e V_1 mostrando *flutter* atrial com ondas serrilhadas do *flutter* atrial.



▲ **Figura 19-8** Derivações DI e DII com pré-excitação ventricular espontânea intermitente (síndrome de Wolff-Parkinson-White).

torácica. A frequência cardíaca varia de 240 bpm em crianças menores a 150-180 bpm em adolescentes. A IC é menos comum em crianças do que em bebês. A taquicardia pode estar associada a defeitos cardíacos congênitos ou condições adquiridas, como miocardiopatias e miocardite.

B. Exames de imagem

As radiografias de tórax são normais durante o curso inicial da taquicardia e, portanto, geralmente não são realizadas. Se houver IC, o coração estará aumentado e a congestão venosa pulmonar será evidente.

C. Eletrocardiograma

O ECG é a ferramenta mais importante no diagnóstico da TSV e na definição do mecanismo preciso da taquicardia. Os achados incluem uma frequência cardíaca rápida e desproporcional ao quadro clínico do paciente (p. ex., uma frequência de 140 bpm com uma onda P anormal enquanto o paciente está calmo e adormecido). Nos mecanismos automáticos, o ritmo estaria irregular com aumento e diminuição graduais da frequência. Nos mecanismos reentrantes, o ritmo seria extremamente regular com pouca variabilidade. O complexo QRS em geral é o mesmo do ritmo sinusal normal. Contudo, o complexo QRS ocasionalmente está alargado (TSV com condução ventricular aberrante) e, nesses casos, a condição pode ser difícil de diferenciar da taquicardia ventricular. A presença de ondas P e sua associação com o QRS é importante na determinação do mecanismo da taquicardia. Nas taquicardias automáticas, frequentemente há uma relação 1:1 ou 2:1 A:V, com as ondas P precedendo o QRS. Nas taquicardias reentrantes, como as taquicardias mediadas por vias acessórias, frequentemente pode ser vista uma pequena onda P retrógrada logo após o QRS. Na taquicardia reentrante nodal atrioventricular, as ondas P não podem ser identificadas, pois ocorrem ao mesmo o tempo que o QRS.

▶ Tratamento

A. Tratamento agudo

Durante os episódios iniciais de TSV, os pacientes necessitam de uma monitoração cuidadosa. A correção da acidose e das anormalidades eletrolíticas também está indicada.

1. Manobras vagais — O "reflexo de mergulho" produzido pela colocação de uma bolsa de gelo na ponte do nariz por 20 s (em bebês) ou pela imersão da face em água gelada (em crianças e adolescentes) irá aumentar o tônus parassimpático e provocar o término de algumas taquicardias. A manobra de Valsalva, que pode ser realizada por crianças maiores que cooperam, também pode encerrar taquicardias reentrantes.

2. Adenosina — A adenosina bloqueia transitoriamente a condução AV e acaba com as taquicardias que incorporam o nó AV, ou pode ajudar no diagnóstico de arritmias confinadas ao átrio por causar uma pausa na condução ventricular, de modo que é possível identificar a presença de múltiplas ondas P. A dose é de 50-250 mcg/kg em bolo intravenoso rápido. Ela é antagonizada pela aminofilina e deve ser usada com cuidado em pacientes com disfunção do nó sinusal ou asma.

3. Marca-passo atrial transesofágico — A supressão atrial por marca-passo (*overdrive*) e término da taquicardia pode ser realizada a partir de um cateter com eletrodo bipolar posicionado no esôfago, adjacente ao átrio esquerdo. A supressão por marca-passo com frequências aproximadamente 30% mais rápidas do que a frequência da taquicardia (*overdrive*) irá interromper o circuito de reentrância e restaurar o ritmo sinusal.

4. Cardioversão por corrente direta — A cardioversão por corrente direta (0,5-2 J/kg sincronizado) deve ser usada imediatamente quando um paciente apresenta choque cardiovascular. Isso irá converter um mecanismo reentrante em ritmo sinusal. A taquicardia automática não responde à cardioversão.

B. Tratamento crônico

Quando o paciente tiver recebido o diagnóstico de TSV e o mecanismo tiver sido avaliado, as opções de tratamento a longo prazo podem ser consideradas. Estas incluem a monitoração clínica de recorrência da taquicardia, o manejo clínico com medicações antiarrítmicas ou um estudo eletrofisiológico invasivo e procedimento de ablação. No período neonatal e no início da infância, as medicações antiarrítmicas são a base do tratamento. As medicações como os β-bloqueadores e a digoxina são as terapias de primeira linha. Outras medicações antiarrítmicas (p. ex., verapamil, flecainida, propafenona, sotalol e amiodarona) têm ações farmacológicas amplas e são extremamente eficazes. Contudo, essas medicações também têm efeitos colaterais graves, inclusive pró-arritmias (produção de arritmias) e morte súbita, e devem ser usadas apenas sob orientação de um cardiologista pediátrico.

As taquicardias, tanto automáticas quanto reentrantes, podem ser abordadas mais definitivamente com um estudo

eletrofisiológico invasivo e procedimento de ablação. Essa é uma técnica de cateter transvascular não cirúrgica que desseca um foco de arritmia ou via acessória e cura permanentemente a arritmia. Os cateteres de ablação podem utilizar uma fonte de calor (radiofrequência) ou de frio (crioablação). Estes últimos demonstraram ser mais seguros em proximidade à área de condução normal, e, assim, o risco de bloqueio atrioventricular inadvertido é reduzido. O índice de sucesso de um procedimento de ablação em um paciente com a estrutura cardíaca normal é de aproximadamente 90%, com um risco de recorrência de 10%. O procedimento pode ser realizado em crianças ou em adultos. Em crianças com menos de 4 anos de idade, os riscos são maiores, e o procedimento deve ser reservado para aqueles cujas arritmias são refratárias ao tratamento clínico. O elevado índice de sucesso, as baixas taxas de complicação e de recorrência, além da eliminação da necessidade de medicação antiarrítmica crônica tornaram os procedimentos de ablação a opção de tratamento primária na maioria dos centros de cardiologia pediátrica. Em pacientes com miocardiopatia congênita, o estudo eletrofisiológico e os procedimentos de ablação também são utilizados para abordar substratos da arritmia. O índice de sucesso desses procedimentos é menor do que em pacientes com estrutura cardíaca normal, frequentemente relatado na faixa de 75 e 80%.

Prognóstico

A TSV em bebês e crianças geralmente tem um excelente prognóstico. Ela pode ser tratada com manejo clínico ou com os procedimentos potencialmente curativos de ablação. Contudo, há alguns raros casos de taquicardia que leva à IC ou à morte súbita. Se as taquicardias forem persistentes, então elas poderiam levar a sintomas de IC. Foram relatados raros casos de choque súbito por síndrome de WPW. O mecanismo desse evento súbito é o desenvolvimento de fibrilação atrial, conduzindo por uma via acessória para o ventrículo, levando a uma fibrilação ventricular e à morte súbita. Por esse motivo, a maioria dos centros recomenda que mesmo pacientes assintomáticos sejam submetidos a um procedimento invasivo para avaliar as propriedades de condução da via acessória no WPW.

Harahsheh A et al: Risk factors for atrioventricular tachycardia degenerating to atrial flutter/fibrillation in the young with Wolff-Parkinson-White. Pacing Clin Electrophysiol 2008 Oct;31(10):1307–1312.

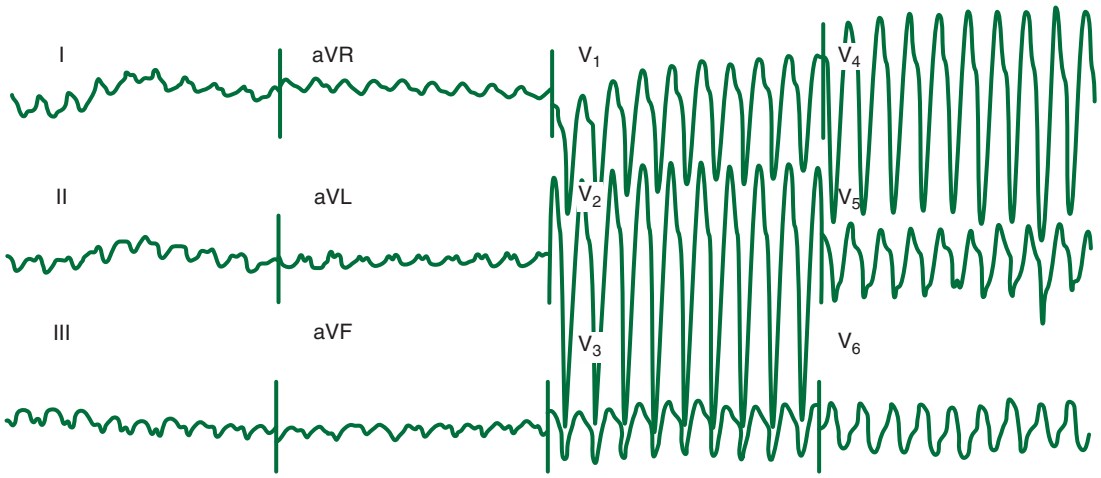
Lee PC et al: The results of radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in children. Pacing Clin Electrophysiol 2007 May;30(5):655–661.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

A taquicardia ventricular é incomum na infância (Figura 19-9). Ela está associada, frequentemente, a anormalidades subjacentes do miocárdio (miocardite, miocardiopatia, tumores miocárdicos ou pós-operatório de doença cardíaca congênita) ou toxicidade (hipoxia, desequilíbrio eletrolítico ou intoxicação medicamentosa). A taquicardia sustentada geralmente é uma situação instável e, se não for tratada, irá, quase sempre, degenerar em fibrilação ventricular.

O ritmo idioventricular acelerado é uma taquicardia ventricular sustentada que ocorre em recém-nascidos com coração normal. A frequência está dentro de 10% da frequência sinusal precedente e é uma arritmia autolimitada, que não requer tratamento.

O término agudo da taquicardia ventricular envolve a restauração do miocárdio normal, quando possível (correção do desequilíbrio eletrolítico, intoxicação medicamentosa, etc.) e cardioversão por corrente direta (1-4 J/kg), cardioversão com lidocaína (1 mg/kg) ou com amiodarona (dose de ataque de 5 mg/kg). A supressão crônica das arritmias ventriculares com



▲ **Figura 19-9** ECG de 12 derivações de uma criança com intoxicação por imipramina e taquicardia ventricular.

medicações antiarrítmicas tem muitos efeitos colaterais (inclusive pró-arritmia e morte) e deve ser iniciada no hospital sob orientação de um cardiologista pediátrico.

Batra A, Silka MJ: Ventricular arrhythmias. Prog Pediatr Cardiol 2000 May 1;11(1):39–45.

Hayashi M et al: Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 2009 May 12;119(18):2426–2434.

SÍNDROME DO QT LONGO

A síndrome do QT longo é um distúrbio maligno da condução cardíaca no qual a repolarização cardíaca é prolongada (medida do QTc no ECG), e isso predispõe o paciente a episódios súbitos de síncope, convulsões ou morte súbita (5% ao ano se não tratado). O mecanismo é uma iniciação pausa-dependente de *torsade de pointes*, uma taquicardia ventricular multifocal. O quadro pode ser congênito ou adquirido. A síndrome do QT longo congênito é herdada em um padrão autossômico dominante (mais comum) ou recessivo ou pode ocorrer espontaneamente (menos provável). O padrão de herança recessivo está associado a surdez congênita e síndrome de Jervell e Lange-Nielsen. A síndrome do QT longo é causada por um defeito em um de vários genes que codificam os canais iônicos nos miócitos cardíacos. Cerca de 10 genes foram identificados, e esses defeitos explicam 75% da população de pacientes com sinais e sintomas compatíveis com QT longo. O diagnóstico de síndrome do QT longo é suspeitado em um paciente ou uma família com história de síncope, convulsões, arritmia documentada ou parada cardíaca súbitas. A avaliação inclui um ECG que mostre uma medida de QTc longa, ECG ambulatorial de 24 h e, possivelmente, um teste ergométrico. Há hoje um teste genético disponível comercialmente para os genes primários que causam a síndrome do QT longo. Esse teste é mais útil na determinação de quem, em uma família, tem a síndrome do QT longo. Infelizmente, esse teste não pode excluir completamente a síndrome.

A base do tratamento da síndrome do QT longo tem sido a restrição ao exercício, o uso de β-bloqueadores e, possivelmente, a colocação de um cardioversor/desfibrilador implantável. Dentro dos próximos anos, espera-se que sejam desenvolvidas mais terapias dirigidas a genes específicos.

A síndrome do QT longo também pode ser adquirida, resultando de alteração da repolarização ventricular secundária a toxinas miocárdicas, isquemia ou inflamação. Essa condição também predispõe o paciente a arritmias ventriculares. Inúmeras medicações, citadas anteriormente, também podem causar prolongamento do QT.

Collins KK, Van Hare GF: Advances in congenital long QT syndrome. Curr Opin Pediatr 2006 Oct;18(5):497–502.

Kapoor JR: Long-QT syndrome. N Engl J Med 2008 May 1;358(18):1967–1968; author reply 1968.

Vetter VL et al: Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2008 May 6;117(18):2407–2423.

MORTE SÚBITA

A MCH (a causa mais comum de morte súbita em atletas jovens) e outras miocardiopatias (MCD, MC restritiva ou displasia arritmogênica de VD) podem ser hereditárias e devem ser investigadas em pacientes com parada cardíaca reanimada ou em membros da família daqueles que tiveram morte súbita. As anomalias estruturais congênitas das artérias coronárias são a segunda causa mais comum de morte súbita em atletas jovens. Essas anomalias não são hereditárias. As artérias coronárias precisam ser avaliadas em sobreviventes de eventos de morte súbita. Arritmias em pacientes em pós-operatório de miocardiopatia congênita são causas importantes de morbidade e mortalidade e podem se apresentar como eventos de morte súbita. Todos os sobreviventes de parada cardíaca necessitam de uma avaliação completa para arritmias, incluindo eletrofisiologia invasiva. Episódios de convulsão, síncope e pré-síncope em pacientes com miocardiopatia congênita devem ser investigados para a possibilidade de arritmias, e eles também podem precisar de uma ampla avaliação e tratamento eletrofisiológico.

Quando uma criança morre subitamente e de forma inesperada, ou é reanimada de uma parada cardíaca que não tem causa aparente, é necessário conduzir uma história familiar detalhada, investigando a ocorrência de convulsões, de síncope ou de morte súbita precoce. Os membros da família devem ser examinados com uma triagem para arritmias, exame físico, ECG e ecocardiograma, para detectar arritmias ou miocardiopatias.

Bar-Cohen Y, Silka MJ: Sudden cardiac death in pediatrics. Curr Opin Pediatr 2008 Oct;20(5):517–521.

DeMaso DR, Neto LB, Hirshberg J: Psychological and quality-oflife issues in the young patient with an implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm 2009 Jan;6(1):130–132.

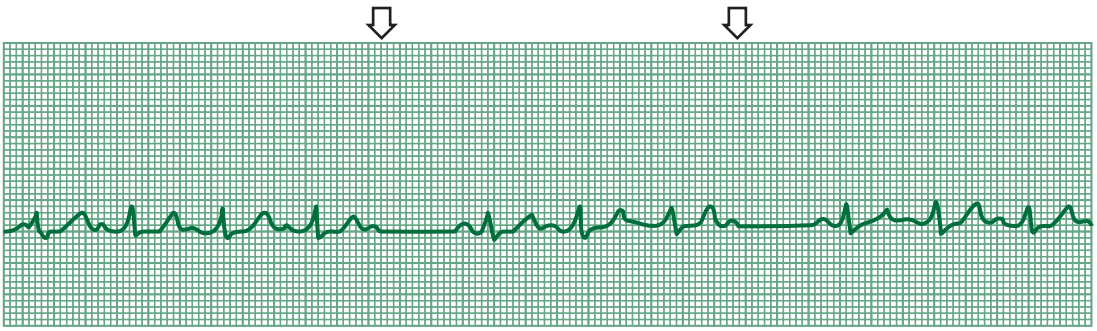
Denjoy I et al:. Arrhythmic sudden death in children. Arch Cardiovasc Dis 2008 Feb;101(2):121–125.

Wren C: Screening children with a family history of sudden cardiac death. Heart 2006 Jul;92(7):1001–1006.

DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR

Considerações gerais

O nó atrioventricular é a conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos. Os bloqueios atrioventriculares envolvem uma lentificação ou ruptura dessa conexão e são descritos de acordo com o grau dessa redução ou ruptura.



▲ **Figura 19-10** Registro de ritmo na derivação DI com bloqueio cardíaco de segundo grau, Mobitz tipo I (Wenckebach). Há um alongamento progressivo do intervalo PR antes de uma onda P não conduzida (setas).

Bloqueio atrioventricular de primeiro grau

O bloqueio cardíaco de primeiro grau é um diagnóstico eletrocardiográfico de prolongamento do intervalo PR. O bloqueio não causa problema por si só. Ele pode estar associado a defeitos cardíacos estruturais congênitos, como, por exemplo, defeitos do septo AV e TCCGA, e a doenças como a cardite reumática.

Bloqueio atrioventricular de segundo grau

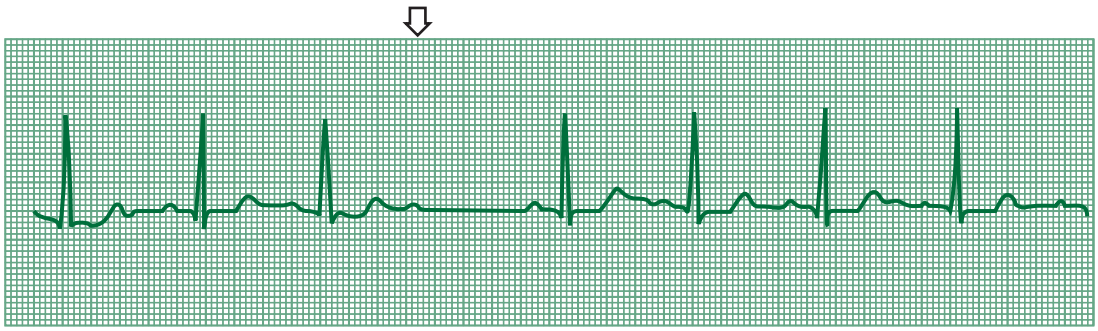
O bloqueio cardíaco Mobitz tipo I (Wenckebach) é reconhecido pelo prolongamento progressivo do intervalo PR até que não ocorra um QRS seguindo a onda P (Figura 19-10). O bloqueio cardíaco Mobitz tipo I ocorre em corações normais em repouso e, geralmente, é benigno. No bloqueio cardíaco Mobitz tipo II, não há um alongamento progressivo do intervalo PR antes do batimento interrompido (Figura 19-11). O bloqueio cardíaco Mobitz tipo II está, frequentemente, associado a doença cardíaca orgânica, sendo necessária uma avaliação completa.

Bloqueio atrioventricular total

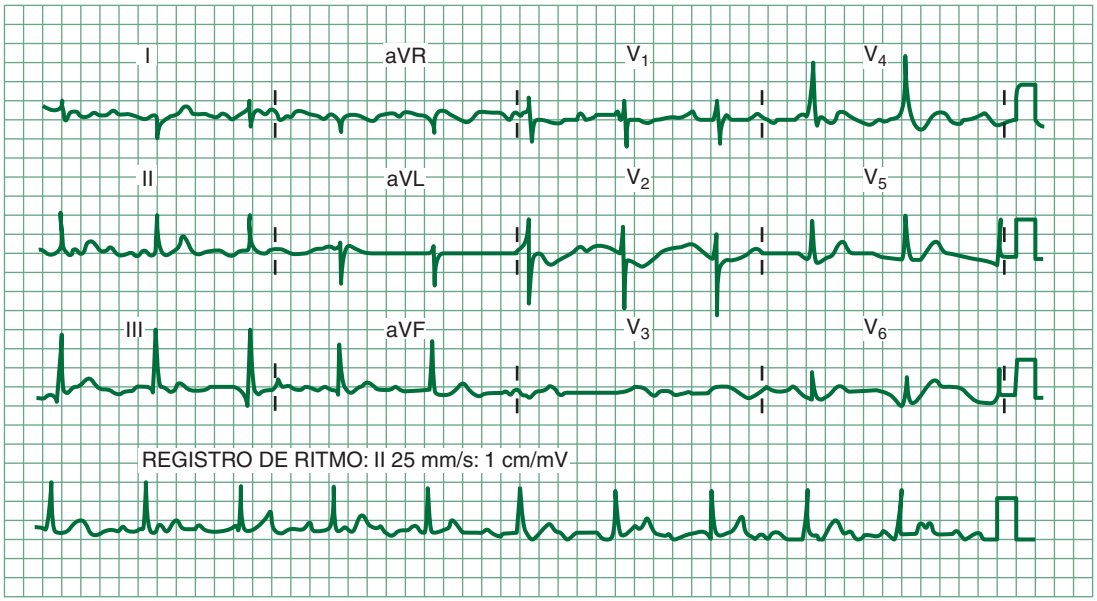
No bloqueio atrioventricular (AV) total, os átrios e os ventrículos contraem-se independentemente. As frequências ventriculares podem variar de 40-80 bpm, ao passo que as frequências atriais são mais rápidas (Figura 19-12). A forma mais comum de bloqueio atrioventricular total é o bloqueio AV total congênito que ocorre no feto ou no bebê com coração normal sob os demais aspectos. Há uma elevada associação com anticorpos maternos do lúpus eritematoso sistêmico e, portanto, é recomendado investigar a mãe de um bebê afetado mesmo que ela não tenha sintomas de doença vascular do colágeno. O bloqueio AV total congênito também está associado a algumas formas de doença cardíaca congênita (transposição corrigida congenitamente das grandes artérias e defeito do septo AV). O bloqueio AV total adquirido pode ser secundário à miocardite aguda, intoxicação medicamentosa, desequilíbrio eletrolítico, hipoxia e cirurgia cardíaca.

Achados clínicos

O achado primário em bebês e crianças com bloqueio AV total é uma frequência cardíaca significativamente baixa para a idade. O diagnóstico, com frequência, é feito no pré-natal, quando é documentada bradicardia fetal. Um ultrassom então é feito, bem como um ecocardiograma fetal. No ecocardiograma fetal, as contrações atriais e ventriculares podem ser distinguidas, e



▲ **Figura 19-11** Registro de ritmo na derivação DIII com bloqueio cardíaco de segundo grau Mobitz tipo II. Há um intervalo PR compatível com perda ocasional da condução AV (seta).



▲ **Figura 19-12** ECG de 12 derivações e registro de ritmo na derivação DII de bloqueio cardíaco completo. A frequência atrial é de 150 bpm e a ventricular é de 60 bpm.

a frequência atrial é documentada como sendo maior do que a frequência ventricular, sem relação uma com a outra. Se a frequência cardíaca for significativamente baixa, então haverá baixo débito cardíaco, redução da função cardíaca e desenvolvimento de hidropsia fetal. A adaptação pós-natal depende amplamente da frequência cardíaca; bebês com frequência cardíaca menor do que 55 bpm têm um risco significativamente maior de baixo débito cardíaco, IC e morte. Complexos QRS largos e uma frequência atrial elevada são sinais de mau prognóstico. A maioria dos pacientes tem um sopro inocente de fluxo pelo maior volume sistólico. Em pacientes sintomáticos, o coração pode ter cardiomegalia significativa e pode haver edema pulmonar.

O bloqueio AV total também pode ocorrer em pacientes maiores. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar pré-sincope, síncope ou fadiga. A avaliação cardíaca completa, incluindo ECG, ecocardiograma e monitoração ambulatorial de 24 h com Holter, é necessária para avaliar o paciente para disfunção ventricular e relacionar qualquer sintoma com arritmias concomitantes.

Tratamento

Quando o diagnóstico de bloqueio AV total é feito no feto, o tratamento depende da idade gestacional, da frequência ventricular e da presença ou ausência de hidropsia. Alguns centros advogam a administração de corticosteroides ou de estimulação β-adrenérgica. O parto de emergência pode estar indicado. O tratamento pós-natal de recém-nascidos ou pacientes maiores que apresentam sintomas significativos e requerem intervenção imediata inclui suporte temporário com infusão de isoproterenol, marca-passo transvenoso temporário ou, se necessário, marca-passo transcutâneo temporário. O tratamento a longo prazo envolve a colocação de marca-passo permanente.

Fischbach PS et al: Natural history and current therapy for complete heart block in children and patients with congenital heart disease. Congenit Heart Dis 2007 Jul;2(4):224–234.

Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal K: Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. Int J Cardiol 2006 Sep 20;112(2):153–158.

Villain E: Indications for pacing in patients with congenital heart disease. Pacing Clin Electrophysiol 2008 Feb;31 (Suppl 1): S17–S20.

SÍNCOPE

A síncope é uma perda súbita e transitória da consciência, que se resolve espontaneamente. A forma comum de síncope (desmaio simples) ocorre em 15% das crianças e é um distúrbio do controle da frequência cardíaca e da pressão arterial pelo sistema nervoso autônomo que causa hipotensão e bradicardia. Ela está associada, frequentemente, a elevação rápida e hipotensão postural, posição sentada prolongada ou hipovolemia. Os pacientes exibem sintomas vagais, como palidez, náuseas ou diaforese. A síncope, também conhecida como disfunção autonômica, pode ser avaliada com o teste de inclinação da mesa — *tilt test*. O paciente é colocado em posição supina em uma mesa inclinada e então, sob supervisão constante da frequência cardíaca e da pressão arterial, é trazido para a posição

ereta. Se os sintomas ocorrerem, eles podem ser classificados como vasodepressor (hipotensão), cardioinibitório (bradicardia) ou misto.

A síncope geralmente é autolimitada (dura aproximadamente 6 meses a 2 anos) e pode ser controlada pela utilização de sal na dieta e reposição de volume para prevenir hipovolemia. Em casos refratários, as medicações para manipular o sistema nervoso autônomo têm sido úteis. A fludrocortisona (0,1 mg/kg/dia) é um mineralocorticoide que causa reabsorção renal de sódio e assim aumenta o volume intravascular. O bloqueio β (atenolol, 0,5-2,0 mg/kg/dia) pode inibir o fluxo catecolaminérgico e ajudar a prevenir a bradicardia de rebote e hipotensão. Os agentes vagolíticos (disopiramida, 2,5 mg/kg, 4 vezes ao dia) ajudam a controlar a hipervagotonia, e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina também se mostraram eficazes para o alívio dos sintomas. A síncope que ocorre durante o exercício ou estresse, ou está associada a uma história familiar positiva é um sinal de alerta de que uma arritmia grave subjacente pode estar presente, indicando uma investigação complementar.

Johnsrude CL: Current approach to pediatric syncope. Pediatr Cardiol 2000 Nov–Dec;21(6):522–531.

Trato gastrintestinal

20

Shikha Sundaram, MD, MSCI
Edward Hoffenberg, MD
Robert Kramer, MD
Judith M. Sondheimer, MD
Glenn T. Furuta, MD

DOENÇAS DO ESÔFAGO

REFLUXO GASTRESOFÁGICO E DOENÇA DE REFLUXO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O refluxo gastresofágico (RGE) sem complicações em lactentes saudáveis é caracterizado por regurgitação pós-prandial recorrente e vômito com resolução espontânea.
- Pirose e regurgitação caracterizam o RGE em crianças maiores.
- As complicações crônicas da doença do refluxo gastresofágico (DRGE) incluem esofagite, estenose, anemia e esôfago de Barrett.
- O diagnóstico é clínico nos lactentes, o raio X do trato digestivo alto é realizado para exclusão de outras doenças gastrintestinais.

Achados clínicos

A. Lactentes com refluxo gastresofágico

O refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago é um evento fisiológico comum em bebês. A regurgitação pós-prandial frequente, que varia entre "sem esforço" e "forçada", é o sintoma mais comum de RGE em lactentes. O refluxo geralmente é benigno, mas, em casos raros, causa dificuldades de ganho de peso, recusa alimentar, cólica, ruminação e postura típica do pescoço (síndrome de Sandifer). Episódios apneicos em bebês pequenos, que ocorrem principalmente com a troca de posição após a alimentação, podem ser causados pelo refluxo. O RGE é comum em lactentes com problemas neurológicos.

O refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago ocorre durante o relaxamento espontâneo do esfincter esofágico inferior não acompanhado de deglutição. Baixas pressões no esfincter esofágico inferior ou desenvolvimento imaturo do esfincter não são causas de RGE em lactentes. Os fatores que comumente produzem refluxo em lactentes são pequena capacidade do estômago, alimentação frequente e em excesso, curto comprimento do esôfago, posição de decúbito dorsal e baixa resposta de deglutição ao fluxo de material que retorna ao esôfago. As respostas individuais dos lactentes ao estímulo do refluxo, especialmente a maturidade de suas habilidades de autoacomodação, são fatores importantes na determinação da gravidade dos sintomas relacionados ao refluxo.

Um aspecto diferencial importante na avaliação de lactentes com RGE é se o material vomitado contém bile. A êmese com presença de bile em um lactente requer avaliação imediata, já que pode ser sintoma de obstrução intestinal (má rotação com vólvulo, intussuscepção).

B. Crianças maiores com refluxo

A DRGE é diagnosticada clinicamente em crianças maiores quando o refluxo causa sintomas persistentes com ou sem inflamação do esôfago. As crianças maiores com DRGE apresentam vômito com menos frequência que os lactentes e se queixam com mais frequência de sintomas do tipo adulto de regurgitação para a boca, azia e disfagia. A esofagite ocorre em crianças com DRGE e requer endoscopia para confirmação do diagnóstico. Crianças com asma, fibrose cística, problemas de desenvolvimento, hérnia de hiato e reparo de fístula traqueoesofágica (TE) apresentam maior risco de DRGE e de esofagite.

C. Estudos diagnósticos

Em lactentes em pleno crescimento, o RGE é um diagnóstico clínico. O exame seriado do trato respiratório superior exclui as causas anatômicas do vômito, mas não é um teste preciso para detectar RGE devido a uma taxa de falso-positivos de 30%.

Nas crianças maiores com sintomas de pirose, um teste com medicação acidossupressora pode ser tanto diagnóstico quanto terapêutico. Os sintomas persistentes devem ser investigados por radiografia digestiva alta e endoscopia para exclusão de outras causas orgânicas. Estudos de pH-metria ou impedância esofágica

podem ser úteis na identificação da associação entre sintomas episódicos ou incomuns e episódios de refluxo. A pH-metria quantifica o número e a duração dos eventos de refluxo ácido. O monitoramento da impedância intraluminal esofágica é um método pH-independente para a detecção de movimentos de fluidos no esôfago. Esses estudos mostram que episódios de refluxo não ácido ocorrem com a mesma frequência que episódios de refluxo ácido, sendo que o tratamento com medicação acidossupressora modifica as proporções de eventos ácidos *versus* não ácidos, mas não o número total de eventos. A esofagoscopia com biópsia não é diagnóstica de DRGE; porém, pode identificar a presença de esofagite.

Tratamento e prognóstico

O RGE desaparece espontaneamente em 85% dos lactentes acometidos até a idade de 12 meses, coincidindo com o momento em que a criança passa a assumir a postura ereta e com o início da alimentação sólida. Até então, o volume de regurgitação pode ser reduzido oferecendo-se pequenos volumes de alimento em intervalos frequentes, aumentando a consistência do alimento com cereal de arroz (2-3 colheres de sopa por ±30 mL de fórmula). Fórmulas "antirrefluxo" pré-espessadas encontram-se disponíveis. Os antagonistas do receptor de histamina 2 (H2) (ranitidina, 5 mg/kg/dia em 2 doses) ou inibidores da bomba de prótons (omeprazol, 0,5-1,0 mg/kg/dia em 1 dose) não reduzem a frequência de refluxo, mas podem reduzir o comportamento doloroso. Os agentes procinéticos, como a metoclopramida, aceleram o esvaziamento gástrico e melhoram a função motora do esôfago, mas estudos não têm demonstrado eficácia no controle dos sintomas. O teste terapêutico, por 2 semanas, com fórmula láctea à base de proteína hidrolisada (hipoalergênica) às vezes controla a êmese e o comportamento doloroso em lactentes com sensibilidade a proteínas. As fórmulas especiais e os agentes acidossupressores são caros e devem ser suspensos se não houver melhora dos sintomas em 1-2 semanas.

A resolução espontânea é menos provável em crianças maiores com DRGE. A dor episódica causada pela pirose pode ser controlada com o uso intermitente de bloqueadores de ácido. Os pacientes com pirose ou esofagite mais grave necessitam de supressão ácida regular. A esofagite causada por DRGE não tratada pode resultar em disfunção alimentar, adelgamento do esôfago e anemia. O esôfago de Barrett, uma enfermidade pré-maligna, é raro na infância, mas pode ocorrer em pacientes com esofagite de duração muito longa.

A cirurgia para tratamento de refluxo (fundoplicatura) é indicada quando a DRGE não responde às medicações, levando a sintomas graves que incluem (1) vômitos persistentes com comprometimento do desenvolvimento e crescimento, (2) esofagite ou adelgamento do esôfago, (3) episódios apneicos com risco de morte, ou (4) doença pulmonar crônica refratária a 2-3 meses de tratamento medicamentoso máximo. A fundoplicatura também pode ser considerada em pacientes cuja resposta à medicação provavelmente seja inadequada — aqueles com hérnia de hiato extensa, problemas neurológicos, cirurgia prévia para correção de fístula TE ou esofagite grave.

Sherman PM et al.: A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol 2009 May;104(5):1278-1295 [PMID: 19352345].

Vandenplas Y et al.: Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009 (in press October 2009)

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Disfunção alimentar, disfagia, impactação de alimentos no esôfago e pirose.
- Excluir outras causas de eosinofilia esofágica antes de estabelecer o diagnóstico de esofagite eosinofílica (EEo)
- A esofagoscopia mostra exsudatos eosinofílicos brancos, pregas esofágicas aneliformes e constrição esofágica. A biópsia da mucosa esofágica mostra densa infiltração eosinofílica e hiperplasia da camada basal do epitélio.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Esta entidade reconhecida recentemente é relatada em ambos os sexos e em todas as idades, mas afeta mais frequentemente os meninos. As manifestações iniciais comuns em crianças jovens incluem disfunção alimentar e sintomas não específicos e vagos de DRGE, como dor abdominal, vômitos e regurgitação. Em adolescentes, predominam os sintomas de disfagia de alimentos sólidos e impactações agudas e recorrentes de alimentos. Sintomas como, por exemplo, pirose, podem ser relatados. Se os sintomas de uma criança não respondem ao tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico da DRGE, deve-se considerar EEo. Uma história familiar ou pessoal de atopia, asma e disfagia não é incomum.

B. Achados laboratoriais

Na endoscopia, a mucosa esofágica geralmente tem aparência anormal e apresenta espessamento, fissuras longitudinais e anéis circunferenciais. O esôfago geralmente é pontilhado por exsudatos puntiformes brancos cuja superfície se parece com *Candida*. No exame microscópico, os exsudatos brancos são compostos por eosinófilos. A camada celular basal da mucosa esofágica apresenta hipertrofia e infiltração eosinofílica (geralmente mais de 15 por 40 × campo óptico). Uma constrição longa pode ser observada, a qual pode separar-se apenas com a passagem de um endoscópio. A IgE sérica pode estar elevada, mas isso não é um achado diagnóstico. Alergênios específicos normalmente são identificados por teste cutâneo, e o paciente às vezes identifica alimentos que causam dor e disfagia.

Diagnóstico diferencial

As doenças mais comuns que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial são esofagite péptica e esofagite por *Candida*. A EEo pode fazer parte de uma gastroenteropatia eosinofílica generalizada, uma entidade muito rara, que responde aos esteroides. Os pacientes com gastroenteropatia eosinofílica também podem apresentar obstrução da via de saída gástrica ou obstrução intestinal causada por infiltrações locais extensas de eosinófilos no antro, duodeno e ceco.

Diagnóstico

O diagnóstico de EEo se baseia nas características clínicas e histopatológicas. Os sintomas relacionados à disfunção esofágica, conforme listados, devem estar presentes em associação a eosinofilia esofágica e mucosas gástrica e duodenal normais. Outras causas de eosinofilia esofágica, em especial DRGE, devem ser excluídas.

Tratamento

A exclusão dos alergênios responsáveis da dieta (dieta elementar, exclusão de alimentos identificados pelo teste cutâneo) é eficaz no controle dos sintomas. Tais dietas são úteis para lactentes, mas a adesão das crianças maiores à dieta pode ser difícil. Corticosteroides tópicos também são uma opção eficaz de tratamento. Os jatos de esteroides são administrados na cavidade oral através de um inalador dosimetrado e então deglutidos. Dois jatos de fluticasona duas vezes ao dia com a utilização de uma dose dosimetrada adequada à idade é uma recomendação comum. Os pacientes não devem enxaguar a boca ou comer antes de 30 minutos, a fim de maximizar a eficácia do esteroide inalado. Os corticosteroides sistêmicos são benéficos a pacientes com sintomas mais agudos ou graves. A dilatação esofágica pode ser necessária para tratar as constrições. Não foi identificada nenhuma relação entre EEo e neoplasias esofágicas.

Furuta GT et al.; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees: Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007 Oct;133(4):1342-1363 [PMID: 17919504].

ACALASIA DO ESÔFAGO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início gradual de obstrução esofágica distal.
- Disfagia, impactação de alimentos no esôfago, aspiração pulmonar crônica.
- Relaxamento inadequado do esôfago inferior durante a deglutição, com movimentos peristálticos anormais.
- Pressão de repouso do esfincter esofágico inferior elevada ou baixa.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A acalasia ocorre mais comumente em crianças maiores de 5 anos, mas há relatos de casos durante os primeiros 24 meses de vida. Os sintomas mais comuns na apresentação são disfagia, vômitos pós-prandiais, dor retroesternal, saciedade precoce, perda de peso e impactação de alimentos sólidos. Os pacientes podem alimentar-se mais lentamente e necessitar de grandes quantidades de líquidos ao ingerir alimentos sólidos. A disfagia é aliviada com deglutição forçada ou vômitos repetidos. Casos familiares ocorrem na síndrome de Allgrove (alacrimia, insuficiência suprarrenal e acalasia, associados a um defeito no gene AAAS no loco 12q13, que codifica a proteína ALADIN) e disautonomia familiar. Tosse crônica, sibilância, pneumonia de aspiração recorrente, anemia e baixo ganho de peso são comuns.

B. Exames de imagem e manometria

O esofagograma contrastado (bário) revela dilatação do esôfago com sinal em "bico" cônico na junção GE. A dilatação do esôfago pode não estar presente em lactentes em razão da baixa duração da obstrução distal. A fluoroscopia mostra contrações terciárias irregulares da parede esofágica, o que indica movimento peristáltico anormal no esôfago. A manometria esofágica pode revelar alta pressão de repouso do esfincter esofágico inferior, relaxamento inadequado do esfincter após a deglutição e movimentos peristálticos esofágicos anormais. Estudos com adultos por meio de manometria de alta resolução sugerem vários subtipos de acalasia, que podem prever a possibilidade de resposta a diferentes tratamentos.

Diagnóstico diferencial

As constrições congênitas ou pépticas, teias esofágicas e massas esofágicas podem simular a acalasia. A EEo manifesta-se comumente por meio de sintomas de disfagia e de impactação alimentar, de forma semelhante à acalasia. A acalasia ou espasmo cricofaríngeo é uma causa rara de disfagia em crianças, mas apresenta algumas características clínicas da acalasia primária do esfincter esofágico inferior. Pseudo-obstrução intestinal, neoplasia endócrina múltipla tipo 2b, amiloidose sistêmica e síndrome pós-vagotomia causam dismotilidade esofágica e sintomas semelhantes aos da acalasia. É provável que se suspeite de distúrbio alimentar em adolescentes do sexo feminino. Na doença de Chagas, causada pelo parasito *Trypanosoma cruzi*, há redução ou ausência de óxido nítrico sintetase neuronial e de células ganglionares nas camadas musculares do esfincter esofágico inferior, causando acalasia adquirida.

Tratamento e prognóstico

A injeção local de toxina botulínica paralisa o esfincter esofágico inferior e alivia temporariamente a obstrução, mas apresenta taxas de recorrência maiores de 50%. A dilatação pneumática do esfincter esofágico inferior produz alívio temporário da obstrução, podendo durar de semanas até anos. Devido à preocupação de que a dilatação possa aumentar a inflamação entre as camadas

da mucosa esofágica e muscular, alguns defendem o uso de miotomia cirúrgica como o melhor tratamento inicial. Embora se atinja alívio funcional duradouro por meio da divisão cirúrgica do esfíncter esofágico inferior (miotomia de Heller), há relatos de recorrência de sintomas obstrutivos de até 27% nas crianças após a miotomia. A DRGE pós-operatória é comum após miotomia do esfíncter esofágico inferior, levando alguns cirurgiões a realizar uma fundoplicatura simultaneamente com a miotomia. Em um grande estudo retrospectivo pediátrico, as taxas de resposta clínica da dilatação pneumática e da miotomia de Heller não foram significativamente diferentes.

Em razão da duração mais curta da obstrução esofágica em crianças, há menos dilatação secundária do esôfago. Assim, o prognóstico de retorno ou retenção de parte da função motora normal do esôfago após a cirurgia é melhor do que nos adultos.

Pastor AC et al.: A single center 26-year experience with treatment of esophageal achalasia: Is there an optimal method? J Pediatr Surg 2009;44(7):1349 [PMID: 19573660].

QUEIMADURA CÁUSTICA DO ESÔFAGO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de ingestão, com ou sem evidências de lesão orofaríngea.
- Odinofagia, salivação abundante e recusa alimentar típicas de lesão esofágica.
- Avaliação endoscópica da gravidade e extensão da lesão 24-48 h após a ingestão.
- Risco significativo de desenvolvimento de constrição esofágica em lesões de segundo e terceiro graus.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A ingestão de sólidos ou líquidos cáusticos (pH < 2 ou pH > 12) produz lesões esofágicas que vão desde inflamação superficial até necrose profunda com ulceração, perfuração, mediastinite ou peritonite. As substâncias ácidas podem causar lesão mais limitada devido ao pequeno volume ingerido em decorrência do gosto azedo. Além disso, a exposição do esôfago a ácidos produz, com frequência, uma necrose de coagulação superficial com formação de escaras. Em contrapartida, o gosto mais palatável dos álcalis pode levar a sua maior ingestão, com subsequente necrose liquefativa, resultando em penetração mais profunda da mucosa. Além do pH, fatores que determinam a gravidade da lesão causada pela ingestão cáustica incluem a quantidade ingerida, o estado físico do agente e a duração da exposição da mucosa. Por essas razões, as formulações em pó ou em gel de detergente para a máquina de lavar louças são especialmente perigosas devido ao seu gosto insípido, alto pH e tendência de adesão à mucosa. Os sintomas de rouquidão, estridor e dispneia sugerem lesão associada das vias respiratórias, ao passo que a odinofagia, a salivação e a recusa alimentar são características de lesão esofágica mais grave. Os lábios, a boca e as vias respiratórias devem ser examinados se houver suspeita de ingestão cáustica, embora até 12% das crianças sem lesões orais possam apresentar lesão esofágica importante.

B. Estudos de imagem

A esofagoscopia geralmente é parte da avaliação de rotina da ingestão cáustica para determinar a gravidade e a extensão da lesão esofágica. O momento da realização da endoscopia é importante, pois a endoscopia pode não indicar a verdadeira gravidade da lesão, se for realizada muito precocemente (< 24-48 h) e pode aumentar o risco de perfuração se realizada tardiamente (> 72 h). A classificação das lesões esofágicas em de primeiro grau (lesão superficial, apenas eritema), de segundo grau (que atravessam a mucosa e apresentam eritema, ulceração e erosão) e de terceiro grau (transmural com erosão circunferencial e ulceração profunda da mucosa) pode auxiliar na previsão do prognóstico. As lesões circunferenciais têm maior risco de formação de estenose. A dilatação endoscópica do esôfago poderá ser necessária, mas não deve ser realizada na fase aguda da lesão. Raios X simples do tórax e do abdome podem ser realizados se houver suspeita clínica de perfuração. Estudos contrastados do esôfago podem ser realizados quando a avaliação endoscópica não estiver disponível, mas é improvável que detectem lesões de grau 1 e 2.

Tratamento e prognóstico

A observação clínica é sempre prudente após relato de ingestão cáustica, pois geralmente é difícil prever a gravidade da lesão esofágica no momento da apresentação. Não se deve induzir o vômito, e a administração de agentes tamponantes deve ser evitada para prevenir uma reação exotérmica no estômago. Corticosteroides intravenosos (IV) (p. ex., metilprednisolona, 1-2 mg/kg/dia) são administrados imediatamente para reduzir o edema oral e da laringe. Muitos centros defendem o uso contínuo de corticosteroides durante a primeira semana para diminuir o risco de formação de estenose; contudo, metanálises não têm demonstrado o benefício clínico dessa prática. A administração de líquidos IV será necessária se a disfagia não permitir a ingestão oral. O tratamento pode ser interrompido se houver apenas queimaduras de primeiro grau à endoscopia. Há recomendação de cobertura com antibióticos de amplo espectro com cefalosporinas de terceira geração para reduzir a formação de estenose por meio da prevenção da colonização bacteriana no tecido necrótico. Quando as radiografias mostram erosão para o interior do mediastino ou peritônio, o uso de antibióticos é obrigatório. Geralmente, usa-se bloqueadores de ácidos para diminuir lesão adicional devido ao de refluxo ácido.

A estenose esofágica desenvolve-se em áreas de adelgamento anatômico (abertura torácica superior, junção GE ou ponto de compressão onde o brônquio esquerdo cruza o esôfago) onde o contato com o agente cáustico é mais prolongado. As estenoses podem desenvolver-se rápida ou gradualmente durante vários meses. Elas ocorrem apenas com necrose esofágica de extensão

total, e a prevalência de formação de estenose varia de 10-50%. O encurtamento do esôfago é uma complicação tardia que pode causar hérnia de hiato. Dilatações repetidas do esôfago podem ser necessárias à medida que uma estenose se desenvolve; além disso, a colocação de endoprótese esofágica pode ser benéfica durante o período inicial do tratamento. Em uma análise multicêntrica recente, a administração endoscópica de mitomicina C tópica foi eficaz no tratamento de estenoses esofágicas cáusticas refratárias. A substituição cirúrgica do esôfago por interposição colônica ou tubo gástrico pode ser necessária no caso de estenoses longas resistentes à dilatação.

Riffat F, Cheng A: Pediatric caustic ingestion: 50 consecutive cases and a review of the literature. Dis Esophagus 2009;22:89-94 [PMID: 18847446].

Rosseneu S et al.: Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:336-341 [PMID: 17325554].

CORPOS ESTRANHOS NO TRATO ALIMENTAR

Na população pediátrica, a ingestão de itens não alimentares é um evento comum, que corresponde a 80% das ingestões de corpos estranhos. Felizmente, 80-90% dos corpos estranhos passam pelo aparelho GI e são eliminados espontaneamente, sendo que apenas 10-20% necessitam de tratamento endoscópico ou cirúrgico. À apresentação, os sintomas mais comuns de ingestão de corpo estranho são disfagia, odinofagia, salivação excessiva, regurgitação e dor abdominal. Deve-se ter um alto índice de suspeita em crianças pequenas que estão começando a engatinhar ou caminhar que apresentam esses sintomas, mesmo na ausência de alguém que tenha testemunhado a ingestão. Se a ingestão tiver sido presenciada por alguém, o momento do evento importante, já que terá implicações nos procedimentos endoscópicos necessários para a remoção do corpo estranho. Estudos de contraste devem ser evitados, pois podem interferir na endoscopia, e alguns materiais de contraste hipertônicos podem causar edema pulmonar se aspirados no caso de obstrução esofágica.

Os corpos estranhos mais comuns ingeridos por crianças são as moedas, e eles tendem a se alojar nas áreas de menor diâmetro — valécula, abertura torácica superior, junção GE, piloro, ligamento de Treitz, junção ileocecal e estenoses congênitas ou adquiridas. Os corpos estranhos devem ser removidos do esôfago dentro de 24 h, a fim de evitar ulceração, que pode causar sérias complicações, como erosão para o interior de um vaso ou formação de estenose. Pilhas redondas (de relógio) alojadas no esôfago são especialmente preocupantes e devem ser removidas imediatamente. Elas podem causar uma lesão termoelétrica em períodos tão curtos quanto 2 h, e há relatos de óbito devido à formação de fístula aortoentérica em algumas semanas após a remoção. No estômago, essas pilhas geralmente não causam problemas, mas devem ser monitoradas com cuidado para que sua eliminação imediata seja garantida. A impactação de um corpo estranho ou bolo alimentar no esôfago também deve levar à suspeita de uma possível estenose esofágica subjacente causada por EEo, doença péptica ou anomalia congênita. O uso de glucagon para a impactação de alimentos no esôfago é controverso, mas o uso de amaciante de carnes deve ser certamente evitado, devido ao risco de morte por perfuração.

Corpos estranhos lisos no estômago, como botões ou moedas, podem ser monitorados, sem tentativa de remoção, por vários meses, se a criança não apresentar sintomas. Alfinetes retos e parafusos e pregos cuja extremidade cega for mais pesada que a extremidade afiada, geralmente são eliminados sem incidentes. Palitos de madeira devem ser removidos por conter flora bucal, que pode causar formação de abscesso se o palito permanecer retido na parede intestinal. Alfinetes de segurança grandes e abertos devem ser removidos do estômago porque podem não passar pelo esfíncter pilórico, podendo provocar perfuração. Objetos mais longos que 5 cm podem não passar pelo ligamento de Treitz e devem, portanto, ser removidos. A remoção de imãs deve ser considerada somente se houver a ingestão de mais de um objeto. Existe risco de fístula ou erosão do tecido da mucosa entre dois ímãs aderidos um ao outro. O uso de soluções eletrolíticas balanceadas à base de polietilenoglicol para lavagem pode ajudar na eliminação de corpos estranhos pequenos alojados no estômago ou intestino. A lavagem é especialmente útil para acelerar a eliminação de pilhas em formato de disco ou de comprimidos potencialmente tóxicos. A não eliminação de um corpo estranho liso do estômago após vários dias sugere a possibilidade de obstrução da via de saída gástrica.

A maioria dos corpos estranhos pode ser removida do esôfago ou estômago por um endoscopista experiente. Em algumas circunstâncias, uma técnica alternativa pode ser utilizada. Um radiologista experiente, por meio da fluoroscopia, pode usar um cateter de Foley com balão inflado abaixo do corpo estranho para remover corpos estranhos lisos e redondos do esôfago superior. As contraindicações incluem dificuldade de assegurar as vias respiratórias, indicação de que o corpo estranho está presente há vários dias e cirurgia esofágica prévia.

Adu-Frimpong J, Sorrell J: Magnetic toys: The emerging problem in pediatric ingestions. Pediatr Emerg Care 2009;25:42-43 [PMID: 19148014].

Hamilton JM, Schraff SA, Notrica DM: Severe injuries from coin cell battery ingestions: 2 case reports. J Pediatr Surg 2009;44:644-647 [PMID: 19302876].

Wong KK, Fang CX, Tam PK: Selective upper endoscopy for foreign body ingestion in children: An evaluation of management protocol after 282 cases. J. Pediatr Surg 2006;41:2016-2018 [PMID: 17161195].

DOENÇAS DO ESTÔMAGO E DUODENO

HÉRNIA DE HIATO

Nas *hérnias de hiato paraesofágicas*, o esôfago e a junção GE encontram-se em sua posição anatômica normal, mas a cárdia gástrica apresenta hérnia com projeção para o hiato diafragmático ao longo da junção GE. Nas *hérnias de hiato por deslizamento*, a junção GE e uma porção do estômago proximal são deslocadas acima do hiato diafragmático. As hérnias de hiato por deslizamento são comuns. As hérnias paraesofágicas congênitas são raras na infância. Os pacientes podem apresentar infecções

pulmonares recorrentes, vômitos, anemia, atraso no desenvolvimento e no crescimento ou disfagia. A causa mais comum de hérnia paraesofágica é a cirurgia de fundoplicatura prévia. Estudos radiológicos geralmente revelam uma massa cística no mediastino posterior ou dilatação do esôfago. O diagnóstico costuma ser feito por radiogramas seriados do aparelho digestivo alto ou TC do tórax e abdome. Há controvérsias sobre o uso de tela biossintética no reparo dessas hérnias iatrogênicas, pois o uso reduz o risco de hérnia, mas também está associado à erosão esofágica em crianças. O RGE pode acompanhar as hérnias de hiato por deslizamento, embora a maioria não produza sintomas. A fundoplicatura é indicada se as hérnias paraesofágicas ou de deslizamento produzirem sintomas persistentes.

Dutta S: Prosthetic esophageal erosion after mesh hiatoplasty in a child, removed by transabdominal endogastric surgery. J Pediatr Surg 2007;42:252-256 [PMID: 17208576].

Karpelowsky JS, Wieselthaler N, Rode H: Primary paraesophageal hernia in children. J. Pediatr Surg 2006;41:1588-1593 [PMID: 16952596].

St Peter SD, Ostlie DJ, Holcomb GW, III: The use of biosynthetic mesh to enhance hiatal repair at the time of redo Nissen fundoplication. J Pediatr Surg 2007;42:1298-1301 [PMID: 17618902].

ESTENOSE PILÓRICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hipertrofia muscular pós-natal do piloro.
- Obstrução progressiva da via de saída gástrica, vômito não biliar, desidratação e alcalose em lactentes menores que 12 semanas.
- Raio X com contraste do trato gastrintestinal ou ultrassom abdominal são diagnósticos.

A causa de hipertrofia muscular pilórica pós-natal com obstrução da via de saída gástrica é desconhecida. A incidência é de 1-8 a cada 1.000 nascimentos, com predominância masculina de 4:1. Há história familiar em 13% dos pacientes. Alguns estudos sugerem que a eritromicina no período neonatal está associada à alta incidência de estenose pilórica em lactentes menores de 30 dias. Estudos que investigam o risco de estenose pilórica por exposição a antibióticos macrolídeos via leite materno apresentam resultados conflitantes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O vômito pós-prandial em jato normalmente aparece entre a 2ª e 4ª semanas de vida, mas pode surgir mais tardiamente (até 12 semanas). O vômito começa ao nascimento em aproximadamente 10% dos casos, e o início dos sintomas pode ocorrer tardiamente em recém-nascidos prematuros. O vômito raramente é biliar, mas pode apresentar raias de sangue. Os lactentes costumam se apresentar famintos e mamam avidamente. Ocorre constipação, perda de peso, irritabilidade, desidratação e, finalmente, apatia. A parte superior do abdome pode distender-se após a alimentação, podendo-se observar ondas peristálticas gástricas salientes da esquerda para a direita. Uma massa oval, com 5-15 mm na dimensão mais longa, pode ser sentida na palpação profunda do abdome superior direito, especialmente após o vômito.

B. Achados laboratoriais

Ocorre alcalose hipoclorêmica com depleção de potássio. A desidratação aumenta os níveis de hemoglobina e de hematócrito. Ocorre bilirrubinemia não conjugada leve em 2-5% dos casos.

C. Exames de imagem

Radiografias seriadas do trato gastrintestinal superior com uso de bário revelam retenção de contraste no estômago e um canal pilórico longo e estreito com traço duplo de bário. A hipertrofia da massa muscular produz defeitos de enchimento semilunares característicos no antro. O piloroespasmo isolado é comum em lactentes pequenos, mas insuficiente para que se estabeleça o diagnóstico de estenose pilórica. A ultrassonografia mostra um anel muscular hipoecoico com mais de 4 mm de espessura, com centro hiperdenso e comprimento do canal pilórico maior que 15 mm. Os lactentes com menos de 21 dias podem não preencher esses critérios ultrassonográficos clássicos, necessitando de avaliação clínica para a interpretação de medidas "limítrofes" da espessura do músculo pilórico.

Tratamento e prognóstico

A piloromiotomia de Ramstedt é o tratamento de escolha e consiste na incisão até a mucosa, ao longo da extensão do piloro. O procedimento pode ser realizado via laparoscopia, com eficácia semelhante e resultado cosmético melhor do que nos procedimentos abertos. Uma alternativa, a piloromiotomia em duplo Y, vem sendo investigada, e os resultados preliminares sugerem resolução mais rápida dos vômitos e aumento no ganho de peso na primeira semana de pós-operatório em comparação ao procedimento de Ramstedt. O tratamento da desidratação e do desequilíbrio eletrolítico é obrigatório antes do tratamento cirúrgico, mesmo que sejam necessárias 24-48 h. O uso de cimetidina IV e de outros agentes bloqueadores de ácidos demonstrou, em pequenos estudos, corrigir rapidamente a alcalose metabólica, permitindo a progressão mais rápida para a cirurgia e a resolução dos sintomas. O prognóstico após a cirurgia é excelente. Os pacientes geralmente apresentam vômitos no pós-operatório em consequência de gastrite, esofagite ou refluxo GE associado. O raio X pós-operatório com bário permanece anormal durante muitos meses, apesar do alívio dos sintomas.

Alalayet YF et al.: Double-Y pyloromyotomy: A new technique for the surgical management of infantile hypertrophic pyloric stenosis. Eur J Pediatr Surg 2009;19:17-20 [PMID: 19221947].

Banieghbal B: Rapid correction of metabolic alkalosis in hypertrophic pyloric stenosis with intravenous cimetidine: Preliminary results. Pediatr Surg Int 2009;25:269-271 [PMID: 19169692].

Goldstein LH et al.: The safety of macrolides during lactation. Breastfeed Med 2009;4(4) [PMID: 19366316].

ÚLCERA GÁSTRICA E DUODENAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Erosões localizadas da mucosa gástrica ou duodenal.
- Dor e sangramento são os sintomas mais comuns.
- Doença grave de base, infecção por *Helicobacter pylori* e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são as causas mais comuns em crianças.
- Diagnóstico por endoscopia.

Considerações gerais

As úlceras gástricas e duodenais ocorrem em qualquer idade. Os meninos são afetados com maior frequência que as meninas. Nos EUA, a maioria das úlceras gástricas e duodenais está associada a doenças de base, toxinas ou substâncias que causam redução das defesas das mucosas.

Mundialmente, a causa mais comum de úlcera gástrica e duodenal é a infecção da mucosa gástrica por *H. pylori*. A infecção causa gastrite nodular e úlcera duodenal ou gástrica. A infecção persistente está associada a tumores gástricos linfoides e à adenocarcinoma. Entre 10 e 20% das crianças norte-americanas possuem anticorpos contra o *H. pylori*. A prevalência de anticorpos aumenta com a idade, condições precárias de saneamento, aglomeração de pessoas no domicílio e exposição familiar. Em alguns países em desenvolvimento, mais de 90% das crianças em idade escolar apresentam evidências sorológicas de infecção prévia ou atual. Diferentemente das úlceras secundárias ao *H. pylori*, as úlceras que não são causadas por esse patógeno tendem a ocorrer com a mesma frequência em meninos e meninas, aparecem em idade mais jovem e têm maior probabilidade de recidiva. Evidências recentes sugerem que a prevalência de úlceras pépticas não *H. pylori* está crescendo.

As doenças que predispõem a úlceras secundárias incluem doença do SNC, queimaduras, sepse, falência de múltiplos órgãos, doença pulmonar crônica, doença de Crohn, cirrose e artrite reumatoide. As substâncias mais comuns que causam úlceras secundárias são ácido acetilsalicílico, álcool e AINEs. O uso de AINEs produz úlceras em todo o trato gastrintestinal superior, mas com maior frequência no estômago e no duodeno. Observou-se que as lesões ulcerativas graves em recém-nascidos a termo estão associadas ao uso de antiácidos pela mãe no último mês de gravidez.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em crianças menores de 6 anos, vômito e sangramento gastrintestinal superior são os sintomas mais comuns da úlcera gástrica e duodenal. As crianças maiores tendem a se queixar mais de dor abdominal. O primeiro ataque de gastrite aguda por *H. pylori* pode ser acompanhado de vômitos e hematêmese. As úlceras no canal pilórico podem causar obstrução da via de saída gástrica. A perda crônica de sangue pode causar anemia ferropriva. A penetração profunda da úlcera pode causar erosão de arteríolas da mucosa, provocando hemorragia aguda. Úlceras duodenais penetrantes (especialmente comuns durante o tratamento quimioterápico de câncer, imunossupressão e em unidades de tratamento intensivo) podem perfurar a parede duodenal, causando peritonite ou abscesso.

B. Estudos diagnósticos

A endoscopia do trato gastrintestinal superior é o exame diagnóstico mais preciso. Ela permite também a identificação de outras causas de sintomas pépticos, como esofagite, enteropatia eosinofílica e doença celíaca. O raio X do trato gastrintestinal superior com uso de bário pode revelar uma cratera ulcerativa. Sinais leves sugestivos de doença péptica em adultos (espasticidade duodenal e pregas irregulares e espessas) não são indicadores confiáveis em crianças. A avaliação do *H. pylori* pode ser realizada medindo-se a atividade da urease nas biópsias gástricas ou pela avaliação respiratória após administração oral de ureia radiomarcada. Ambos os métodos mostram sensibilidade e especificidade maior que 95% em crianças de até 2 anos. Os antígenos contra *H. pylori* podem ser mensurados nas fezes e ser um teste não invasivo preciso para a detecção de infecção. Os anticorpos séricos contra *H. pylori* apresentam baixa sensibilidade e especificidade e não confirmam se há infecção ativa ou se há necessidade de tratamento. Se a endoscopia não estiver disponível, o anticorpo IgG *H. pylori* é mais confiável que o IgA ou IgM para identificar infecção ativa. No caso de ulcerações graves ou recorrentes não causadas por *H. pylori*, estresse ou medicamentos, deve-se considerar a determinação do nível sérico de gastrina, a fim de avaliar a presença de tumor produtor de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison).

Tratamento

A supressão ou neutralização ácida é o esteio da terapia antiulcerosa. Antiácidos líquidos nos volumes necessários para neutralizar o ácido gástrico geralmente são inaceitáveis em crianças. Os antagonistas do receptor H2 e os inibidores da bomba de próton são mais eficazes e normalmente produzem cicatrização endoscópica em 4-8 semanas.

Alternativamente, regimes de 7-14 dias com sucralfato podem ser úteis como agente protetor da mucosa, acelerando a cicatrização e reduzindo os sintomas. Dietas leves não aceleram a cicatrização, mas alimentos que causam dor devem ser evitados. A cafeína deve ser evitada, pois aumenta a secreção de ácido gástrico. O ácido acetilsalicílico, álcool, AINEs e outros irritantes gástricos também devem ser evitados.

O tratamento da infecção por *H. pylori* requer erradicação do patógeno. Há possibilidade de redução espontânea da infecção. O tratamento clínico ideal ainda não está bem definido. Combinações de amoxicilina, metronidazol, claritromicina e subsalicilato de bismuto durante 10-14 dias, ou amoxicilina durante 14 dias juntamente com omeprazol durante 6 semanas são

eficazes. A claritromicina durante 7 dias com inibidor de bomba de próton durante 6 semanas também é eficaz. A resistência aos antibióticos é comum. Uma questão clínica ainda não resolvida é se os regimes recorrentes de antibióticos devem ser usados para erradicar a infecção causada por *H. pylori* resistente. Alguns dados epidemiológicos sugerem que a incidência de DRGE e de esôfago de Barrett vem aumentando em indivíduos brancos do sexo masculino em consequência da erradicação agressiva do *H. pylori*.

O tratamento endoscópico de úlceras com sangramento pode ser considerado no caso de lesões graves ou refratárias que apresentam risco importante de morbidade ou mortalidade. As opções terapêuticas incluem tratamento com injeção de substâncias, aplicação de eletrocoagulação mono ou bipolar, colocação de "clipes" ou utilização de eletrocoagulação com argônio (APC).

Elitsur et al.: Urea breath test in children: The United States prospective, multicenter study. Helicobacter 2009;14(2):134-140 [PMID: 19298341].

Tam YH et al.: Helicobacter pylori-positive versus Helicobacter pylori-negative idiopathic peptic ulcers in children with their long-term outcomes. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48(3):299-305 [PMID: 19274785].

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA

A herniação do conteúdo abdominal através do diafragma geralmente ocorre em razão de um defeito posterolateral no diafragma (forame de Bochdalek). Em aproximadamente 5% dos casos, o defeito no diafragma é retroesternal (forame de Morgagni). As hérnias surgem a partir da incapacidade dos primórdios diafragmáticos de fundirem-se e dividirem as cavidades torácica e abdominal entre a 8ª e 10ª semanas de gestação. Podem ocorrer diferentes graus de protrusão das vísceras abdominais através da abertura diafragmática. Oitenta por cento dos defeitos posterolaterais acometem o diafragma esquerdo. Na eventração do diafragma, uma porção da membrana diafragmática com elementos musculares hipoplásicos sofre contração para dentro do tórax e produz sintomas semelhantes, mas mais leves. Com o advento do óxido nítrico inalatório, da ventilação oscilatória de alta frequência e da oxigenação da membrana extracorpórea, as taxas recentes de sobrevida em recém-nascidos com hérnia diafragmática congênita (HDC) chega a 82%. Eventualmente, a hérnia diafragmática é identificada pela primeira vez em um lactente ou criança maior acidentalmente durante um raio X ou exame físico de rotina. Essas crianças costumam apresentar um prognóstico muito mais favorável que os recém-nascidos. Os sobreviventes da HDC em geral apresentam dilatação esofágica e RGE importante, que podem estar relacionados a achados de inervação intrínseca anormal do esôfago inferior.

Mettauer NL et al.: One-year survival in congenital diaphragmatic hernia, 1995-2006. Arch Dis Child 2009;94:407 [PMID: 19383869].

Pederiva F et al.: Abnormal intrinsic esophageal innervation in congenital diaphragmatic hernia: A likely cause of motor dysfunction. J Pediatr Surg 2009;44:496-499 [PMID: 19302847].

OBSTRUÇÃO DUODENAL CONGÊNITA

Considerações gerais

A obstrução geralmente é classificada como intrínseca ou extrínseca, embora casos raros de anomalias intrínsecas e extrínsecas simultâneas tenham sido relatados. A obstrução duodenal extrínseca normalmente é decorrente de bandas peritoneais congênitas associadas à má rotação intestinal, pâncreas anular ou duplicação duodenal. Em casos raros, uma veia porta pré-duodenal também está associada à obstrução extrínseca. A obstrução intrínseca é causada por estenose, diafragma (ou membrana) mucoso ou atresia duodenal. Na atresia, o lúmen duodenal pode ser obstruído por uma membrana ou ser totalmente interrompido, com um cordão fibroso entre os dois segmentos. A atresia geralmente é mais distal do que proximal à ampola de Vater. Em mais ou menos 2/3 dos pacientes com obstrução duodenal congênita, existem outras anomalias associadas.

Estudos de imagem

O diagnóstico da obstrução duodenal congênita normalmente é feito no período pré-natal, por meio de ultrassom. O diagnóstico pré-natal prevê obstrução total em 77% dos casos e está associado a poli-hidrâmnio, à prematuridade e a um maior risco de complicações materno-fetais. A presença do sinal de "dupla bolha" no ultrassom, juntamente com uma banda ecogênica na segunda porção do duodeno, mostrou sensibilidade e especificidade de 100% para diagnóstico de pâncreas anular. Radiografias abdominais simples pós-natais revelam distensão gasosa do estômago e do duodeno proximal (o sinal radiológico de "dupla bolha"). No vômito protraído, há menos ar no estômago e menos distensão abdominal. A ausência de gás intestinal distal sugere atresia ou obstrução extrínseca grave, ao passo que um padrão de ar intestinal esparso em todo o abdome inferior pode indicar obstrução duodenal parcial. O enema de bário pode ser útil para determinar a presença de má rotação ou atresia no trato GI inferior.

Achados clínicos

A. Atresia duodenal

O poli-hidrâmnio materno é comum e geralmente leva ao diagnóstico pré-natal por meio da ultrassonografia. O vômito (normalmente com bile) e a distensão epigástrica começam poucas horas após o nascimento. A presença de mecônio pode ser normal. A atresia duodenal geralmente está associada a outras anomalias congênitas (30%), incluindo atresia do esôfago, atresias intestinais e anomalias cardíacas e renais. A prematuridade (25-50%) e a síndrome de Down (20-30%) também estão associadas.

B. Estenose duodenal

Nesta anomalia, a obstrução duodenal não é total. O início dos sintomas obstrutivos evidentes pode ser tardio, levando semanas ou até anos para aparecerem. Embora a área estenótica geralmente seja distal à ampola de Vater, o vômito nem sempre contém bile. A estenose ou atresia duodenal é a malformação

mais comum do trato GI em crianças com síndrome de Down, ocorrendo em 3,9%.

C. Pâncreas anular

O pâncreas anular é um defeito de rotação no qual a fusão normal dos brotos pancreáticos dorsal e ventral não ocorre e um anel de tecido pancreático circunda o duodeno. O sintoma de apresentação é a obstrução duodenal. A síndrome de Down e as anomalias congênitas do trato GI ocorrem com frequência. O poli-hidrâmnio é comum. Os sintomas podem desenvolver-se tardiamente na infância ou até mesmo na idade adulta se a obstrução não for total nos primeiros 2 anos de vida. O tratamento consiste em duodenostomia ou duodenojejunostomia sem dissecação cirúrgica ou secção do anel pancreático.

Tratamento e prognóstico

Em geral, a duodenoduodenostomia é realizada para desviar da área com estenose ou atresia. Há relatos isolados de dilatação endoscópica por balão bem-sucedida na estenose duodenal. Normalmente, é feita uma exploração cirúrgica detalhada para garantir que não existem anomalias no trato GI inferior. Relatos mais recentes documentam a segurança e utilidade de uma abordagem laparoscópica. A taxa de mortalidade é elevada em lactentes com prematuridade, síndrome de Down e anomalias congênitas associadas. A dilatação duodenal e a hipomotilidade devido à obstrução pré-natal podem causar dismotilidade duodenal com sintomas obstrutivos até mesmo após o tratamento cirúrgico. O prognóstico geral para esses pacientes é bom. A maior parte do risco de morte resulta das anomalias associadas e não da obstrução duodenal em si.

Calisti A et al.: Prenatal diagnosis of duodenal obstruction selects cases with a higher risk of maternal-foetal complications and demands in utero transfer to a tertiary centre. Fetal Diagn Ther 2008;24:478-482 [PMID: 19047796].

Diamond IR et al.: A novel treatment of congenital duodenal stenosis: Image-guided treatment of congenital and acquired bowel strictures in children. J. Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006;16:317-320 [PMID: 16796450].

Freeman SB et al.: Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: A report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. Clin Genet 2009;75:180-184 [PMID: 19021635].

Mustafawi AR, Hassan ME: Congenital duodenal obstruction in children: A decade's experience. Eur J Pediatr Surg 2008;18:93-97 [PMID: 18437652].

DOENÇAS DO INTESTINO DELGADO

ATRESIA E ESTENOSE INTESTINAIS

Com exceção das anomalias anais, a atresia ou estenose intestinal é responsável por 1/3 de todos os casos de obstrução intestinal neonatal (ver Capítulo 1). A ultrassonografia pré-natal consegue identificar a atresia intestinal *in utero*; o poli-hidrâmnio ocorre na maioria das gestações afetadas. A sensibilidade do ultrassom pré-natal é maior nas atresias mais proximais. Outras anomalias congênitas podem estar presentes em até 54% dos casos, e 52% dos partos são prematuros. Anomalias cardíacas congênitas ocultas foram relatadas em até 30% dos casos aparentemente isolados de atresia. Em um grande estudo populacional, a prevalência de atresia intestinal foi de 2,9 em 10.000 nascimentos. Há algumas evidências de que a prevalência está em ascensão. A localização e a incidência relativas das atresias e das estenoses estão listadas no Quadro 20-1. Existem dados sugerindo que as atresias jejunais estão associadas à morbimortalidade elevada em comparação à atresia do íleo. A diferença pode estar relacionada à alta complacência da parede jejunal, resultando em uma dilatação mais proximal e em subsequente perda da atividade peristáltica normal.

O vômito biliar e a distensão abdominal começam nas primeiras 48 h de vida. Vários locais do intestino podem ser afetados, e o comprimento total do intestino delgado pode ser substancialmente reduzido. As características radiográficas incluem alças dilatadas do intestino delgado e ausência de gás no cólon. O enema de bário revela microcólon de calibre estreito devido à ausência de fluxo intestinal distalmente à atresia. Em mais de 10% dos pacientes com atresia intestinal, o mesentério está ausente e a artéria mesentérica superior (AMS) não pode ser identificada além da origem das artérias cólica e ileocólica direitas. O íleo enrola-se ao redor de uma dessas artérias, dando origem à chamada deformidade em forma de árvore de natal nas radiografias com contraste. O aporte sanguíneo tênue geralmente compromete as anastomoses cirúrgicas. O diagnóstico diferencial da atresia intestinal inclui doença de Hirschsprung, íleo paralítico secundário à sepse, vólvulo do intestino médio e íleo meconial. A cirurgia é obrigatória. As complicações pós-operatórias incluem a síndrome do intestino curto em 15% e hipomotilidade do intestino delgado secundária à obstrução pré-natal. A mortalidade geral tem sido relatada em 8%, com elevado risco em lactentes de baixo peso ao nascer e prematuros.

Quadro 20-1 Localização e frequência relativa das atresias e estenoses gastrintestinais congênitas

	Área afetada	Tipo de lesão	Frequência relativa
Piloro		Atresia; teia ou diafragma	1%
Duodeno	80% são distais à ampola de Vater	Atresia, estenose; teia ou diafragma	45%
Jejunoileal	Jejuno proximal e íleo distal	Atresia (múltipla em 6-29%); estenose	50%
Cólon	Cólon esquerdo e reto	Atresia (geralmente associada a atresias do intestino delgado)	5-9%

Olgun H et al.: Congenital cardiac malformations in neonates with apparently isolated gastrointestinal malformations. Pediatr Int 2009;51:260-262 [PMID: 19405929].

Stollmann TH et al.: Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia: A study of 114 cases over a 34-year period. J. Pediatr Surg 2009;44:217-221 [PMID: 19159746].

Tongsin A, Anuntkosol M, Niramis R: Atresia of the jejunum and ileum: What is the difference? J Med Assoc Thai 2008;91 (Suppl 3): S85-S89 [PMID: 19253501].

Walker K et al.: A population-based study of the outcome after small bowel atresia/stenosis in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia, 1992-2003. J Pediatr Surg 2008;43:484-488 [PMID: 18358286].

MÁ ROTAÇÃO INTESTINAL

Considerações gerais

O intestino médio estende-se da junção duodenojejunal até a metade do cólon transverso. O aporte sanguíneo é feito pela AMS, que drena a raiz do mesentério. Durante a gestação, o intestino médio alonga-se para o interior do saco umbilical, retornando a uma posição abdominal durante a 10ª semana de gestação. A raiz do mesentério apresenta uma rotação no sentido anti-horário durante a retração, fazendo com que o cólon cruze a cavidade abdominal ventralmente. O ceco move-se do quadrante esquerdo para o direito, e o duodeno cruza dorsalmente, tornando-se parcialmente retroperitoneal. Quando a rotação é incompleta, a fixação dorsal do mesentério é defeituosa e encurtada, de forma que o intestino, a partir do ligamento de Treitz até a metade do cólon transverso, pode sofrer rotação em torno de sua raiz mesentérica estreita e ocluir a AMS (vólvulo). Estima-se, com base em estudos de necropsia, que até 1% da população geral possa apresentar má rotação intestinal, que é diagnosticada no primeiro ano de vida em 70-90% dos pacientes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A má rotação com vólvulo é responsável por 10% das obstruções intestinais neonatais. A maioria dos lactentes a apresenta nas 3 primeiras semanas de vida juntamente com vômitos biliares ou com obstrução franca do intestino delgado. O vólvulo intrauterino pode causar obstrução ou perfuração intestinal ao nascimento. O recém-nascido pode manifestar ascite ou peritonite meconial. Os sinais tardios de apresentação incluem obstrução intestinal intermitente, má absorção, enteropatia perdedora de proteína ou diarreia. Anomalias congênitas associadas, especialmente as cardíacas, ocorrem em mais de 25% dos pacientes sintomáticos. Muitas delas podem ser encontradas em um subgrupo de pacientes com má rotação que sofrem de síndromes de heterotaxia, com asplenia ou polisplenia associada. Crianças mais velhas e adultos com má rotação não diagnosticada costumam apresentar sintomas gastrintestinais crônicos de náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, dispepsia, distensão abdominal e saciedade precoce.

B. Exames de imagem

Uma radiografia do trato GI superior é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, com sensibilidade de 96%. A radiografia com bário geralmente mostra a junção duodenojejunal e o jejuno à direita da coluna. O diagnóstico de má rotação pode ser confirmado ainda por enema com bário, o qual pode revelar um ceco móvel localizado na linha média, no quadrante superior direito ou no lado esquerdo do abdome. Os raios X simples do abdome no período neonatal podem mostrar um sinal de "dupla bolha", levando ao diagnóstico equivocado de atresia duodenal. A TC e o ultrassom abdominais também podem ser usados para estabelecer o diagnóstico e são caracterizados pelo "sinal do redemoinho", que denota vólvulo do intestino médio ou inversão da posição normal da AMS e da veia mesentérica superior (VMS) na má rotação.

Tratamento e prognóstico

O tratamento cirúrgico da má rotação é o procedimento de Ladd. Em bebês pequenos, o procedimento de Ladd deve ser realizado mesmo se não ocorrer vólvulo. O duodeno é mobilizado, a raiz mesentérica encurtada é estendida e o intestino então é fixado em uma configuração mais normal. O tratamento da má rotação descoberta em crianças maiores de 12 meses é incerto. Haja vista que o vólvulo pode ocorrer em qualquer idade, o reparo cirúrgico geralmente é recomendado, mesmo em crianças assintomáticas. O reparo laparoscópico da má rotação é possível, mas é tecnicamente difícil e nunca é realizado na presença de vólvulo.

O vólvulo do intestino médio constitui uma emergência cirúrgica. A necrose do intestino resulta da oclusão da AMS. Quando a necrose é extensa, recomenda-se que uma primeira cirurgia inclua apenas redução do vólvulo com lise das bandas mesentéricas. A ressecção do intestino necrótico deve ser protelada, se possível, até que uma segunda cirurgia possa ser realizada 24-48 h mais tarde na esperança de que haja mais preservação do intestino. O prognóstico é reservado se houver presença de perfuração, peritonite ou necrose intestinal extensa. O vólvulo do intestino médio é uma das indicações mais comuns para transplante de intestino delgado em crianças, sendo responsável por 10% dos casos em uma série recente.

Durkin ET et al.: Age-related differences in diagnosis and morbidity of intestinal malrotation. J. Am Coll Surg 2008;206:658-663 [PMID: 18387471].

Lampl B et al.: Malrotation and midgut volvulus: A historical review and current controversies in diagnosis and management. Pediatr Radiol 2009;39:359-366 [PMID: 19241073].

Sizemore AW et al.: Diagnostic performance of the upper gastrointestinal series in the evaluation of children with clinically suspected malrotation. Pediatr Radiol 2008;38:518-528 [PMID: 18265969].

SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

Considerações gerais

A ressecção intestinal neonatal é a causa mais comum da síndrome de intestino curto em crianças. A enterocolite necrosante

é a causa mais comum para a ressecção (45%). Outras causas incluem atresias intestinais (23%), gastrosquise (15), vólvulo (15%) e, com menor frequência, intestino curto congênito, doença de Hirschsprung de segmento longo e eventos intestinais isquêmicos. Se a ressecção do intestino for extensa, o comprimento do intestino do lactente poderá ser insuficiente, afetando a absorção e o crescimento normais. As estimativas de comprimento do intestino delgado de um recém-nascido variam entre 150 e 300 cm. A síndrome do intestino curto neonatal é definida como a remoção de mais de 50% do comprimento do intestino delgado. Em pacientes com ressecção de 50%, é quase certo que será necessária nutrição IV durante meses até anos, a fim de auxiliar no crescimento. Foi proposto o uso de níveis séricos de citrulina como medida indireta do comprimento do intestino, sendo promissor em prever a capacidade do paciente de não necessitar de nutrição parenteral.

O intestino remanescente após a ressecção não sofre aumento compensatório de comprimento. Contudo, se a nutrição puder ser mantida, os enterócitos proliferarão, as vilosidades irão alongar-se e o intestino também se alongará proporcionalmente ao aumento de altura da criança. Essas adaptações podem ser suficientes para as necessidades nutricionais do paciente. Há menor probabilidade de se atingir independência da nutrição IV quando menos de 30 cm do intestino delgado for preservado após a cirurgia. Um cólon intacto e um esfíncter ileocecal intacto são fatores que melhoram o prognóstico na síndrome do intestino curto.

Sinais e sintomas

Em geral, os pacientes com síndrome do intestino curto apresentam intolerância alimentar e dificuldade de desenvolvimento e crescimento. Em consequência de prematuridade, gravidade da doença e subsequente aversão oral, esses pacientes geralmente conseguem receber pouca ou nenhuma nutrição enteral por via oral no período inicial de sua doença. A nutrição enteral, administrada principalmente por meio de um dispositivo de alimentação, normalmente é limitada por sintomas de diarreia, distensão abdominal, vômitos ou distúrbios hidroeletrolíticos. A incapacidade de fornecer e/ou absorver a nutrição enteral adequadamente resulta em crescimento insuficiente, a menos que haja suplementação por via parenteral.

Tratamento e prognóstico

Programas multidisciplinares de reabilitação intestinal promovem a melhora por meio da combinação de tratamentos médico, nutricional e cirúrgico. O recente tratamento clínico à base de análogos de peptídeo-2 semelhantes ao glucagon mostrou ser promissor para o aumento da absorção e adaptação do intestino em testes preliminares. Estudos que empregaram procedimentos para aumento do comprimento intestinal, como os procedimentos de Bianchi e a enteroplastia transversa seriada (STEP), demonstraram sucesso no desmame da nutrição IV em até 50% dos pacientes. A STEP oferece a vantagem de apresentar menores dificuldades técnicas e ser passível de repetição, se o intestino se dilatar o suficiente depois do procedimento inicial. O transplante intestinal é uma opção em crianças com segmentos intestinais residuais muito curtos, com relatos de sobrevida em 1 e 3 anos de 83 e 60%, respectivamente.

A sobrevida em 5 anos para lactentes com ressecção maior que 50% ou que necessitam de nutrição IV por mais de 2 meses é de 73%. A insuficiência hepática (uma consequência de nutrição IV, infecção recorrente e outros estímulos nocivos) é a causa mais comum de óbito em pacientes com síndrome do intestino curto. Pesquisas recentes sobre doença hepática associada à nutrição IV têm enfatizado a alteração da proporção de lipídeos ômega 3 e ômega 6, a fim de reduzir a incidência de lesões hepáticas. Atenção especial tem sido dada à redução da incidência de sepse por meio do uso de "*lock*" de etanol e antibiótico nos cateteres venosos centrais.

Diamond IR, Pencharz PB, Wales PW: What is the current role for parenteral lipid emulsions containing omega-3 fatty acids in infants with short bowel syndrome? Minerva Pediatr 2009;61:263-272 [PMID: 19461570].

Fitzgibbons S et al.: Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. J. Pediatr Surg 2009;44:928-932 [PMID: 19433172].

Kato T et al.: Intestinal and multivisceral transplantation in children. Ann Surg 2006;243:756-764 [PMID: 16772779].

Sudan D: Advances in the nontransplant medical and surgical management of intestinal failure. Curr Opin Organ Transplant 2009;14:274-279 [PMID: 19373087].

Wallis K, Walters JR, Gabe S: Short bowel syndrome: The role of GLP-2 on improving outcome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12(5) [PMID: 19474717].

INTUSSUSCEPÇÃO

A intussuscepção é a causa mais frequente de obstrução intestinal nos primeiros 2 anos de vida. É três vezes mais comum em meninos do que em meninas. Em 85% dos casos, a causa não é aparente. Pólipos no intestino delgado, divertículo de Meckel, restos do ducto onfalomesentérico, duplicação, púrpura de Henoch-Schönlein, linfoma, lipoma, parasitos, corpos estranhos e enterite viral com hipertrofia das placas de Peyer foram considerados como causa. As vacinas contra rotavírus foram consideradas como fator de risco potencial para intussuscepção, mas vários estudos recentes que investigam essa associação não encontraram aumento no risco em comparação ao placebo. A intussuscepção do intestino delgado ocorre em pacientes com doença celíaca (DC) e fibrose cística, relacionada ao volume de fezes no íleo terminal. Nas crianças maiores de 6 anos, o linfoma é a causa mais comum. A intussuscepção intermitente do intestino delgado é uma causa rara de dor abdominal recorrente.

Em sua forma comum, a intussuscepção começa na região proximal à valva ileocecal e estende-se em distâncias variáveis até o cólon. O íleo terminal é forçado para dentro do cólon. Podem ocorrer edema, hemorragia, encarceramento, comprometimento arterial e venoso e necrose do íleo com intussuscepção, bem como perfuração intestinal e peritonite.

Achados clínicos

Tipicamente, um lactente em pleno crescimento com 3-12 meses de vida desenvolve paroxismos recorrentes de dor abdominal, gritando e puxando os joelhos para junto do corpo. O vômito e a diarreia ocorrem logo depois (90% dos casos), e aparecem evacuações sanguinolentas com muco nas 12 h subsequentes (50%). A criança fica geralmente letárgica entre os paroxismos e pode apresentar febre. O abdome é doloroso à palpação e geralmente distendido. Uma massa em formato de salsicha pode ser sentida na palpação, normalmente na porção mediana superior do abdome. A intussuscepção pode persistir por vários dias se a obstrução não for completa, e os pacientes podem apresentar crises intermitentes de enterocolite. Nas crianças maiores, crise súbita de dor abdominal pode estar relacionada à intussuscepção recorrente crônica com redução espontânea.

Tratamento

O enema com bário ou ar são ambos diagnósticos e terapêuticos. A redução da intussuscepção pelo enema de bário não deve ser realizada se houver sinais de estrangulamento do intestino, perfuração ou toxicidade. A insuflação de ar no cólon sob fluoroscopia é uma alternativa segura ao enema de bário, tendo excelente sensibilidade e especificidade diagnósticas, sem oferecer risco de contaminação da cavidade abdominal com bário. Deve-se ter cuidado na realização tanto do enema de bário como do enema com ar, pois o dano isquêmico ao cólon secundário ao comprometimento vascular aumenta o risco de perfuração.

A cirurgia é necessária em pacientes em mau estado geral, em pacientes com evidências de perfuração intestinal ou naqueles nos quais a redução hidrostática ou pneumática não obteve sucesso (25%). A cirurgia tem a vantagem de identificar um ponto inicial patológico, como um divertículo de Meckel. A redução cirúrgica da intussuscepção está associada à menor taxa de recorrência que a redução pneumática.

Prognóstico

O prognóstico está diretamente relacionado à duração da intussuscepção antes da redução. A probabilidade de redução bem-sucedida por meio de enema diminuiu de 59 para 36% em uma grande coorte quando os sintomas estavam presentes por mais de 24 h. De forma semelhante, em pacientes que necessitam de redução cirúrgica, o risco de ressecção intestinal subsequente aumentou de 17 para 39% no caso de sintomas presentes por mais de 24 h. A taxa de mortalidade com tratamento é de 1-2%. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente após a redução hidrostática ou pneumática, já que a intussuscepção tem recidiva em até 24 h em 3-4% dos pacientes. Os pacientes maiores de 5 anos têm maior probabilidade de apresentar sintomas persistentes, ponto inicial patológico subjacente e intussuscepção recorrente após a redução.

Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics: Prevention of rotavirus disease: Updated guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics 2009;123:1412-1420 [PMID: 19332437].

Kaiser AD, Applegate KE, Ladd AP: Current success in the treatment of intussusception in children. Surgery 2007;142:469-475 [PMID: 17950338].

HÉRNIA INGUINAL

Um saco peritoneal precede o testículo quando este desce da crista genital até o escroto. A porção inferior do saco peritoneal envolve o testículo sob a forma de túnica vaginal, e o restante geralmente atrofia até o momento do nascimento, formando um cordão fibroso (processo vaginal). Em alguns casos, o líquido peritoneal fica preso na túnica vaginal (hidrocele sem comunicação). Se o processo vaginal permanecer aberto, o líquido peritoneal ou uma estrutura abdominal pode ser forçado para o seu interior (hérnia inguinal indireta).

As hérnias inguinais normalmente são indiretas e ocorrem com mais frequência (9:1) em meninos que em meninas. As hérnias podem estar presentes ao nascimento ou podem surgir em qualquer idade. A incidência nos lactentes prematuros do sexo masculino é de aproximadamente 5%. A hérnia inguinal é relatada em 30% dos lactentes do sexo masculino com peso de 1.000 g ou menos.

Achados clínicos

Não há sintomas associados a um processo vaginal vazio. Na maioria dos casos, uma hérnia manifesta-se como edema inguinal indolor. A mãe do lactente pode ser a única pessoa a perceber a massa, já que a mesma pode retrair-se enquanto o lactente está ativo, com frio, assustado ou agitado durante o exame físico. Pode existir história de enchimento inguinal associado a tosse ou longos períodos em pé ou pode haver edema firme, globoso e sensível ao toque, às vezes associado a vômito e distensão abdominal. Em alguns casos, uma alça intestinal herniada pode sofrer obstrução parcial, causando dor e obstrução intestinal parcial. Em casos mais raros, o intestino fica preso no saco hernial e ocorre obstrução intestinal total. Pode haver gangrena do conteúdo da hérnia ou do testículo. Nas meninas, o ovário pode apresentar prolapso para dentro do saco hernial, apresentando-se como uma massa abaixo do ligamento inguinal. Uma história sugestiva geralmente é o único critério diagnóstico, além do sinal da "luva de seda", que identifica o atrito das duas paredes do saco hernial vazio.

Diagnóstico diferencial

Os linfonodos inguinais podem ser confundidos com uma hérnia. Normalmente, são múltiplos, com bordas mais delimitadas. A hidrocele do cordão pode ser transiluminada ao ser examinada com fonte de luz. Um testículo retido geralmente apresenta mobilidade no canal e está associado à ausência de gônada no escroto.

Tratamento

O encarceramento de uma hérnia inguinal ocorre mais provavelmente em meninos e em crianças menores de 10 meses de

idade. A redução manual das hérnias inguinais encarceradas pode ser realizada depois que o lactente sedado for colocado na posição de Trendelenburg com uma bolsa de gelo sobre o lado afetado. A redução manual é contraindicada se o encarceramento estiver presente por mais de 12 h ou se forem observadas fezes com sangue. A cirurgia está indicada se já houve encarceramento prévio da hérnia. A hidrocele geralmente desaparece até os 2 anos de idade. Ainda há controvérsias sobre a exploração cirúrgica do lado oposto a uma hérnia unilateral. A exploração da virilha não afetada pode indicar um processo vaginal aberto, mas a perviedade nem sempre garante que haverá herniação, especialmente em pacientes com mais de 1 ano de idade, nos quais o risco de hérnia contralateral é de aproximadamente 10%.

Antonoff MB et al.: American Academy of Pediatrics Section on Surgery hernia survey revisited. J Pediatr Surg 2005 Jun;40(6):1009-1014 [PMID: 15991187].

HÉRNIA UMBILICAL

As hérnias umbilicais são mais comuns em lactentes prematuros do que naqueles nascidos a termo e mais comuns em lactentes negros do que em brancos. O intestino delgado pode apresentar encarceramento nas hérnias umbilicais de pequeno diâmetro. A maioria das hérnias umbilicais regridirá espontaneamente se o defeito da fáscia tiver um diâmetro menor que 1 cm. Defeitos grandes e hérnias que persistem após a idade de 4 anos devem ser reparados cirurgicamente. A redução da hérnia e a fixação da pele sobre a parede abdominal não aceleram o processo de cicatrização.

DUCTO ONFALOMESENTÉRICO PATENTE

O ducto onfalomesentérico é um resquício embrionário que liga o íleo à região umbilical, logo abaixo da superfície. Pode estar patente, totalmente ocluído, sob a forma de um cordão fibroso, ou pode apresentar áreas císticas cegas. A secreção de fezes pelo umbigo sugere perviedade do ducto onfalomesentérico. O cordão fibroso pode tornar-se o ponto focal de um vólvulo intestinal. Uma secreção umbilical mucoide pode indicar mucocele no resquício onfalomesentérico com abertura no umbigo. Uma mucocele fechada pode apresentar protuberância através do umbigo e ser confundida com granuloma umbilical por ser firme e ter coloração vermelho-vivo. A cauterização de uma mucocele não é recomendada. A excisão cirúrgica dos resquícios onfalomesentéricos é indicada. A ultrassonografia ou a TC abdominal pode ajudar a confirmar o diagnóstico de presença de resquícios do ducto onfalomesentérico.

DIVERTÍCULO DE MECKEL

O divertículo de Meckel é a forma mais comum de resquício do ducto onfalomesentérico. Normalmente, está localizado na borda antimesentérica entre o íleo mediano e distal. Ocorre em 1,5% da população e, na maioria dos casos, não causa nenhum sintoma. Os divertículos podem ser revestidos pela mucosa ileal, gástrica, pancreática, jejunal ou colônica. Há relatos de casos familiares. Se ocorrerem complicações, estas serão três vezes mais comuns em meninos que em meninas. Mais de 50% das complicações ocorrem nos primeiros 2 anos de vida.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Entre 40 e 60% dos pacientes sintomáticos apresentam episódios indolores de sangramento retal melanótico ou de cor castanho-avermelhada. O sangramento se deve a úlceras ileais profundas adjacentes ao divertículo causadas por ácido secretado pelo tecido gástrico heterotópico. O sangramento pode ser volumoso o suficiente para causar choque e anemia. O sangramento oculto é menos comum. A obstrução intestinal ocorre em 25% dos pacientes sintomáticos em consequência da intussuscepção ileocolônica. O vólvulo intestinal pode ocorrer em torno de um resquício fibroso do ducto vitelino, estendendo-se da ponta do divertículo até a parede abdominal. Em alguns pacientes, ocorre o aprisionamento do intestino sob uma banda entre o divertículo e a base do mesentério. Os divertículos de Meckel podem ficar aprisionados em uma hérnia inguinal (hérnia de Littre). A diverticulite ocorre em 10-20% dos pacientes sintomáticos e é clinicamente indistinguível da apendicite aguda. Podem ocorrer perfuração e peritonite. Dor abdominal crônica recorrente raramente constitui o único sintoma.

B. Exames de imagem

O diagnóstico do divertículo de Meckel raramente é estabelecido por meio da radiografia com bário. O pertecnetato de tecnécio-99 (Tc^{99m}) é absorvido pela mucosa gástrica heterotópica no divertículo, realçando-o na cintigrafia. Pentagastrina ou cimetidina antes da administração de radionuclídeo aumenta a absorção de Tc^{99m} e sua retenção pela mucosa gástrica heterotópica e pode aumentar a sensibilidade do teste.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é cirúrgico. Durante a laparoscopia ou laparotomia, o íleo proximal e distal ao divertículo pode revelar ulcerações e tecido gástrico heterotópico adjacente ao colo do divertículo. O prognóstico para o divertículo de Meckel é bom.

APENDICITE AGUDA

Considerações gerais

A apendicite aguda é a indicação mais comum para cirurgia abdominal de emergência na infância. A frequência aumenta com a idade e apresenta um pico entre 15 e 30 anos. A obstrução do apêndice por fecalito (25%) é um fator predisponente comum. Parasitas são causas raras de obstrução (especialmente os ascarídeos), e a maioria dos casos restantes é idiopática.

A incidência de perfuração é alta na infância (40%), especialmente em crianças menores de 2 anos, nas quais a dor é mal localizada e os sintomas são inespecíficos. Para evitar atraso no

diagnóstico, é importante manter um contato próximo com os pais e realizar um exame físico inicial completo com exames sequenciais em intervalos frequentes durante várias horas, para interpretar corretamente os sinais e sintomas evolutivos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O paciente característico tem febre e dor abdominal periumbilical, que se localiza no quadrante inferior direito com sinais de irritação peritoneal. Também ocorrem anorexia, vômitos, constipação e diarreia. Diferentemente dos vômitos na gastrenterite aguda, que geralmente antecedem a dor abdominal, os vômitos na apendicite costumam ocorrer após o início da dor e normalmente são biliosos. O quadro clínico costuma ser atípico, principalmente em crianças pequenas e em lactentes. Um exame retal pode identificar o local doloroso à palpação ou revelar uma massa apendicular localizada. Exames seriados são cruciais para a diferenciação da apendicite de muitas outras entidades que simulam temporariamente seus sintomas.

B. Achados laboratoriais

A contagem de leucócitos raramente é maior que 15.000 µL. Às vezes, há presença de piúria, leucócitos nas fezes e pesquisa de sangue nas fezes positiva (teste do guáiaco). A combinação de proteína C reativa (PCR) elevada e de leucocitose apresenta relatos de valor preditivo positivo de 92% para a apendicite aguda, embora os valores normais para ambos os testes não excluam o diagnóstico.

C. Exames de imagem

Um fecalito rádio-opaco está presente em 2/3 dos casos de ruptura do apêndice. Realizada por mãos experientes, a ultrassonografia mostra um apêndice não compressível e espesso em 93% dos casos. Também é possível observar acúmulo localizado de líquido nas adjacências ou ao redor do apêndice. A TC abdominal após a aplicação retal de contraste com cortes finos na área do apêndice pode ser diagnóstica. Uma TC abdominal normal com um apêndice não visualizado tem um valor preditivo negativo de 99%. A análise das estratégias diagnósticas para pacientes pediátricos com suspeita de apendicite demonstrou que o ultrassom abdominal, seguido de TC para estudos negativos, apresenta bom custo-benefício em comparação a TC ou ultrassom isolados. A cintigrafia com leucócitos marcados com índio pode localizar um apêndice inflamado. Os linfonodos mesentéricos aumentados são um achado não diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Pneumonia, derrame pleural, infecção urinária, cálculo renal do lado direito, colecistite, peri-hepatite e doença inflamatória pélvica podem ser confundidos com apendicite. Gastrenterite aguda por *Yersinia enterocolitica* pode manifestar-se como pseudoapendicite em 17% dos casos. Outras entidades clínicas e cirúrgicas que causam abdome agudo também devem ser consideradas (ver Quadro 20-8).

Tratamento e prognóstico

A laparotomia ou laparoscopia exploratória é indicada quando o diagnóstico de apendicite aguda não pode ser descartado após um período de observação cuidadosa. A antibioticoterapia pós-operatória é reservada para pacientes com apêndice gangrenoso ou perfurado. Uma dose transoperatória única de cefoxitina ou cefotetan é recomendada para todos os pacientes, para prevenir a infecção pós-operatória. O manejo não cirúrgico da apendicite supurada com antibioticoterapia e drenagem dos abscessos abdominais guiada por imagem tornou-se mais comum, porém há relato de falha no manejo não cirúrgico em até 38% dos pacientes. A taxa de mortalidade é menor que 1% durante a infância, apesar da alta incidência de perfuração. Na apendicite não supurada sem complicações, uma abordagem laparoscópica está associada a uma hospitalização mais curta.

Bundy DG et al.: Does this child have appendicitis? JAMA 2007;298:438 [PMID: 17652298].

Garcia K et al.: Suspected appendicitis in children: Diagnostic importance of normal abdominopelvic CT findings with nonvisualized appendix. Radiology 2009;250(2):531-537 [PMID: 19188320].

Wan MJ et al.: Acute appendicitis in young children: Cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis — a Markov decision analytic model. Radiology 2009;250(2):378-386 [PMID: 19098225].

Whyte C, Levin T, Harris BH: Early decisions in perforated appendicitis in children: Lessons from a study of nonoperative management. J Pediatr Surg 2008;43(8):1459-1463 [PMID: 18675635].

Zheng H et al.: Yersinia enterocolitica infection in diarrheal patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(8):741-752 [PMID: 18575909].

DUPLICAÇÕES DO TRATO GASTRINTESTINAL

Duplicações intestinais são estruturas congênitas esféricas ou tubulares encontradas mais comumente no íleo. Outros locais comuns de duplicação são duodeno, reto e esôfago. As duplicações geralmente contêm líquido e, às vezes, sangue, se ocorrer necrose. A maioria das duplicações ocorre no lado mesentérico do intestino. Em geral, elas não se comunicam com o lúmen intestinal, mas compartilham uma camada muscular. O revestimento epitelial da duplicação normalmente é do mesmo tipo que do intestino de onde se origina. Algumas duplicações (cistos neuroentéricos) são conectadas à coluna vertebral e estão associadas às hemivértebras e à espinha bífida anterior ou posterior.

Os sintomas de vômitos, distensão abdominal, cólica, sangramento retal e obstrução intestinal parcial ou total podem ter início nos primeiros 2 anos de vida. A diarreia e a má absorção podem resultar de supercrescimento bacteriano em duplicações com comunicação. O exame físico pode revelar uma massa redonda, lisa e móvel, e o raio X com bário ou a TC abdominal pode mostrar uma massa cística não calcificada com deslocamento de outros órgãos. A cintigrafia com Tc^{99m} perteonetato

pode ajudar a identificar as duplicações que contêm mucosa gástrica. As duplicações do íleo podem originar uma intussuscepção. Indica-se tratamento cirúrgico imediato.

DOENÇAS DO CÓLON

MEGACÓLON AGANGLIÔNICO CONGÊNITO (DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG)

Considerações gerais

A doença de Hirschsprung resulta da ausência de células ganglionares nas camadas mucosas e musculares do cólon. As células da crista neural não migram para as camadas mesodérmicas do intestino durante a gestação, o que é possivelmente secundário aos receptores de superfície anormais das células dos órgãos-alvo ou uma deficiência local de síntese do óxido nítrico. A ausência de células ganglionares resulta na falha de relaxamento dos músculos colônicos na presença de um bolo alimentar. O reto (30%) ou o retossigmoide (44%) geralmente é afetado. O cólon inteiro pode ser aganglionico (8%) e, muito raramente, todo o trato GI. A aganglionose segmentar é rara e, provavelmente, é uma lesão isquêmica adquirida.

O segmento aganglionico apresenta calibre normal ou levemente reduzido com dilatação do intestino normal proximal ao segmento aganglionico que está causando a obstrução. A mucosa do segmento ganglionado dilatado pode tornar-se fina e inflamada, causando diarreia, sangramento e perda proteica (enterocolite).

Um padrão familiar foi descrito, especialmente na aganglionose colônica total. A doença é quatro vezes mais comum em meninos do que em meninas, e 10-15% dos pacientes têm síndrome de Down. Foram identificadas mutações no proto-oncogene RET em aproximadamente 15% dos casos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A incapacidade do recém nascido de eliminar o mecônio, seguida de vômito, distensão abdominal e recusa alimentar, sugere o diagnóstico de doença de Hirschsprung. A enterocolite manifestada por febre, diarreia explosiva e prostração é relatada em mais ou menos 50% dos recém-nascidos afetados. A enterocolite pode levar a alterações inflamatórias e isquêmicas no cólon, com perfuração e sepse. Em alguns pacientes, especialmente aqueles com comprometimento dos segmentos curtos, os sintomas não são evidentes ao nascimento. No final dos 2 primeiros anos de vida, há a predominância alternada de constipação e diarreia. A criança maior tem mais probabilidade de apresentar apenas constipação. As fezes têm cheiro fétido e formato de fita. O abdome é distendido, com rede venosa saliente. As ondas peristálticas são visíveis, e as massas fecais são palpáveis. Episódios intermitentes de obstrução intestinal, anemia hipocrômica, hipoproteinemia e distúrbios de desenvolvimento e crescimento são comuns nos casos com apresentação tardia. A encoprese é rara.

No exame de toque retal, há ausência de material fecal no canal anal e no reto, apesar de evidente retenção de fezes no exame abdominal ou no raio X. Se o segmento agangliônico for curto, poderá haver jato de gases intestinais e fezes quando o dedo for retirado.

Lactentes de mães diabéticas podem ter sintomas semelhantes e, nesse caso, deve-se suspeitar de síndrome do cólon esquerdo pequeno. O enema com diatrizoato de meglumina (Gastrografina) é diagnóstico e terapêutico na síndrome do cólon esquerdo pequeno, pois revela um tampão meconial no cólon esquerdo, que geralmente é eliminado durante o raio X diagnóstico. O cólon esquerdo é estreito, mas normalmente funcional. Em uma pequena porcentagem de pacientes com cólon esquerdo pequeno, a doença de Hirschsprung poderá ser identificada mais tardiamente.

B. Achados laboratoriais

As células ganglionares estão ausentes nas camadas submucosa e muscular do intestino afetado. Colorações especiais podem revelar hipertrofia do tronco nervoso e aumento da atividade da acetilcolinesterase. O intestino ganglionado acima do segmento agangliônico às vezes contém um número maior do que o normal de células ganglionares em locais incomuns (displasia neuronial). Esse achado às vezes está associado à disfunção motora persistente do cólon remanescente.

C. Exames de imagem

Raios X simples do abdome podem revelar um cólon proximal dilatado e ausência de gás no cólon pélvico. O enema de bário, por meio do uso de um cateter sem balão e com a ponta inserida um pouco além do esfincter anal, geralmente demonstra um segmento distal estreito com uma transição rápida para o cólon proximal dilatado (normal). A zona de transição talvez não possa ser vista em recém-nascidos, uma vez que o intestino proximal normal não teve tempo para dilatar. A retenção do bário por 24-48 h não é diagnóstico da doença de Hirschsprung em crianças maiores, como costuma ocorrer também na constipação por retenção. A retenção do bário é um sinal mais confiável nos recém-nascidos.

D. Exames especiais

O exame manométrico retal revela ausência de relaxamento do esfincter anal interno após distensão do reto em todos os pacientes com doença de Hirschsprung, independentemente do comprimento do segmento agangliônico. Em alguns pacientes, um esfincter anal interno não relaxado é a única alteração identificada. Essa condição normalmente é denominada de "doença de Hirschsprung com segmento ultracurto".

Diagnóstico diferencial

A doença de Hirschsprung é responsável por 15-20% dos casos de obstrução intestinal neonatal. Deve ser diferenciada da síndrome do cólon esquerdo pequeno por meio de biópsia. Na infância, a doença de Hirschsprung deve ser diferenciada da constipação retentora. Em lactentes maiores e crianças, ela também pode ser confundida com doença celíaca, em razão de distensão abdominal significativa e problemas de desenvolvimento e crescimento.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é cirúrgico. Em lactentes instáveis, a colostomia (ou ileostomia) de derivação é realizada na porção proximal ao segmento agangliônico, e a ressecção do segmento agangliônico pode ser protelada. Em lactentes estáveis, a ressecção primária do segmento agangliônico com rebaixamento do intestino ganglionado pode ser realizada em uma única cirurgia. Várias técnicas cirúrgicas, incluindo rebaixamento laparoscópico, são usadas. Em crianças com doença do segmento ultracurto, uma miotomia do esfíncter anal interno ou uma injeção de toxina botulínica no esfíncter anal interno pode controlar os sintomas.

As complicações após a cirurgia incluem retenção de fezes, incontinência fecal, ruptura anastomótica ou estenose anastomótica. A obstrução pós-operatória pode resultar da retenção inadvertida de um segmento do cólon agangliônico distal ou da destruição pós-operatória de células ganglionares secundária ao comprometimento vascular. A displasia neuronal do intestino ganglionado remanescente pode produzir uma síndrome de pseudo-obstrução. A enterocolite ocorre no período pós-operatório em 15% dos pacientes.

Gariepy CE: Developmental disorders of the enteric nervous system: Genetic and molecular bases. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:5 [PMID: 15187773].

CONSTIPAÇÃO

A constipação crônica na infância é definida como a presença de duas ou mais das seguintes características por um período de 2 meses: (1) menos de três evacuações por semana; (2) mais de um episódio de encoprese por semana; (3) impactação do reto com fezes; (4) evacuação de fezes tão volumosas que acabam obstruindo o vaso sanitário; (5) postura retentora e retenção de fezes; e (6) dor ao defecar. A retenção das fezes no reto resulta em encoprese (vazamento fecal involuntário) em 60% das crianças com constipação. Grande parte da constipação na infância é consequência de um comportamento de retenção voluntária ou involuntária (constipação retentora crônica). Em torno de 2% das crianças saudáveis que frequentam a escola primária têm constipação de retenção crônica. A proporção entre o sexo masculino e o feminino pode chegar até 4:1. A constipação devido a causas orgânicas é muito mais rara.

Achados clínicos

Lactentes menores de 3 meses normalmente apresentam gemência, sinais de esforço e hiperemia facial ao evacuarem fezes normais. Esse padrão pode ser interpretado erroneamente como constipação. A falta de compreensão desse padrão normal do desenvolvimento pode levar ao uso inadequado de laxantes ou enemas. Lactentes e crianças podem, entretanto, desenvolver a capacidade de ignorar a sensação de repleção retal e reter as fezes. Muitos fatores reforçam esse comportamento, que resulta na impactação do reto e em incontinência de regurgitação ou encoprese. Entres esses fatores, é possível mencionar dor ao defecar; fraqueza da musculatura esquelética; problemas psicológicos, especialmente aqueles relacionados ao controle e à autoridade; vergonha e aversão a banheiros da escola; medicamentos; e outros fatores listados no Quadro 20-2. O reto dilatado torna-se progressivamente menos sensível à repleção, perpetuando, assim, o problema.

Diagnóstico diferencial

É importante distinguir a constipação com retenção fecal crônica da doença de Hirschsprung. As características que diferenciam essas duas entidades são apresentadas resumidamente no Quadro 20-3.

Tratamento

O aumento da ingestão de alimentos com alta concentração de resíduos, como farelos, trigo integral, frutas e vegetais, pode ser um tratamento suficiente contra a constipação leve. Embora a desidratação extrema possa resultar em constipação, a resposta mais provável à alta ingestão de líquidos em crianças normais é o aumento da micção com pouco efeito sobre a evacuação.

Se a alteração na dieta por si só for ineficaz, o uso de medicamentos poderá ser necessário. Extrato de malte de cevada (Maltsupex), 1-2 colheres de sopa adicionadas aos alimentos duas ou três vezes ao dia, ou solução de glicol de polietileno (Miralax), 0,8-1 g/kg/dia, são medicamentos seguros usados para reduzir a consistência das fezes em lactentes e crianças. Medicamentos como o dioctil sulfosuccinato de sódio, 5-10 mg/kg/dia, podem ser menos eficazes em crianças com retenção voluntária das fezes. Laxantes estimulatórios como o extrato padronizado do fruto da sena (Senokot, Exlax) podem ser usados por curtos períodos, a fim de aliviar a impactação das fezes. Na presença de encoprese, o tratamento deve começar pelo alívio da impactação das fezes. A desimpactação pode ser obtida de diferentes formas, incluindo medicamentos como enemas com fosfato hipertônico ou soro fisiológico, a óleo mineral (2-3 mL/kg/dia) e agentes asmáticos não absorvíveis, como o polietilenoglicol (Miralax 1g/kg/dia) e o leite de magnésia (1-2 mL/kg/dia). Depois disso, medicamentos eficazes para o amolecimento das fezes devem ser administrados regularmente em doses suficientes para induzir duas ou três evacuações com fezes amolecidas por dia. Após várias semanas, até meses, de evacuações de fezes amolecidas, esses medicamentos podem ser reduzidos gradualmente e interrompidos. O óleo mineral não deve ser administrado a lactentes que ainda não se encontram na fase de deambulação, crianças portadoras de deficiência física ou acamadas, ou a qualquer criança com RGE. A aspiração do óleo mineral pode causar pneumonia lipoide. Recomenda-se o uso de suplemento multivitamínico durante o período de administração do óleo mineral. A recidiva de encoprese é comum e deve ser tratada imediatamente com um curto regime de laxantes estimulatórios ou com enema. Uma consulta com um psiquiatra pode ser indicada para pacientes com sintomas resistentes ou com transtornos emocionais graves.

Constipation Guidelines Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Evaluation and treatment of constipation in infants and children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:e1 [PMID: 16954945].

Quadro 20-2 Causas de constipação

Causas funcionais ou de retenção
Causas alimentares
- Desnutrição, desidratação
- Ingestão excessiva de leite
- Pequeno volume

Abuso de catárticos
Drogas/Fármacos
- Narcóticos
- Anti-histamínicos
- Alguns antidepressivos
- Vincristina

Defeitos estruturais do trato GI
- Ânus e reto
  - Fissura, hemorroida, abscesso
  - Ânus ectópico anterior
  - Estenose anal e retal
  - Teratoma pré-sacral
- Intestino delgado e cólon
  - Tumor, estenose
  - Vólvulo crônico
  - Intussuscepção

Doenças da musculatura lisa
- Escleroderma e dermatomiosite
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Pseudo-obstrução intestinal crônica

Anormalidades das células ganglionais mioentéricas
- Doença de Hirshsprung
- Síndrome de Waardenburg
- Neoplasia endócrina múltipla 2a

Hipo e hiperganglionose
- Doença de von Recklinghausen
- Neoplasia endócrina múltipla 2b
- Displasia neuronial intestinal
- Pseudo-obstrução intestinal crônica

Defeitos da medula espinal
Distúrbios metabólicos e endócrinos
- Hipotireoidismo
- Hiperparatireoidismo
- Acidose tubular renal
- Diabetes insípido (desidratação)
- Intoxicação por vitamina D (hipercalcemia)
- Hipercalcemia idiopática

Paresia ou incoordenação da musculatura
- Paralisia cerebral
- Distrofia muscular/miotonia

Modificado e reproduzido, com permissão, de Silverman A, Roy CC: *Pediatric Clinical Gastroenterology,* 3rd ed. Mosby, 1983.

Quadro 20-3 Diferenciação entre constipação com retenção de fezes e doença de Hirschsprung

	Constipação retentora	Doença de Hirschsprung
Início	2-3 anos	Ao nascimento
Distensão abdominal	Rara	Presente
Nutrição e crescimento	Normal	Inadequado
Excreção involuntária e comportamento retentor	Intermitente ou constante	Raro
Exame retal	Ampola cheia	A ampola pode estar vazia
Biópsia retal	Células ganglionares presentes	Células ganglionares ausentes
Manometria retal	Reflexo retoanal normal	Ausência de relaxamento do esfíncter anal interno após distensão retal
Enema de bário	Reto distendido	Segmento distal estreito com megacólon proximal

FISSURA ANAL

A fissura anal é uma dilaceração em formato de fenda no epitélio escamoso do ânus, geralmente secundária à passagem de massas fecais volumosas e endurecidas. Estenose anal, abscesso da cripta anal e traumatismo podem contribuir para o surgimento de fissuras. Abuso sexual deve ser considerado em crianças com fissuras anais grandes, irregulares ou múltiplas. As fissuras anais podem ser o sinal de apresentação da doença de Crohn (DCr) em crianças maiores.

O lactente ou a criança com fissura anal costuma chorar no momento da evacuação e tenta reter as fezes. Observa-se sangramento esparso de coloração vermelho-vivo do lado externo das fezes ou no papel higiênico após a evacuação. A fissura, em geral, é vista se o paciente for examinado na posição joelho-peito com as nádegas afastadas. Quando a fissura não puder ser identificada, é essencial descartar outras causas de sangramento retal, como pólipo juvenil, inflamação perianal devido a *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A ou doença intestinal inflamatória (DII). As fissuras anais devem ser tratadas imediatamente para interromper o ciclo de constipação, fissura, dor, retenção, constipação. Deve-se administrar medicação para amolecimento das fezes. A dilatação anal alivia o espasmo esfincteriano. Banhos de assento mornos após a evacuação podem ser úteis. Raramente, a cauterização com nitrato de prata ou cirurgia é indicada. A cirurgia anal deve ser evitada em pacientes com doença de Crohn em razão do alto risco de recorrência e progressão após a cirurgia.

ANOMALIAS ANORRETAIS CONGÊNITAS

1. Deslocamento anterior do ânus

O deslocamento anterior do ânus é uma anomalia comum em lactentes do sexo feminino. A apresentação típica nos lactentes é a constipação e o esforço para evacuação. Ao exame físico, o ânus tem aparência normal, mas apresenta deslocamento ventral, localizado próximo à fúrcula vaginal, nas meninas e, próximo à base do escroto, nos meninos. O diagnóstico é estabelecido nas meninas se a distância da fúrcula vaginal até o centro da abertura anal for menor que 25% da distância total entre a fúrcula e o cóccix. Nos meninos, o diagnóstico é feito se a distância da base do escroto até a abertura anal for menor que 33% da distância total entre o escroto e o cóccix. No deslocamento anterior grave, quando a abertura anal está localizada a menos de 10% da distância entre a fúrcula vaginal e o cóccix, o músculo do esfíncter anal talvez não recubra a abertura anal, podendo ocorrer constipação grave semelhante àquela observada no ânus não perfurado. O deslocamento anterior extremo do ânus pode ser uma forma de ânus não perfurado. A cirurgia não é necessária na maioria dos casos. Os medicamentos para amolecimento das fezes ou, eventualmente, supositórios de glicerina em geral aliviam a força no momento da evacuação. Esse problema melhora significativamente até a idade de 3-4 anos, à medida que a lordose típica de crianças em fase de deambulação desaparece. Deve-se realizar uma investigação completa para a detecção de ânus não perfurado em crianças com sintomas graves persistentes, podendo ser necessária cirurgia anal para correção da imperfuração.

2. Estenose anal

A estenose anal, em geral, manifesta-se no período neonatal. A abertura anal pode ser muito pequena e preenchida por um tampão de mecônio. A evacuação é difícil, com fezes em formato de fita, eliminação de sangue e muco pelo reto, impactação das fezes e distensão abdominal. Essa malformação é responsável por cerca de 10% das anomalias anorretais. A estenose retal pode não ser percebida ao nascimento, porque o ânus apresenta aparência normal. O sangramento retal em uma criança com esforço para evacuar leva geralmente ao exame retal, que revela um anel estenótico no canal anal. A dilatação do anel retal em geral é curativa, mas pode precisar ser repetida diariamente durante várias semanas.

3. Ânus imperfurado

O ânus imperfurado, em suas diversas formas, é responsável por 75% de todas as anomalias anorretais. Essas anomalias geralmente são complicadas por anomalias associadas do trato urinário e genital. São mais comuns em meninos do que em meninas e requerem avaliação diagnóstica cuidadosa imediata para determinar a extensão das anomalias intestinais, urinárias, genitais e de outros sistemas orgânicos, medula espinal e coração.

Lactentes com ânus imperfurado baixo não conseguem eliminar o mecônio. Pode haver uma membrana esverdeada abaulada obstruindo a abertura anal. A perfuração da membrana anal é um procedimento cirúrgico relativamente simples. Um tecido cutâneo acessório no formato de uma "alça de balde" é observado no períneo de alguns meninos, abaixo do qual há uma abertura estenótica. A abertura, às vezes, é circundada por musculatura anal normal, mas, em muitos casos, a abertura é uma fístula retoperineal, e a musculatura anal é deslocada para a porção posterior ou está ausente. Entre 80 e 90% dos pacientes com ânus imperfurado baixo apresentam continência após a cirurgia.

No ânus imperfurado alto, o exame físico geralmente mostra ausência de musculatura anal. Pode haver uma fístula retoperineal, retovesicular, retouretral ou retovaginal; hipoplasia das nádegas; anomalias cloacais; e, às vezes, evidência de deficit neurológico distal. É essencial, nesses casos, avaliar cuidadosamente a complexa anatomia e a função neurológica antes de decidir pela cirurgia corretiva. Uma colostomia de derivação geralmente é realizada para proteger o trato urinário e aliviar a obstrução. Após a cirurgia reparadora, apenas 30% dos pacientes com ânus imperfurado alto atingem continência fecal.

Benninga M et al.: The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:273 [PMID: 15735478].

Levitt MA, Pena A: Outcomes from the correction of anorectal malformations. Curr Opin Pediatr 2005;17:394 [PMID: 15891433].

ENTEROCOLITE PSEUDOMEMBRANOSA

A enterocolite pseudomembranosa ocorre quando o uso prévio de antibióticos permite o supercrescimento de *Clostridium difficile* com consequente secreção de toxinas. A infecção por *C. difficile* pode variar quanto a sua gravidade desde uma simples diarreia associada ao antibiótico até uma enterocolite pseudomembranosa. O início da colite varia de 1-14 dias após o início da antibioticoterapia, até 30 dias após sua interrupção. A clindamicina foi um dos primeiros antibióticos associados à enterocolite pseudomembranosa. Reconhece-se atualmente que quase todos os antibióticos constituem uma possível causa, embora a eritromicina pareça menos provável que a maioria dos outros antibióticos. Em pacientes pediátricos, a amoxicilina e as cefalosporinas são comumente associadas à enterocolite pseudomembranosa, provavelmente em razão de seu uso disseminado. Apesar de o uso de antibiótico ser o antecedente mais comum de colite pseudomembranosa, cirurgia prévia do trato GI e tratamento antimetabólito em pacientes oncológicos também estão associados ao seu desenvolvimento.

O *C. difficile* secreta enterotoxinas que causam inflamação necrosante da mucosa do cólon. O paciente geralmente tem febre, distensão abdominal, tenesmo, diarreia e dor generalizada à palpação da região abdominal. Foram descritos quadros clínicos com febre baixa, diarreia e dor abdominal. Fezes diarreicas contêm membranas compostas por neutrófilos e, às vezes, sangue macroscópico. Os raios X simples do abdome mostram espessamento da parede do cólon e do íleo. À colonoscopia, o cólon está recoberto de pequenas placas brancas elevadas (pseudomembranas) com áreas de intestino aparentemente normal entre elas. As amostras da biópsia revelam "criptas explosivas ou lesão em vulcão" — uma erupção de leucócitos que parece sair das criptas afetadas. A coprocultura em geral mostra supercrescimento de *Staphylococcus aureus*, que é provavelmente um microrganismo oportunista que se desenvolve no tecido necrótico.

O *C. difficile* pode ser cultivado em laboratórios especializados. A identificação das toxinas nas fezes é o método usual de diagnóstico. Lactentes de até 18-24 meses podem apresentar toxinas nas fezes, mas geralmente não desenvolvem doença nem necessitam de tratamento. O *C. difficile* pode ser um componente da flora normal em até 50% dos lactentes, que parecem não ter receptores suficientes para que as toxinas produzam doença.

Recentemente, tem havido um aumento alarmante na incidência, na morbidade e na mortalidade de *C. difficile* relatado na Europa, no Canadá e nos EUA. Pelo menos uma porcentagem desse aumento parece ser decorrente da expansão de uma nova cepa de *C. difficile*, identificada como NAP1, que aumentou a produção de toxina, esporulação e resistência aos antibióticos. Relatos de hospitais pediátricos também demonstram um aumento na incidência de *C. difficile*, mas não confirmam um aumento na morbimortalidade. A cepa NAP1 foi identificada em 19% dos isolados de *C. difficile* em um estudo pediátrico recente.

O tratamento da colite pseudomembranosa consiste na suspensão do uso de antibióticos e na adoção de um regime terapêutico com vancomicina oral (30-50 mg/kg/dia) ou com metronidazol (30 mg/kg/dia). A vancomicina tem um custo muitas vezes maior do que o metronidazol, e sua eficácia não é maior. O metronidazol pode ser administrado por via intravenosa em pacientes com vômitos ou íleo. Os tratamentos alternativos em casos de resistência aos antibióticos incluem rifaximina e nitazoxanida, que têm taxas de resposta semelhantes à da vancomicina oral. Ocorre recidiva após o tratamento em 10-50% dos pacientes em razão da esporulação externa dos esporos residuais no cólon. Os esporos são muito resistentes e podem permanecer viáveis no ambiente por até 12 meses. A repetição do tratamento com o mesmo antibiótico geralmente é eficaz em recidivas, mas recidivas múltiplas são possíveis e podem tornar-se um problema terapêutico importante. Tratamentos adjuvantes, como terapia com *Saccharomyces boulardii*, colestiramina como ligante da toxina e regimes pulsados de antibióticos, são utilizados na doença refratária. A colite ulcerativa pode ser uma causa subjacente em casos de *C. difficile* aparentemente recorrentes.

Kim J et al.: Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. Pediatrics 2008;122(6):1266-1270 [PMID: 19047244].

Ricciardi R et al.: Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. Arch Surg 2007 Jul;142(7):624-631 [PMID: 17638799].

Toltzis P et al.: Presence of the epidemic North American Pulsed Field type 1 *Clostridium difficile* strain in hospitalized children. J Pediatr 2009;154(4):607-608 [PMID: 19324222].

DOENÇAS DA CAVIDADE PERITONEAL

PERITONITE

A peritonite bacteriana primária é responsável por menos de 2% dos casos de peritonite em crianças. Os agentes causais mais comuns são *Escherichia coli*, outros microrganismos entéricos, estreptococos hemolíticos e pneumococos. A peritonite primária ocorre em pacientes com esplenotomia, disfunção esplênica ou ascite (síndrome nefrótica, hepatopatia avançada, *kwashiorkor*). Também ocorre em lactentes com pielonefrite ou pneumonia.

A peritonite secundária é muito mais comum. Ela está associada a diálise peritoneal, traumatismo abdominal penetrante ou ruptura de vísceras. Os patógenos associados à peritonite secundária variam, dependendo da causa. Organismos que geralmente não são patogênicos, como *Staphylococcus epidermidis* e *Candida* sp., podem causar peritonite secundária em pacientes em tratamento com diálise peritoneal. Vários enteropatógenos podem ser isolados após lesão abdominal penetrante, perfuração intestinal ou apendicite supurada. Abscessos intra-abdominais podem formar-se nas áreas pélvica, sub-hepática ou subfrênica, mas a localização delimitada da infecção é menos comum em lactentes jovens do que em adultos.

Os sintomas da peritonite incluem dor abdominal, febre, náuseas, vômitos, acidose e choque. As respirações são superficiais. O abdome apresenta sensibilidade a palpação, rígidez e distensão, com sinais de defesa. Os ruídos hidroaéreos podem estar ausentes. A diarreia é bastante comum na peritonite primária e menos comum na secundária. A maioria dos casos de peritonite é de emergências médicas agudas. Em pacientes em diálise peritoneal, a peritonite pode apresentar-se como uma infecção crônica, causando sintomas mais leves.

A contagem de leucócitos é inicialmente alta (> 20.000 µL) com predominância de formas imaturas, podendo cair mais tarde para níveis neutropênicos, especialmente na peritonite primária. A TC abdominal pode confirmar a presença de ascite. Deve-se suspeitar de peritonite bacteriana se o líquido da paracentese contiver mais de 5 leucócitos por µL ou mais de 32 mg/dL de lactato; se o pH for menor de 7,34; ou se o pH apresentar uma unidade de pH 0,1 menor que o pH do sangue arterial. O diagnóstico é feito por coloração de Gram e cultura, preferivelmente com 5-10 mL de líquido para rendimento ideal. A hemocultura geralmente é positiva na peritonite primária.

A antibioticoterapia e o tratamento de suporte contra desidratação, choque e acidose são indicados. O tratamento cirúrgico da causa de base da peritonite secundária é essencial. A remoção dos cateteres de diálise peritoneal infectados em pacientes com peritonite secundária é, às vezes, necessária, e quase sempre requerida se houver infecção por *Candida*.

ASCITE QUILOSA

A ascite quilosa neonatal pode ser decorrente de infecção congênita ou distúrbio do desenvolvimento do sistema linfático (linfangiectasia intestinal). Se o ducto torácico for afetado, poderá haver presença de quilotórax. Após esse período, a ascite quilosa pode resultar de linfangiectasia congênita, tumores retroperitoneais ou linfáticos, bandas peritoneais, traumatismo abdominal ou infecção, ou pode ocorrer após cirurgia cardíaca ou abdominal. Pode estar associada à má rotação intestinal.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Obstruções linfáticas, tanto congênitas como adquiridas, causam ascite quilosa, diarreia e distúrbios de desenvolvimento e crescimento. O abdome é distendido, com onda de líquido e macicez variável. Pode haver edema periférico unilateral ou generalizado.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais incluem hipoalbuminemia, hipogamaglobulinemia e linfopenia. O líquido ascítico contém linfócitos e apresenta composição bioquímica compatível com quilo caso o paciente tenha se alimentado recentemente; caso contrário, não pode ser diferenciado da ascite secundária à cirrose.

Diagnóstico diferencial

A ascite quilosa deve ser diferenciada da ascite devido à doença hepática e, na criança maior, de pericardite constritiva, pressão do lado direito do coração cronicamente elevada, neoplasia, infecção ou doenças inflamatórias que causam obstrução linfática. No recém-nascido, a ascite urinária por anomalias anatômicas dos rins ou do sistema coletor deve ser considerada. Um simples teste para o diagnóstico da ascite urinária é o nitrogênio ureico ou concentração de creatinina no líquido abdominal. Nenhum deles está presente na ascite quilosa ou na hepática.

Complicações e sequelas

A ascite quilosa causada pela obstrução linfática intestinal está associada à má absorção de gordura e à perda proteica. A perda intestinal de albumina e gamaglobulina pode levar ao edema e ao aumento do risco de infecção. A ascite quilosa com rápido acúmulo de líquido pode causar complicações respiratórias. As infecções primárias e neoplasias que causam a ascite quilosa podem ser potencialmente fatais.

Tratamento e prognóstico

Pouco pode ser feito para corrigir as anomalias congênitas decorrentes de hipoplasia, aplasia ou ectasia dos vasos linfáticos, a menos que sejam passíveis de ressecção cirúrgica. O tratamento é de suporte, consistindo principalmente em uma dieta muito rica em proteínas e atenção especial às infecções. A derivação (*shunt*) do líquido peritoneal para o sistema venoso às vezes é eficaz. Uma dieta livre de gorduras, suplementada com triglicerídeos de cadeia média (TCM), diminui a formação de ascite quilosa. Raramente, a nutrição parenteral total é necessária. Infusões de albumina em geral proporcionam apenas alívio temporário e são empregadas raramente nos casos crônicos. No recém-nascido, a ascite quilosa congênita pode desaparecer espontaneamente após uma ou mais parecenteses e uma dieta com TCM.

Chye JK et al.: Neonatal chylous ascites: Report of 3 cases and review of the literature. Pediatr Surg Int 1997;12:296 [PMID:9099650].

TUMORES E NEOPLASIAS GASTRINTESTINAIS

PÓLIPOS JUVENIS

Os pólipos juvenis geralmente são pedunculados e solitários. A cabeça do pólipo é composta por elementos glandulares e vasculares hiperplásicos, normalmente com transformação cística. Os pólipos juvenis são benignos, e 80% ocorrem no retossigmoide. Sua incidência é mais alta entre 3 e 5 anos de vida, sendo raros antes do primeiro ano de vida e, em geral, sofrem autoamputação até os 15 anos. São mais frequentes em meninos. A eliminação indolor de pequenas quantidades de sangue vermelho-vivo em fezes normais ou na constipação é a manifestação mais comum. A dor abdominal é rara, mas um pólipo juvenil pode ser o ponto inicial de uma intussuscepção. Pólipos na porção baixa do intestino podem exteriorizar-se durante a evacuação.

Raramente, há vários pólipos juvenis no cólon, causando anemia, diarreia e perda proteica. Alguns casos de polipose juvenil generalizada, acometendo o estômago, o intestino delgado e o cólon foram relatados. Esses casos estão associados a um risco ligeiramente aumentado de câncer.

A colonoscopia é diagnóstica e terapêutica quando há suspeita de pólipos. Após a remoção do pólipo por eletrocauterização, nada mais deverá ser feito se os achados histológicos confirmarem o diagnóstico. Existe um pequeno risco de desenvolvimento de novos pólipos juvenis. Outras síndromes de polipose são apresentadas resumidamente no Quadro 20-4.

NEOPLASIAS DO ESÔFAGO, DO INTESTINO DELGADO E DO CÓLON

As neoplasias do esôfago são raras na infância. Há predominância de cistos, leiomiomas e hamartomas. A lesão cáustica do esôfago aumenta muito o risco de carcinoma de células escamosas a longo prazo. A esofagite péptica crônica está associada ao esôfago de Barrett, uma lesão pré-neoplásica. O simples RGE nos primeiros 2 anos de vida sem esofagite não é um fator de risco para neoplasia de esôfago.

A neoplasia gástrica ou do intestino delgado mais comum em crianças é o linfoma ou linfossarcoma. Dor abdominal intermitente, massa abdominal, intussuscepção ou quadro clínico semelhante à doença celíaca podem estar presentes. Tumores carcinoides são geralmente benignos e com frequência são um achado acidental no apêndice. A presença de metástases é rara. A síndrome carcinoide (rubor, sudorese, hipertensão, diarreia e vômitos), associada à secreção de serotonina, apenas ocorre nos tumores carcinoides metastáticos.

O adenocarcinoma do cólon é raro na infância. O cólon transverso e o retossigmoide são os dois locais mais comumente afetados. A baixa taxa de sobrevida em 5 anos está relacionada à não especificidade dos sintomas de apresentação e à alta porcentagem de tipos não diferenciados. As crianças com história familiar de câncer de cólon, colite ulcerativa crônica ou síndromes de polipose familiar correm mais risco.

CISTOS MESENTÉRICOS

Esses raros tumores podem ser pequenos ou grandes, uni ou multiloculados. Têm parede fina e contêm líquido seroso, quiloso ou hemorrágico. Estão localizados normalmente no mesentério do intestino delgado, mas também podem ser encontrados no mesocólon. A maioria dos cistos mesentéricos não causa sintomas. A tração exercida sobre o mesentério pode produzir cólicas abdominais, as quais podem ser leves e recorrentes, mas também

Quadro 20-4 Síndromes de polipose gastrintestinal

	Localização	Número	Histologia	Achados extraintestinais	Potencial maligno	Tratamento recomendado
Pólipos juvenis	Cólon	Único (70%) Múltiplos (30%)	Hiperplásicos, hamartomatosos	Nenhum	Nenhum	Remover pólipo devido a sangramento contínuo ou prolapso
Polipose juvenil familiar coli[a]	Cólon	> 10	Hiperplásica com alteração adenomatosa focal	Nenhum	10-25%; mais alto se familiar	Remover todos os pólipos. Considerar colectomia se em grande número ou adenomatosos.
Polipose juvenil generalizada[a]	Estômago, intestino delgado, cólon	Múltiplos	Hiperplásica com alteração adenomatosa focal	Hidrocefalia, lesões cardíacas, linfangioma mesentérico, má rotação	10-25%	Colectomia e acompanhamento regular
Polipose adenomatosa familiar[a]	Cólon; com menos frequência, estômago e intestino delgado.	Múltiplos	Adenomatosa	Nenhum	95-100%	Colectomia até os 18 anos
Síndrome de Peutz-Jeghers[a]	Intestino delgado, estômago, cólon	Múltiplos	Hamartomatosa	Máculas cutâneas e orais pigmentadas; cistos e tumores nos ovários/ exostoses ósseas	2-3%	Remover pólipos acessíveis ou aqueles que causam obstrução ou sangramento
Síndrome de Gardner	Cólon; com menos frequência, estômago e intestino delgado.	Múltiplos	Adenomatosa	Cistos, tumores e desmoides da pele e ossos; tumores ampulares; outros tumores, pigmentações retinianas podem ser usadas como triagem em famílias	95-100%	Colectomia até os 18 anos. Acompanhamento do trato superior
Síndrome de Cronkhite-Canada	Estômago, cólon; com menos frequência, esôfago e intestino delgado	Múltiplos	Hamartomatosa	Alopecia; onicodistrofia; hiperpigmentação	Raro	Nenhum
Síndrome de Turcot[b]	Cólon	Múltiplos	Adenomatosa	Tumores da tireoide e do cérebro são as manifestações comuns	Possível	A triagem do SNC é fundamental

[a]Autossômico dominante
[b]Autossômico recessivo

podem manifestar-se de forma aguda, com vômitos. Pode ocorrer vólvulo em torno de um cisto, e a hemorragia para o interior de um cisto pode ser leve ou hemodinamicamente significativa. Uma massa redonda pode eventualmente ser palpada ou observada no raio X, com deslocamento do intestino adjacente. O ultrassom abdominal em geral é diagnóstico. A remoção cirúrgica é indicada.

HEMANGIOMA INTESTINAL

Os hemangiomas intestinais podem causar hemorragia aguda ou crônica. Eles podem causar também intussuscepção, estenose local ou hematoma intramural. A trombocitopenia e a coagulopatia de consumo são complicações eventuais. Algumas lesões são telangiectasias (síndrome de Rendu-Osler-Weber), ao passo que outras são hemangiomas capilares. O grupo maior é o dos hemangiomas cavernosos, que são compostos por vasos grandes, de parede fina, originários do plexo vascular submucoso. Eles podem estender-se para dentro do lúmen como lesões polipoides ou invadir o intestino da mucosa até a serosa.

PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS GASTRINTESTINAIS

DIARREIA AGUDA

Os vírus são a causa mais comum de gastrenterite aguda nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. As infecções entéricas bacterianas e parasitárias são discutidas nos Capítulos 40 e 41, respectivamente. Dentre os agentes virais que causam infecção entérica, o rotavírus — um vírus de RNA de dupla fita com 67 nm, com pelo menos oito sorotipos — é o mais comum. Como acontece com a maioria dos patógenos virais, o rotavírus

afeta o intestino delgado, produzindo diarreia aquosa abundante sem presença de leucócitos ou de sangue. Nos EUA, o rotavírus afeta principalmente lactentes entre 3 e 15 meses de vida. O pico de incidência nos EUA ocorre no inverno, com casos esporádicos em outras épocas. O vírus é transmitido pela via oral-fecal e sobrevive durante horas nas mãos e durante dias no ambiente.

1. Infecção por rotavírus

O período de incubação é de 1-3 dias para o rotavírus. Os sintomas causados pelo rotavírus são semelhantes aos dos outros patógenos virais. Vômitos são o primeiro sintoma em 80-90% dos pacientes, seguido, no período de 24 h, por febre baixa e diarreia aquosa. A diarreia geralmente dura de 4-8 dias, mas pode durar mais tempo em bebês pequenos ou pacientes imunodeprimidos. O diagnóstico definitivo de rotavírus não pode ser estabelecido apenas com base em critérios clínicos. Os antígenos do rotavírus podem ser identificados nas fezes, ou o vírus pode ser observado por meio de microscopia eletrônica de varredura. Entretanto, a identificação específica do rotavírus não é necessária em todos os casos, já que o tratamento é inespecífico. Testes laboratoriais adicionais geralmente são desnecessários, mas, quando obtidos, costumam mostrar uma contagem normal de leucócitos. À medida que os pacientes ficam desidratados, devido à não reposição da perda de água pelas fezes, eles tornam-se hipernatrêmicos. Podem ocorrer acidose metabólica por perda de bicarbonato nas fezes; cetose, devido à redução da ingesta; e, em casos graves, acidemia láctica, em razão de hipotensão e hipoperfusão. As fezes não contêm sangue ou leucócitos.

O tratamento é inespecífico e de suporte, direcionado à reposição de líquidos e de eletrólitos, além de perdas ativas, principalmente em bebês pequenos. (Os tratamentos oral e IV são discutidos no Capítulo 43). O uso de soluções para reidratação oral é adequado na maioria dos casos. O uso de líquidos claros ou de dietas hipocalóricas (fórmula diluída) por mais de 48 h não é aconselhável. O início precoce da reintrodução da alimentação é recomendado. Os níveis intestinais de lactase são reduzidos durante a infecção pelo rotavírus. Portanto, o uso breve de uma dieta livre de lactose está associado a um período mais curto de diarreia, mas não é essencial para a boa recuperação em lactentes saudáveis. A baixa ingestão de gordura durante a recuperação pode aliviar as náuseas e os vômitos.

Medicações antidiarreicas são ineficazes (combinações de caolim-pectina) e, em alguns casos, podem ser perigosas (loperamida, tintura de ópio, difenoxilato com atropina). As preparações com subsalicilato de bismuto podem reduzir o volume das fezes, mas não são essenciais para a recuperação. Imunoglobulina oral ou agentes antivirais específicos são, eventualmente, úteis para limitar a duração da doença em pacientes imunodeprimidos.

A maioria das crianças é infectada com o rotavírus mais de uma vez, sendo que a primeira infecção é a mais grave. A primeira infecção oferece um pouco de imunidade protetora. A prevenção da infecção ocorre principalmente por meio da higiene adequada e da prevenção da contaminação fecal-oral. Como o tratamento contra o rotavírus é inespecífico, a prevenção da doença é crucial. A AAP publicou orientações em janeiro de 2007 recomendando a administração da vacina pentavalente oral bovina a lactentes no 2º, 4º e 6º meses de vida.

2. Outras infecções virais que causam diarreia aguda

Outros patógenos virais que causam diarreia em crianças podem ser identificados nas fezes por microscopia eletrônica, cultura viral ou imunoensaio enzimático. Dependendo da localização geográfica, os adenovírus entéricos (sorotipos 40 e 41) ou calicivírus são subsequentemente os patógenos virais mais comuns em lactentes. Os sintomas de infecção por adenovírus entéricos são semelhantes àqueles do rotavírus, mas a infecção não é sazonal, e a duração da doença pode ser mais longa. O norovírus é um pequeno calicivírus de RNA que causa principalmente vômitos, mas pode provocar diarreia em crianças maiores e em adultos, geralmente em surtos de mesma origem. Os sintomas são de curta duração, em geral 24-48 h. Outros vírus potencialmente patogênicos incluem os astrovírus, os vírus do tipo corona e outros pequenos vírus esféricos.

O citomegalovírus (CMV) raramente causa diarreia em crianças imunocompetentes, mas provoca colite erosiva ou enterite em hospedeiros imunodeprimidos. A enterite causada pelo CMV é bastante comum após transplantes de medula e de órgãos sólidos e nos estágios avançados da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

American Academy of Pediatric Committee on Infectious Diseases: Prevention of rotavirus disease: Guidelines for the use of rotavirus vaccine. Pediatrics 2007;119:171 [PMID: 17200286].

Bernstein DI: Rotavirus overview. Pediatr Infect Dis J 2009 Mar;28 (Suppl 3):S50-S53 [PMID: 19252423].

DIARREIA CRÔNICA

Os hábitos intestinais variam de indivíduo para indivíduo, dificultando, assim, o diagnóstico específico de diarreia crônica. Alguns lactentes saudáveis podem evacuar 5-8 vezes ao dia. Um aumento gradual ou repentino no número e no volume de fezes para mais de 15 g/kg/dia, combinado com um aumento na fluidez, deve levar à suspeita de que uma causa orgânica de diarreia crônica esteja presente. A diarreia pode resultar (1) da interrupção dos processos normais de transporte celular de água, eletrólitos ou nutrientes; (2) da redução na área superficial disponível para a absorção secundária ao encurtamento do intestino ou à doença da mucosa; (3) do aumento da motilidade intestinal; (4) do aumento das moléculas osmoticamente ativas não absorvíveis no lúmen intestinal; (5) do aumento da permeabilidade intestinal, levando à perda elevada de água e eletrólitos; e (6) do estímulo da secreção de enterócitos por toxinas ou citocinas. As entidades que mais comumente causam diarreia são listadas a seguir. As síndromes de má absorção, que também causam diarreia crônica ou recorrente, são consideradas separadamente.

1. Causas da diarreia crônica

A. Antibioticoterapia

A diarreia ocorre em até 60% das crianças em tratamento com antibióticos. Apenas uma pequena porcentagem desses pacientes apresenta enterocolite pseudomembranosa relacionada ao

C. difficile. A erradicação da flora intestinal normal e o supercrescimento de outros microrganismos podem provocar diarreia associada ao uso de antibióticos. A maior parte das diarreias associadas a antibióticos é aquosa, não está relacionada a sintomas sistêmicos e diminui quando a antibioticoterapia é interrompida. Dados recentes sugerem que o uso de probióticos pode reduzir a incidência e a gravidade dessa diarreia ao ajudar a restabelecer o equilíbrio microbiano intestinal.

B. Infecções extraintestinais

As infecções urinárias e das vias respiratórias superiores (especialmente otite média) às vezes estão associadas à diarreia, embora seu mecanismo seja obscuro. O tratamento da infecção primária com antibióticos, as toxinas liberadas pelos agentes infectantes e a irritação local do reto (em pacientes com infecção vesical) podem ter um papel na gênese da diarreia.

C. Desnutrição

A desnutrição está associada ao aumento da frequência de infecções entéricas. A síntese reduzida de ácido biliar, a redução da produção de enzimas pancreáticas, a reduzida atividade da dissacaridase, a alteração na motilidade e as alterações na flora intestinal podem contribuir para o desenvolvimento de diarreia em crianças desnutridas. Crianças com desnutrição grave têm maior risco de infecções entéricas, em razão de deficiências nutricionais, especialmente zinco e vitamina A, com diminuição da função imune humoral e celular.

D. Dieta e medicamentos

A superalimentação pode provocar diarreia, principalmente em bebês pequenos. A deficiência relativa de amilase pancreática em bebês pequenos causa diarreia osmótica após a ingestão de alimentos amiláceos. Sucos de fruta, em especial aqueles ricos em frutose ou sorbitol, produzem diarreia, porque esses açúcares osmoticamente ativos são pouco absorvidos. Irritantes intestinais (temperos e alimentos ricos em fibras) e alimentos que contêm ou liberam histamina (p. ex., frutas cítricas, tomate, queijos fermentados, vinho tinto e peixes escombroides) também podem provocar diarreia.

O abuso de laxantes, juntamente com transtornos alimentares ou síndrome de Munchausen por procuração, pode causar diarreia imprevisível. Uma alta concentração de magnésio nas fezes pode indicar uso excessivo de leite de magnésia ou outros laxantes que contêm magnésio. A detecção de outros laxantes nas fezes ou na corrente sanguínea requer análise sofisticada, indisponível na maioria dos laboratórios. São necessários um alto grau de suspeita e uma observação cuidadosa para o estabelecimento do diagnóstico.

E. Diarreia alérgica

A diarreia resultante de alergia a proteínas alimentares é um diagnóstico com frequência considerado, mas raramente confirmado. Sintomas gastrintestinais decorrentes da alergia à proteína do leite de vaca são mais comuns em lactentes menores de 12 meses. Veja a seção Intolerância à Proteína do Leite de Vaca.

Comparativamente à alergia à proteína do leite de vaca autolimitada que ocorre nos 2 primeiros anos de vida, lactentes e crianças maiores podem desenvolver diarreia mais grave causada por uma reação alérgica sistêmica. Por exemplo, a síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (SEIPA) é uma doença potencialmente fatal, que ocorre durante os primeiros 2 anos de vida, caracterizada por diarreia em grande volume, acidose e choque decorrente da reação alérgica a proteínas alimentares comuns, como do leite e da soja. Os pacientes necessitam de hospitalização para ressuscitação volêmica e controle rígido de alergênios. A reintrodução de alergênios deve ser realizada em um ambiente controlado por um alergista experiente.

Crianças maiores podem desenvolver síndrome semelhante à doença celíaca secundária à proteína do leite, resultando em achatamento das vilosidades do intestino delgado, esteatorreia, hipoproteinemia, perda de sangue oculto e diarreia crônica. O teste cutâneo não é confiável, pois detecta anticorpos circulantes, e não as respostas mediadas pelos linfócitos T, que são provavelmente responsáveis pelas reações de sensibilidade alimentar. Em geral, é necessário realizar um teste de provocação oral duplo-cego com o alimento suspeito, sob observação cuidadosa, a fim de confirmar esta alergia intestinal. Os achados da biópsia do intestino delgado são inespecíficos. O diagnóstico geralmente é confirmado pelo teste de provocação oral duplo-cego com o alimento suspeito ou pela eliminação do alimento seguida do desaparecimento do sangue oculto nas fezes e da melhora dos outros sintomas. Recomenda-se uma consulta com um alergista para o tratamento a longo prazo de pacientes com essa doença.

Reações anafiláticas a alimentos, mediadas pela IgE, podem ocorrer tanto em crianças pequenas como em crianças maiores. Após a ingestão, o paciente rapidamente apresenta vômitos, seguidos de diarreia, palidez e hipotensão. Nesses casos, o teste com marcador radioativo (conhecido como RAST) e o teste cutâneo são positivos. Os testes de provocação alimentar devem ser realizados em um ambiente no qual a ressuscitação cardiopulmonar possa ser realizada, já que existe uma reação mais grave com ingestões subsequentes. A relação direta entre ingestão e sintomas geralmente deixa pouca dúvida sobre o diagnóstico.

F. Diarreia crônica inespecífica

A diarreia crônica inespecífica, também conhecida por diarreia do lactente, é a causa mais comum de redução da consistência das fezes em crianças saudáveis sob os demais aspectos e com crescimento adequado. O paciente característico é uma criança saudável, com crescimento adequado, idade entre 6-20 meses, e evacuação de fezes amolecidas 3-6 vezes por dia durante a vigília. As crianças não apresentam sangue nas fezes; elas crescem normalmente e podem ter história familiar de doença intestinal funcional. Os exames de fezes para detecção de sangue, leucócitos, gordura, parasitos e agentes bacterianos são negativos. A diarreia pode piorar com uma dieta com baixos resíduos, pouca gordura ou alta concentração de carboidratos e durante períodos de estresse e infecção. A ingestão demasiada de sucos de frutas parece piorar os sintomas. Essa síndrome desaparece espontaneamente, em geral, até a idade de três anos e meio. Possíveis causas incluem absorção anormal do ácido biliar no íleo terminal, ingestão excessiva de carboidratos osmoticamente ativos e função motora anormal. Uma mudança na ingestão de fibras

(aumento se houver deficiência, ou redução, se houver excesso), um ligeiro aumento na ingestão de gordura e restrição de carboidratos osmoticamente ativos, como sucos de fruta, costumam controlar os sintomas. Se essas medidas falharem, pode-se usar loperamida (0,1-0,2 mg/kg/dia dividida em 2 ou 3 doses), conforme a necessidade, para alívio dos sintomas.

G. Causas imunológicas da diarreia crônica

A diarreia crônica é comum em situações de imunodeficiência, especialmente na deficiência de IgA e em anormalidades nas células T. A causa da diarreia, em geral, envolve agentes bacterianos, virais, fúngicos ou parasitários comuns considerados não patogênicos (rotavírus, *Blastocystis hominis*, *Candida*), ou microrganismos não usuais (CMV, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Mycobacterium* sp., microsporídios e algas como as cianobactérias).

Entre 50 e 60% dos pacientes com hipogamaglobulinemia idiopática adquirida têm esteatorreia e atrofia das vilosidades intestinais. A hiperplasia linfonodular do intestino delgado também é proeminente. Os pacientes com agamaglobulinemia congênita ou do tipo Bruton normalmente apresentam diarreia e morfologia intestinal anormal. Os pacientes com deficiência isolada de IgA têm diarreia crônica, um quadro semelhante ao da doença celíaca e hiperplasia nodular linfoide e estão mais propensos à giardíase. Os pacientes com defeitos de imunidade celular isolados, incompetência imune celular e humoral e infecção por HIV podem apresentar diarreia crônica grave, resultando em desnutrição, mas geralmente a causa não é encontrada. Doença granulomatosa crônica pode estar associada aos sintomas intestinais sugestivos de doença intestinal inflamatória. Tratamentos específicos estão disponíveis contra muitos dos patógenos incomuns que causam diarreia no hospedeiro imunodeprimido. Assim, uma pesquisa diagnóstica cuidadosa por patógenos específicos é necessária nesses indivíduos. Além disso, o tratamento deve ser direcionado para a correção do defeito imune.

H. Outras causas da diarreia crônica

A maioria das infecções gastrintestinais é aguda e desaparece espontaneamente ou com antibioticoterapia específica. Os agentes com maior probabilidade de causar diarreia crônica ou recorrente em crianças imunodeprimidas são *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella* sp. e *Y. enterocolitica*. A infecção por esses organismos requer um pequeno inóculo. Alguns pacientes podem desenvolver diarreia pós-infecciosa, com diarreia persistente, apesar da erradicação do organismo causador (viral ou bacteriano). O supercrescimento bacteriano no intestino delgado de pacientes com síndrome do intestino curto, daqueles em tratamento quimioterápico, ou com anormalidades anatômicas, pode estar associado à diarreia crônica.

Insuficiência pancreática devido à fibrose cística ou síndrome de Shwachman-Diamond pode resultar em diarreia crônica, geralmente combinada com falha no desenvolvimento e no crescimento. Algumas neoplasias extremamente raras na infância (neuroblastoma, ganglioneuroma, tumor carcinoide metastático, VIPoma pancreático ou gastrinoma) podem secretar substâncias, como gastrina e polipeptídeo intestinal vasoativo (do inglês, VIP), que promovem uma pequena secreção intestinal de água e eletrólitos. As crianças podem apresentar diarreia em grande volume, intermitente, crônica e aquosa, que não cessa quando da interrupção da alimentação oral. A deficiência de zinco, que é prevalente em muitos países em desenvolvimento, pode ser uma causa importante de diarreia crônica ou episódios prolongados de diarreia aguda.

Dennehy PH: Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, prevention and treatment. Infect Dis Clin North Am 2005 Sept;19(3):585-602 [PMID: 16102650].

Ramaswamy K et al.: Infectious diarrhea in children. Gastroenterol Clin North Am 2001 Sept;30(3):611-624 [PMID: 11586548].

SANGRAMENTO GASTRINTESTINAL

A hematêmese e a hematoquezia ou melene são sintomas alarmantes. A história, o exame físico e a avaliação inicial são importantes para a identificação da causa do sangramento. No sangramento GI agudo abundante, o objetivo principal deve ser a estabilização e a restauração do equilíbrio hemodinâmico do paciente.

Anamnese

O objetivo central da anamnese é determinar se o sangramento GI contém sangue verdadeiro e se a causa é o trato GI. Várias substâncias simulam a hematoquezia ou melena (Quadro 20-5).

Quadro 20-5 Armadilhas diagnósticos no sangramento gastrintestinal em crianças

Sangue exógeno
Sangue materno[a]
Epistaxe
Carne crua
Pseudossangue
Medicamentos com xarope vermelho
Suco artificial vermelho, ponche de frutas, gelatina vermelha
Pele de tomate
Suco de tomate
Suco de oxicoco
Beterraba
Casca de pêssego
Síndrome da fralda vermelha[b]
Cerejas
Fezes pretas
Preparações com ferro[c,d]
Peptobismol
Suco de uva
Uvas vermelhas
Espinafre
Chocolate

[a]Originados de fissuras mamilares, no lactente em amamentação.
[b]Pigmentação vermelha nas fraldas devido a *Serratia marcescens* nas fezes.
[c]Sulfato ferroso e gliconato ferroso com testes de guáiaco e à base de ortotoluidina.
[d]Alta taxa de falso-positivos em testes à base de ortotoluidina.
Modificado e reproduzido, com permissão, de Treem WR: Gastrointestinal bleeding in children. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1994;4:75.

Quadro 20-6 Identificação de locais de sangramento gastrintestinal

Sinal ou sintoma	Localização da lesão hemorrágica
Sangue vermelho-vivo oral, sem esforço,	Lesões nasofaríngeas ou orais; tonsilite; varizes esofágicas; lacerações da mucosa esofágica ou gástrica (síndrome de Mallory-Weiss)
Vômito de sangue vermelho-vivo ou em "borra de café"	Lesão proximal ao ligamento de Treitz
Melena	Lesão proximal ao ligamento de Treitz, intestino delgado superior. Perda sanguínea maior que 50-100 mL/24 h
Sangue vermelho-vivo ou escuro nas fezes	Lesão no íleo ou cólon maciço (sangramento gastrintestinal superior maciço também pode estar associado a sangue vermelho-vivo nas fezes)
Raias de sangue revestindo externamente as fezes	Lesão na ampola retal ou no canal anal

A presença de sangue nas fezes deve ser confirmada quimicamente por meio do teste do guáiaco. Tosse, tonsilite, perda de dentes, menarca ou epistaxe podem causar o que aparenta ser sangramento oculto ou franco do trato GI. Uma história cuidadosa dos aspectos específicos relacionados ao sangramento é essencial. O sangue aparece no vômito, nas fezes, ou em ambos? Qual a quantidade de sangue e quais suas cor e características? A história de uso de AINEs e de outros medicamentos deve ser determinada. Deve-se investigar sobre a associação de disfagia, dor epigástrica ou retroesternal e, caso confirmado, pode haver RGE ou uma causa péptica para o sangramento. O Quadro 20-6 mostra mais pistas diagnósticas no momento da apresentação, que podem ajudar a identificar a origem do sangramento.

Outros aspectos importantes da anamnese incluem ingestão cáustica ou de corpo estranho, história de doenças crônicas (principalmente doença hepática ou biliar), história pessoal ou familiar de alergia alimentar/atopia, medicações atuais e recentes, sintomas associados (dor, vômito, diarreia, febre, perda de peso) e história familiar de distúrbios gastrintestinais (DII, doença celíaca, hepatopatia, distúrbio hemorrágico ou de coagulação). Além desses aspectos da anamnese, a idade do paciente oferece pistas complementares para determinar a possível etiologia. O Quadro 20-7 lista as causas do sangramento gastrintestinal por idade e apresentação.

Exame físico

O aspecto mais importante do exame e da avaliação iniciais é determinar se a criança apresenta doença aguda ou crônica e iniciar as medidas de suporte rapidamente, se necessário. O exame físico deve ser abrangente. Sinais físicos de hipertensão portal, obstrução intestinal ou coagulopatia são particularmente importantes. As narinas devem ser examinadas para detecção de sinais de epistaxe recente; a vagina, para identificação de sangue menstrual; e o ânus, para a detecção de fissuras e hemorroidas. O exame da pele deve avaliar a presença de hemangiomas, eczema, petéquias ou púrpura.

Uma pressão sistólica abaixo de 100 mmHg e FC > 100 bpm em uma criança maior sugerem uma redução de pelo menos 20% no volume sanguíneo. Um aumento na FC de 20 bpm ou uma queda na pressão sistólica maior que 10 mmHg quando o paciente passa para a posição ereta também é um indicador sensível de redução no volume sanguíneo.

Achados laboratoriais

Investigações laboratoriais preliminares devem incluir, no mínimo, hemograma completo, tempo de protrombina (TP) e tempo parcial de tromboplastina (TTP). Em casos específicos, seria prudente incluir um perfil hepático (para suspeita de sangramento de varizes), velocidade de hemossedimentação/proteína C reativa (com possível DII), nitrogênio ureico/creatinina (para possível síndrome hemolítico-urêmica) e coprocultura/teste de toxina de *C. difficile* (para diarreia sanguinolenta aguda sugestiva de colite infecciosa). O volume corpuscular médio (VCM) em associação à anemia sugere perdas GI crônicas e pode requerer também a inclusão de análise dos níveis de ferro. A verificação seriada dos sinais vitais e do hematócrito é essencial para avaliar a presença de sangramento ativo. A detecção de sangue no aspirado gástrico confirma um local de sangramento proximal ao ligamento de Treitz. Contudo, sua ausência não exclui o duodeno como fonte do sangramento. Examinar as fezes para detecção de sangue oculto ajuda a monitorar a perda sanguínea ativa.

Estudos de imagem

Em lactentes com início agudo de evacuação de fezes sanguinolentas, raio X simples do abdome com múltiplas incidências é útil para a identificação de pneumatose intestinal ou sinais de obstrução. Crianças com menos de 2 anos, com história e exame sugestivos de intussuscepção, devem ser submetidas a enema com contraste hidrossolúvel ou ar. Sangramento indolor abundante pode requerer a realização de cintigrafia com Tc99-pertecnetato para detecção de divertículo de Meckel. O pré-tratamento com antagonista do receptor de histamina 2 (H_2) pode ser útil para aumentar a sensibilidade desse estudo; todavia, um resultado negativo não exclui o diagnóstico. A tomografia abdominal com contraste oral e IV pode ser indicada para a identificação das causas estruturais e inflamatórias do sangramento. Sangramento persistente sem uma origem evidente pode levar à consideração de uma cintigrafia com eritrócitos marcados com coloide de enxofre/Tc99, embora o sangramento deva estar ativo no momento do estudo, com uma taxa de no mínimo 0,1 mL/min. A angiografia é menos sensível, necessitando de 1-2 mL/min de fluxo sanguíneo para uma precisão diagnóstica adequada.

▶ Tratamento

No caso de sangramento grave, o ABC da ressuscitação deve ser executado. Um acesso IV adequado é essencial para garantir a

Quadro 20-7 Diagnóstico diferencial de sangramento gastrintestinal em crianças de acordo com os sintomas e a idade à apresentação.

	Bebê	Criança (2-12 anos)	Adolescentes (> 12 anos)
Hematêmese	Deglutição de sangue materno Esofagite péptica Lacerações de Mallory-Weiss Gastrite Úlcera gástrica Úlcera duodenal	Epistaxe Esofagite péptica Ingestão cáustica Lacerações de Mallory-Weiss Varizes esofágicas Gastrite Úlcera gástrica Úlcera duodenal Telangiectasia hemorrágica hereditária Hemobilia Púrpura de Henoch-Schönlein	Úlcera esofágica Esofagite péptica Lacerações de Mallory-Weiss Varizes esofágicas Úlcera gástrica Gastrite Úlcera duodenal Telangiectasia hemorrágica hereditária Hemobilia Púrpura de Henoch-Schönlein
Melena indolor	Úlcera duodenal Duplicação duodenal Duplicação ileal Divertículo de Meckel Heterotopia gástrica[a]	Úlcera duodenal Duplicação duodenal Duplicação ileal Divertículo de Meckel Heterotopia gástrica[a]	Úlcera duodenal Liomioma (sarcoma)
Melena com dor Obstrução, peritonite, perfuração	Enterocolite necrosante Intussuscepção[b] Vólvulo	Úlcera duodenal Hemobilia[c] Intussuscepção[b] Vólvulo Úlcera ileal (isolada)	Úlcera duodenal Hemobilia[c] Doença de Crohn (úlcera ileal)
Hematoquezia com diarreia, cólica abdominal	Colite infecciosa Colite pseudomembranosa Colite eosinofílica Enterocolite de Hirschsprung	Colite infecciosa Colite pseudomembranosa Colite granulomatosa (de Crohn) Síndrome hemolítico-urêmica Púrpura de Henoch-Schönlein Hiperplasia linfonodular	Colite infecciosa Colite pseudomembranosa Colite granulomatosa (de Crohn) Síndrome hemolítico-urêmica Púrpura de Henoch-Schönlein
Hematoquezia sem diarreia ou dor abdominal	Fissura anal Colite eosinofílica Heterotopia da mucosa gástrica retal Hemangiomas do cólon	Fissura anal Úlcera retal solitária Pólipo juvenil Hiperplasia linfonodular	Fissura anal Hemorroida Úlcera retal solitária Malformação arteriovenosa do cólon

[a]Tecido gástrico ectópico no jejuno ou íleo sem divertículo de Meckel.
[b]Classicamente, fezes "do tipo geleia de groselha".
[c]Em geral, acompanhado de vômitos e dor no quadrante superior direito.
Reproduzido, com permissão, de Treem WR: Gastrointestinal bleeding in children. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1994;4:75.

administração eficaz de líquidos em bolo e de hemoderivados. Se for detectada uma diátese hemorrágica, deve-se administrar vitamina K via intravenosa, além de hemoderivados complementares para corrigir a coagulopatia de base. No sangramento grave, a necessidade de reposição volêmica é monitorada pela mensuração da pressão venosa central. Em casos menos graves, os sinais vitais, os hematócritos seriados e os aspirados gástricos são suficientes.

Na suspeita de sangramento GI superior, deve-se realizar lavagem gástrica com soro fisiológico, mas a lavagem não serve para controlar o sangramento. Após a estabilização, deve-se considerar uma endoscopia intestinal alta para identificar o local do sangramento. A endoscopia é melhor que o contraste com bário para lesões como varizes esofágicas, úlceras de estresse e gastrite. A supressão de ácido com antagonistas de H_2 via intravenosa ou, preferivelmente, inibidores da bomba de prótons, pode ser útil no caso de suspeita de causas pépticas para o sangramento. A colonoscopia pode identificar a origem do sangramento retal de coloração vermelho-vivo, mas deve ser realizada como um procedimento de emergência apenas se a extensão do sangramento necessitar de investigação imediata e se os raios X simples do abdome não mostrarem sinais de obstrução intestinal. A colonoscopia de um cólon repleto de sangue, sem preparação prévia, geralmente é inadequada para o estabelecimento do diagnóstico. A cápsula endoscópica pode ajudar a identificar o local do sangramento se os achados da colonoscopia e da endoscopia alta forem negativos. A enteroscopia "*push*" ou por balão pode ser útil para a realização de intervenções terapêuticas, obtenção de biópsias ou marcação de pequenas lesões intestinais (antes da laparotomia/laparoscopia) identificadas pela cápsula endoscópica.

O sangramento vascular persistente (varizes, anomalias vasculares) pode ser aliviado temporariamente com octreotida IV, 1-4 mcg/kg/h. A infusão constante de octreotida pode ser usada por até 48 h, se necessário. O sangramento decorrente de varizes

esofágicas pode ser controlado por compressão com uma sonda de Sengstaken-Blakemore. A esclerose endoscópica ou a bandagem das varizes hemorrágicas é um tratamento eficaz.

Se a descompressão gástrica, o tratamento de supressão ácida e a transfusão forem ineficazes para o controle do sangramento da úlcera, podem ser necessários uso de *laser*, injeção local de epinefrina, eletrocauterização ou cirurgia de emergência.

Boyle JT: Gastrointestinal bleeding in infants and children. Pediatr Rev 2008;29(2):39-52 [PMID: 18245300].

VÔMITOS

O vômito é uma atividade extremamente complexa e pouco compreendida. Os centros que controlam e coordenam o vômito estão localizados nos núcleos paraventriculares do cérebro. Esses núcleos recebem estímulos aferentes de várias fontes: substâncias e neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano, a zona de gatilho dos quimiorreceptores próxima do quarto ventrículo distal, o aparato vestibular da orelha, o trato GI e outros órgãos abdominais e até mesmo áreas corticais superiores. Os aferentes vagais do intestino ao cérebro são estimulados por substâncias ingeridas e toxinas, estiramento mecânico, inflamação e neurotransmissores locais. Ademais, alças de retroalimentação (*feedback*) locais no intestino também parecem capazes de induzir vômito.

O vômito é o sintoma de apresentação de muitas doenças pediátricas. Cabe ao pediatra a difícil tarefa de encontrar a causa subjacente. A causa mais comum de vômitos na infância é provavelmente a gastrenterite viral aguda. No entanto, a obstrução ou inflamação aguda ou crônica do trato GI e das estruturas associadas também é causa importante. Inflamação, elevação, pressão ou tumor do SNC pode causar vômitos. Distúrbios metabólicos associados a erros inatos do metabolismo, sepse e intoxicação por fármacos podem estimular a zona de gatilho dos quimiorreceptores ou diretamente o cérebro, causando vômitos. A regurgitação associada ao RGE de lactentes deve ser diferenciada de vômitos. Nesse caso, o relaxamento espontâneo do esfíncter esofágico inferior cria uma cavidade comum entre o estômago e o esôfago. Como a pressão torácica em repouso é negativa, a pressão levemente positiva da cavidade abdominal (~ 6 mmHg) empurra o conteúdo gástrico para o esôfago, causando um refluxo sem esforço para dentro da boca. Eventualmente, o líquido regurgitado estimula os aferentes faríngeos e provoca náuseas ou até mesmo um complexo de vômito completo.

O controle do vômito com medicação é raramente necessário na gastrenterite aguda e não deve ser usado em outros pacientes até que a origem esteja clara. Anti-histamínicos e anticolinérgicos são adequados para cinetose devido a seus efeitos labirínticos. Antagonistas do receptor 5-HT_3 (ondansetrona, granisetrona) são úteis contra vômitos associados a cirurgia e quimioterapia. As benzodiazepinas também são usadas contra o vômito induzido por quimioterapia. As butirofenonas (droperidol, halopredona) são fármacos potentes que bloqueiam o receptor D_2 na zona de gatilho dos quimiorreceptores e são utilizados contra vômitos intratáveis na gastrite aguda, na quimioterapia e após cirurgias. As fenotiazinas são úteis na quimioterapia, nos vômitos cíclicos e na infecção gastrintestinal aguda, mas não são recomendados para uso ambulatorial, em razão de seus efeitos colaterais extrapiramidais.

Síndrome dos vômitos cíclicos

Achados clínicos

A síndrome dos vômitos cíclicos (SVC) é caracterizada por episódios recorrentes de vômitos estereotípicos em crianças geralmente maiores de 1 ano. A êmese é forçada e frequente, ocorrendo até seis vezes por hora durante até 72 h ou mais. A frequência dos episódios varia de dois a três por mês até menos de um por ano. Náuseas, tentativas de forçar o vômito e êmese biliar em pequeno volume continuam mesmo após o esvaziamento do estômago. Pode ocorrer hematêmese secundária ao vômito forçado. Os pacientes apresentam dor abdominal, anorexia e, raramente, diarreia. Sintomas autonômicos, como palidez, sudorese, temperatura instável e letargia, são comuns e dão ao paciente a aparência de muito doente. Os episódios cessam abruptamente, em geral, após um período de sono. Algumas crianças podem apresentar desidratação, desequilíbrio eletrolítico e choque. Entre os episódios, a criança permanece completamente saudável.

A causa da SVC é desconhecida; entretanto, semelhanças com enxaqueca são reconhecidas há muito tempo. A história familiar é positiva para enxaqueca em 50-70% dos casos, e muitos pacientes desenvolvem enxaquecas quando adultos. As pesquisas sugerem que anormalidades nos neurotransmissores e hormônios provoquem a SVC. Aproximadamente ¼ dos pacientes tem sintomas característicos de enxaqueca durante os episódios: sensação premonitória, cefaleia, fotofobia e fonofobia. Os fatores predisponentes identificáveis incluem infecção, estresse emocional positivo ou negativo, dieta (chocolate, queijo, glutamato monossódico), menstruação ou cinetose.

Diagnóstico diferencial

Problemas que mimetizam SVC incluem toxicidade por medicamentos, hipertensão intracraniana, convulsões, tumor cerebral, malformação de Chiari, sinusite recorrente, cisto de colédoco, cálculos biliares, obstrução recorrente do intestino delgado, DII, pancreatite familiar, uropatia obstrutiva, infecção urinária recorrente, diabetes, doenças mitocondriais, distúrbios do metabolismo dos ácidos graxos e orgânicos, insuficiência suprarrenal e síndrome de Munchausen por procuração. Embora os testes para detecção de RGE geralmente sejam positivos nesses pacientes, é improvável que o RGE e a SVC estejam relacionados.

Tratamento

Evitar os fatores predisponentes previne episódios em alguns pacientes. O sono também pode cessar um episódio, embora algumas crianças acordem e continuem a vomitar. A difenidramina ou o lorazepam empregado no início dos episódios pode reduzir a náusea e induzir ao sono. A utilização precoce de medicamentos contra a enxaqueca (sumatriptana), antieméticos

(ondansetrona) ou anti-histamínicos pode abortar episódios em alguns pacientes. Tão logo um episódio se estabeleça, líquidos IV são geralmente necessários para cessá-lo. Sob supervisão cuidadosa, algumas crianças com episódios previsíveis podem ser tratadas com líquidos IV em casa. Várias abordagens terapêuticas podem ser tentadas até que se encontre um tratamento eficaz. A prevenção de episódios com o uso profilático de propranolol, amitriptilina ou anti-histamínicos é eficaz em alguns pacientes com episódios frequentes ou incapacitantes. Alguns pacientes vêm sendo tratados, com sucesso, com anticonvulsivantes.

Li BU et al.: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hematology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2008;47(3):373-393 [PMID: 18728540].

Sudel B, Li BU: Treatment options for cyclic vomiting syndrome. Curr Treat Options Gastroenterol 2005;8:387 [PMID: 16162304].

DOR ABDOMINAL RECORRENTE

Aproximadamente 2-4% de todas as consultas pediátricas em consultórios ocorrem devido a queixas de dor abdominal recorrente sem causa aparente. Além disso, há relatos de que até 17% dos adolescentes apresentam dor abdominal recorrente em algum momento. Com base nos critérios Roma III, o termo descritivo "dor abdominal recorrente" foi substituído pelo termo mais significativo "dor abdominal funcional", que inclui quatro entidades: dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável, enxaquecas abdominais e dor abdominal funcional sem outra especificação.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Crianças com dor abdominal funcional apresentam episódios recorrentes de dor ou desconforto abdominal pelo menos uma vez por semana por pelo menos 2 meses. As crises de dor têm duração e intensidade variáveis. Não é incomum que os pais ou o paciente relatem dor constante, o dia todo, todos os dias. A dor geralmente está localizada na área periumbilical, mas pode também ser generalizada e não localizada. A dor ocorre principalmente durante o dia, mas pode interferir no sono da criança. A dor pode estar associada a reações dramáticas — como chorar freneticamente, contrair o abdome, contorcer-se de dor. Os pais podem ficar alarmados e levar seus filhos ao pronto-socorro, onde a avaliação será negativa para abdome agudo. A frequência às aulas pode ficar comprometida, e eventos familiares prazerosos podem ser cancelados. A dor pode estar associada a palidez, náusea ou vômitos.

Sintomas alarmantes que sugeririam uma etiologia orgânica mais grave estão ausentes. Esses sintomas incluem disfagia, vômitos persistentes, hemorragia gastrintestinal, dor que causa despertar noturno, erupções cutâneas ou dores articulares. Além disso, essas crianças não apresentam história de perda de peso não intencional ou de febre.

A dor abdominal funcional geralmente tem pouca relação com hábitos intestinais e atividade física. Contudo, alguns pacientes têm um conjunto de sintomas sugestivo de síndrome do intestino irritável — distensão abdominal, dor pós-prandial, desconforto no abdome inferior e hábitos intestinais inadequados com sensação de constipação ou evacuação incompleta. Uma situação estressante ou desencadeante na vida da criança no momento do início das dores pode ser eventualmente identificada. A fobia à escola pode ser um fator predisponente. Em geral, é encontrada uma história de queixas gastrintestinais funcionais em membros da família. Entretanto, há ausência de história familiar de DII, úlcera péptica e doença celíaca.

Um exame físico completo que inclua exame retal é essencial e geralmente é normal. Queixas de dolorimento à palpação abdominal podem ser desproporcionais aos sinais visíveis de desconforto.

B. Achados laboratoriais

Hemograma, velocidade de hemossedimentação e pesquisa de sangue oculto nas fezes geralmente são suficientes. Fontes extraintestinais como rins, baço e trato urogenital podem necessitar de avaliação. Em adolescente do sexo feminino, o ultrassom abdominal pode ser útil para detectar patologia da vesícula biliar ou ovários. Se a dor for atípica, exames complementares sugeridos pelos sintomas e pela história familiar podem incluir exames de imagem auxiliares ou avaliação endoscópica.

Diagnóstico diferencial

Causas de dor abdominal secundária a distúrbios que causam abdome agudo são listados no Quadro 20-8. Oxiúros, linfadenite mesentérica e apendicite crônica são causas improváveis de dor abdominal recorrente. A infecção por *H. pylori* não causa dor abdominal recorrente. A intolerância à lactose geralmente produz distensão abdominal, flatulência e diarreia à ingestão de leite. Em alguns casos, entretanto, o desconforto abdominal pode ser o único sintoma. A enxaqueca abdominal e vômitos cíclicos são condições raras com caráter episódico e normalmente associadas a vômitos. A incidência de gastrite péptica, esofagite, duo-

Quadro 20-8 Diagnóstico diferencial do abdome agudo

Causas gastrintestinais	**Causas hepatobiliares**
Apendicite	Colecistite
Obstrução intestinal	Colangite
Úlcera perfurada	Abscesso hepático
Colite isquêmica	Ruptura do baço
Vólvulo	Infarto esplênico
Intussuscepção	**Causas urológicas/ginecológicas**
Pancreatite	Cistite aguda
Hérnia encarcerada	Nefrolitíase
Megacólon tóxico	Gravidez ectópica interrompida
Vasculite abdominal	Torção de ovário
Abscesso intra-abdominal	Torção testicular
Outras causas	Salpingite aguda
Cetoacidose diabética	Doença inflamatória pélvica
Intoxicação por chumbo	
Porfiria	
Crise falciforme abdominal	

denite e doença ulcerativa é provavelmente menos considerada do que deveria.

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste em tranquilização com base em uma avaliação física completa e uma explicação empática e adequada à idade do paciente sobre a natureza da dor funcional. O conceito de "hiperalgesia visceral" ou elevada sinalização da dor a partir de estímulos fisiológicos, como gases, secreção de ácidos ou fezes, é facilmente compreendido pelos pais e os auxilia a responder adequadamente às queixas da criança. Tranquilização sem informação raramente ajuda. Atividades regulares devem ser retomadas, especialmente a frequência às aulas. O tratamento de estressores psicossociais, incluindo terapia de *biofeedback*, pode ser necessário. Em pacientes maiores e naqueles que aparentemente têm hiperalgesia visceral, a administração regular de amitriptilina em baixas doses pode ser eventualmente útil. Antiespasmódicos raramente são efetivos e devem ser reservados para pacientes com queixas mais características de intestino irritável.

Rasquin A et al.: Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. Gastroenterology 2006:130:1527 [PMID: 16678566].

ABDOME AGUDO

O abdome agudo é um conjunto de achados que indicam um processo intra-abdominal que pode necessitar de cirurgia. Há um grau de urgência implícito nessa suspeita diagnóstica. A dor no caso de abdome agudo intensifica-se com o tempo e raramente é aliviada sem tratamento definitivo. Ela costuma ser acompanhada de náuseas, vômitos, diarreia, febre e anorexia. A dor pode ser localizada ou generalizada. O abdome pode estar distendido e tenso, e os ruídos hidroaéreos podem estar reduzidos ou denotar obstrução. Os pacientes aparentam mau estado geral e relutam em ser examinados ou movidos. O abdome agudo geralmente resulta de infecção dos órgãos intra-abdominais ou pélvicos, mas também ocorre em obstrução intestinal, perfuração intestinal, doenças inflamatórias, trauma e em alguns distúrbios metabólicos. Algumas das doenças que causam abdome agudo estão listadas no Quadro 20-8. Estabelecer um diagnóstico preciso e no momento adequado é importante e requer habilidade no diagnóstico físico, reconhecimento dos sintomas de um grande número de doenças e uma seleção cuidadosa de exames laboratoriais e radiológicos. (A apendicite aguda foi discutida na seção Distúrbios do Intestino Delgado.)

SÍNDROMES DE MÁ ABSORÇÃO

A má absorção de alimentos ingeridos tem várias causas (Quadro 20-9). Encurtamento do intestino delgado (geralmente via ressecção cirúrgica) e lesão da mucosa (doença celíaca) reduzem a área de superfície. O comprometimento da motilidade interfere nos movimentos propulsores normais e na mistura dos alimentos com as secreções pancreáticas e biliares. A dismotilidade também permite a proliferação de bactérias anaeróbias com subsequente supercrescimento bacteriano e aumento na fermentação de carboidratos, resultando em diarreia acídica. O supercrescimento bacteriano também pode produzir a desconjugação dos ácidos biliares e subsequente má absorção de gordura em doenças como a pseudo-obstrução intestinal e a síndrome da alça cega pós-operatória. O comprometimento da drenagem linfática (linfangiectasia congênita) ou da drenagem venosa intestinal também causa má absorção. Doenças que reduzem a função pancreática exócrina (fibrose cística, síndrome de Shwachman) ou a produção e fluxo de secreções biliares (hepatopatias crônicas) causam má absorção de nutrientes. A má absorção de nutrientes específicos pode ser determinada geneticamente (deficiência de dissacaridase, má absorção de glicose-galactose e abetalipoproteinemia).

Quadro 20-9 Síndromes de má absorção

- **Anomalias intraluminais**
  - Hipersecreção de ácidos (p. ex., síndrome de Zollinger-Ellison)
  - Insuficiência pancreática exócrina
    - Fibrose cística
    - Síndrome de Shwachman
    - Desnutrição
  - Deficiências enzimáticas
    - Deficiência de enterocinase
    - Deficiência de tripsinogênio
    - Deficiência de colipase
  - Redução dos ácidos biliares intraluminais
    - Doença hepática parenquimal
    - Fome crônica
    - Obstrução biliar
    - Perda de ácidos biliares (intestino curto, doença ileal)
    - Desconjugação de ácidos biliares por supercrescimento bacteriano
- **Anomalias da mucosa**
  - Infecção (p. ex., *Giardia*, *Cryptosporidium*)
  - Doença do enxerto *versus* hospedeiro
  - Lesão da mucosa
    - Doença celíaca
    - Enteropatia alérgica
    - DII
    - Enterite por radiação
  - Deficiências enzimáticas
    - Deficiência de lactase
    - Deficiência de sucrase-isomaltase
  - Síndrome do intestino curto
- **Anomalias vasculares**
  - Isquemia intestinal
    - Vasculite: lúpus, distúrbio misto do tecido conectivo
    - Insuficiência cardíaca congestiva
  - Linfangiectasia intestinal
- **Doença genética metabólica**
  - Abetalipoproteinemia
  - Diarreias secretoras congênitas
  - Intolerância à proteína lisinúrica
  - Cistinose

Achados clínicos

Diarreia, vômitos, anorexia, dor abdominal, distúrbios de crescimento e desenvolvimento e distensão abdominal são comuns. As fezes associadas à má absorção de gordura são caracterizadas como volumosas, fétidas, gordurosas e pálidas; por outro lado, aquelas da diarreia osmótica são amolecidas, aquosas e ácidas. O exame microscópico das fezes para detecção de gordura neutra (insuficiência pancreática, como na fibrose cística) e de ácidos graxos (como na lesão da mucosa, hepatopatia) pode ser útil.

A quantificação da má absorção de gordura requer uma coleta de fezes de um período determinado, realizando-se comparação entre proporção do peso de gordura ingerida e excretada.

A eliminação fecal de 10-15% da gordura ingerida é normal nos lactentes, ao passo que a eliminação de 5% da gordura ingerida é normal para crianças entre 1 e 10 anos. A deficiência de vitaminas lipossolúveis ocorre na má absorção prolongada de gordura e manifesta-se por meio de prolongamento do TP (vitamina K) e baixos níveis de caroteno sérico (vitamina A), de vitamina E e de vitamina D. A expoliação de proteínas séricas ao longo da mucosa intestinal é sugerida pelos níveis elevados de α_1-antitripsina fecal. A má absorção de dissacarídeo ou monossacarídeo é caracterizada por pH fecal < 5,5 devido a ácido láctico e açúcares redutores nas fezes. Deficiências de enzimas específicas podem ser avaliadas pelo teste do hidrogênio no ar expirado após a ingestão de carboidratos específicos, medindo-se a atividade específica da dissacaridase de amostras de biópsia intestinal. Outros testes que sugerem um diagnóstico específico incluem dosagem de cloro no suor (fibrose cística), biópsia da mucosa intestinal (doença celíaca, linfangiectasia, DII), testes de função hepática e biliar, e secreção pancreática após estímulo com secretina e colecistoquinina. Alguns dos distúrbios comuns associados à má absorção em pacientes pediátricos são detalhados a seguir.

1. Enteropatia perdedora de proteína

A perda de proteínas plasmáticas para dentro do trato GI ocorre em associação com inflamação intestinal, doença do enxerto *versus* hospedeiro, infecções intestinais, agudas e crônicas, obstrução venosa e linfática ou malformações e infiltração do intestino ou de seus vasos linfáticos e sua vasculatura por células neoplásicas. A elevação crônica da pressão venosa em crianças com o procedimento de Fontan e pressões cardíacas do lado direito elevadas podem produzir enteropatia perdedora de proteína.

Achados clínicos

Os sinais e sintomas são principalmente aqueles causados pela hipoproteinemia e, em alguns casos, pela má absorção de gordura: edema, ascite, baixo ganho de peso, anemia e deficiências específicas de vitaminas (vitaminas lipossolúveis A, D, E e K) e de minerais. Os níveis séricos de albumina e globulinas podem diminuir. A α_1-antitripsina fecal é elevada (> 3 mg/g de peso seco de fezes; ligeiramente maior em crianças em amamentação). Os distúrbios associados à enteropatia perdedora de proteínas são listados no Quadro 20-10. Na presença de sangramento intestinal, as concentrações de α_1-antitripsina fecal mostram-se falsamente elevadas.

Diagnóstico diferencial

A hipoalbuminemia pode ser decorrente de aumento no catabolismo, baixa ingestão de proteínas, problema na síntese de proteína hepática ou malformações congênitas dos vasos linfáticos fora do trato GI. As perdas proteicas na urina em razão de nefrite e síndrome nefrótica também podem causar hipoalbuminemia.

Tratamento

A infusão de albumina, diuréticos e uma dieta rica em proteína e pobre em gordura podem controlar os sintomas. As deficiências nutricionais devem ser avaliadas. O tratamento deve ser direcionado para a identificação e o tratamento da causa subjacente.

Quadro 20-10 Distúrbios associados à enteropatia perdedora de proteína

Doença cardíaca
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constritiva
Miocardiopatia
Pós-procedimento Fontan com elevada pressão atrial direita
Doença linfática
Linfangiectasia congênita primária
Linfangiectasia secundária
Má rotação
Neoplasias: linfoma, tumor retroperitoneal
Outros: tumor sarcoide, envenenamento por arsênico
Inflamação
Gastrite hipertrófica gigante (doença de Ménétrier), geralmente secundária à infecção por citomegalovírus ou *H. pylori*.
Infecção: TB, *C. difficile*, parasitoses (p. ex., *Giardia*), bactérias (p. ex., *Salmonella*)
Enteropatia alérgica
Doença celíaca
Enterite por radiação
Doença do enxerto *versus* hospedeiro
Doença intestinal inflamatória
Doença de Hirschsprung
Enterocolite necrosante
Distúrbios vasculares
Lúpus eritematoso sistêmico e distúrbio misto do tecido conectivo

2. Doença celíaca (enteropatia por glúten)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Características clínicas sugestivas de doença celíaca incluem diarreia, fezes gordurosas, distúrbios de crescimento e desenvolvimento, irritabilidade, hipoproteinemia e edema.
- Presença de anticorpo antitransglutaminase tecidual (IgA sérica) ou anticorpos antiendomisial.
- A biópsia duodenal mostra vilosidades atrofiadas e aumento nos linfócitos intraepiteliais.
- Melhora clínica com dieta livre de glúten.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada desencadeada pelo glúten, uma proteína presente no trigo, no centeio, na cevada e (possivelmente) na aveia. A DC manifesta-se a qualquer momento após a introdução do glúten na dieta, com sintomas de dor abdominal, diarreia, vômito, distensão e, às vezes, constipação. Outras manifestações incluem eritema cutâneo prurítico (dermatite herpetiforme), retardo puberal e do crescimento, anemia ferropriva, mineralização óssea reduzida e artrite. A frequência da doença nas populações ocidentais aproxima-se de 1 em cada 100 indivíduos. As doenças associadas incluem

diabetes tipo I (4-10%), síndrome de Down (5-12%), síndrome de Turner (4-8%), deficiência de IgA (2-8%), tireoidite autoimune (8%) e história familiar de DC (5-10%). Quase todos os pacientes com DC expressam antígenos teciduais HLA-DQ2 ou DQ8. Os peptídeos da gliadina deaminada mostram forte ligação a sítios específicos na molécula DQ2, levando à alteração na apresentação das células T $CD4^+$, supostamente importante na patogênese da DC. Existem excelentes testes de triagem (antitransglutaminase tecidual ou anticorpo antiendomísio); os testes para anticorpos contra peptídeos da gliadina *deaminada* são promissores.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Manifestações gastrintestinais — A forma clássica da DC consiste em sintomas GI com início logo após a introdução, na dieta, de alimentos que contêm glúten, geralmente entre 6 e 24 meses de vida. Diarreia crônica, distensão abdominal, irritabilidade, anorexia, vômitos e baixo ganho de peso são característicos. A crise celíaca, com desidratação, hipotensão, hipopotassemia e diarreia explosiva, é rara. Crianças maiores podem ter dor abdominal crônica, constipação crônica, distensão abdominal e diarreia que simulam sintomas da intolerância à lactose, dor abdominal funcional ou síndrome do intestino irritável.

2. Manifestações não gastrintestinais — Os adolescentes podem apresentar atraso puberal ou baixa estatura e, as meninas, atraso da menarca. A DC deve ser considerada em crianças com anemia ferropriva sem causa aparente, densidade mineral óssea reduzida, enzimas hepáticas elevadas, artrite ou epilepsia com calcificações cerebrais. Algumas crianças assintomáticas são identificadas apenas pela triagem devido a um fator de risco, como diabetes tipo I ou familiar com diabetes ou DC. A vantagem da triagem de crianças assintomáticas com membros familiares afetados de obter um diagnóstico e um tratamento precoce não está estabelecida.

B. Achados laboratoriais

1. Testes sorológicos e genéticos — Os testes de triagem mais sensíveis e específicos para DC em pacientes suficientes em IgA é o teste antitransglutaminase tecidual (IgA), ou o teste de anticorpo antiendomísio. Na presença de deficiência de IgA, esse teste pode apresentar resultados falso-negativos; testes com base em IgG encontram-se disponíveis. Os anticorpos contra peptídeos da gliadina deaminada, tanto IgA como IgG, são promissores e podem ser úteis no monitoramento da adesão ao tratamento com dieta livre de glúten.

O teste genético para HLA-DQ2 e DQ8 tem um alto valor preditivo negativo e é útil para a avaliação do risco de DC em familiares, mas não para a triagem da presença de DC.

2. Fezes — As fezes contêm elevados níveis de gordura parcialmente digerida e podem ser ácidas, devido à intolerância à lactose.

3. Hipoproteinemia — A hipoalbuminemia pode ser grave o suficiente para causar edema. Há evidências de aumento na perda proteica no lúmen intestinal e baixa síntese hepática secundária à desnutrição.

4. Anemia — A anemia com baixo VCM e evidências de deficiência de ferro são comuns.

C. Achados da biópsia

A biópsia endoscópica do intestino delgado é recomendada para o diagnóstico da DC. Os pacientes devem ser mantidos em uma dieta à base de glúten até depois da biópsia. Os achados duodenais característicos na microscopia óptica são atrofia das vilosidades e aumento no número de linfócitos intraepiteliais. Os achados podem ser incompatíveis e, portanto, várias biópsias devem ser obtidas e revisadas por um patologista experiente.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui distúrbios que causam má absorção e atrofia das vilosidades. Esses distúrbios incluem alergias alimentares, doença de Crohn, diarreia pós-infecciosa, imunodeficiências e hipergastrinemia (síndrome de Zollinger-Ellison).

Tratamento

A. Dieta

O tratamento consiste na restrição ao glúten por toda a vida. Todas as fontes de trigo, centeio e cevada são eliminadas. A maioria dos pacientes tolera apenas a aveia, mas produtos derivados de aveia geralmente apresentam contaminação cruzada com o glúten de trigo, centeio ou cevada a partir do processo de moagem. A mucosa intestinal deve normalizar em 6-12 meses, ao passo que a intolerância à lactose geralmente desaparece em poucas semanas. A suplementação de calorias, vitaminas e minerais é indicada apenas durante a fase aguda. As concentrações do anticorpo antitransglutaminase tecidual podem diminuir com uma dieta livre de glúten, mas geralmente não desaparecem.

B. Corticosteroides

Os corticosteroides são indicados apenas em pacientes com crise celíaca com anorexia profunda, desnutrição, diarreia, edema, distensão abdominal e hipopotassemia.

Prognóstico

O linfoma das células T do intestino delgado associado à enteropatia ocorre com alta frequência em adultos com DC não tratada por um longo período. A DC inadequadamente tratada também constitui um fator de risco para osteopenia e infertilidade.

Hill I et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1 [PMID: 15625418].

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease. Gastroenterology 2005;128 (4 Suppl 1):S1-S9 [PMID: 15825115].

3. Deficiência de dissacarídeos

Amidos e a sacarose e a lactose dos dissacarídeos são os carboidratos mais importantes da dieta. Os dissacarídeos alimentares e os produtos oligossacarídicos da ação da amilase pancreática sobre o amido precisam ser hidrolisados pelas dissacaridases da borda estriada do intestino antes da absorção. Os níveis de dissacaridase são maiores no jejuno e no íleo proximal do que no íleo distal e no duodeno. Vários aspectos caracterizam a deficiência primária de dissacaridase, incluindo os fatos de que uma única enzima é afetada, de que a intolerância aos dissacarídeos é permanente, de que os achados histológicos intestinais são normais e de que uma história familiar positiva é comum. Como as dissacaridases estão localizadas na superfície luminal dos enterócitos intestinais, elas são suscetíveis à lesão da mucosa. Muitas doenças, especialmente enterite viral, causam deficiência de dissacaridase secundária, e a lactase em geral é a mais gravemente afetada.

A. Deficiência de lactase

A deficiência congênita de lactase é extremamente rara. Todos os grupos étnicos humanos são suficientes em lactase ao nascimento. A deficiência de lactase genética ou familiar aparece após os 5 anos de idade. Em asiáticos, nativos do Alasca e americanos nativos, a deficiência genética de lactase desenvolve-se em quase 100%. Em africanos, a incidência na maioria das tribos é acima de 80%. Em afro-americanos, a incidência é de aproximadamente 70%, e entre os americanos brancos, a incidência varia entre 30 e 60%. A deficiência de lactase adquirida ou secundária causada por lesão intestinal devido a infecção intestinal, doença inflamatória, radiação e fármacos é muito comum e pode ser autolimitada, desaparecendo em poucas semanas após a resolução da doença aguda.

A ingestão de lactose em indivíduos com deficiência dessa substância causa variados graus de diarreia, distensão abdominal, flatulência e dor abdominal, dependendo da atividade enzimática residual e da dose de lactose ingerida. As fezes são líquidas ou espumosas, com pH < 5,5 devido à presença de ácidos orgânicos. Substâncias redutoras estão presentes nas fezes recém-eliminadas. Os testes diagnósticos incluem os testes genéticos, o teste de lactose no ar expirado, com aumento na concentração de hidrogênio expirado devido à fermentação da lactose não digerida pela flora intestinal normal, além de um teste de provocação com lactose, no qual a glicose sanguínea não consegue aumentar mais de 10 mg/dL após a ingestão de 1 g/kg de lactose. Os sintomas desaparecem quando a ingestão de lactose é restrita ou quando a lactase é adicionada aos produtos derivados do leite ou ingerida nas refeições para estimular a hidrólise da lactose.

B. Deficiência de sacarase-isomaltase

Esta deficiência é autossômica recessiva e é mais comum na Groenlândia, na Islândia e entre os nativos do Alasca. É rara em outros grupos. Os sintomas de apresentação são distensão abdominal, distúrbios de crescimento e desenvolvimento e diarreia aquosa. As fezes costumam ser aquosas e ácidas. Como a sacarose não é um açúcar redutor, as fezes podem ser negativas para substâncias redutoras, a menos que a sacarose seja hidrolisada pelas bactérias intestinais. O diagnóstico é feito pelo teste de tolerância à sacarose oral (1 g/kg) com alto teor de hidrogênio expirado, ou por meio do teste de uma biópsia intestinal congelada para determinação da atividade enzimática. Há deficiências enzimáticas parciais. O tratamento consiste em evitar sacarose e amidos ricos em amilopectina ou o uso de suplemento enzimático de sacrosidase.

Treem WR et al.: Saccharosidade therapy for congenital sucrase-Bisomaltase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:137 [PMID: 9932843].

www.csidinfo.com

www.ivpcare.com

4. Má absorção de glicose-galactose

A má absorção de glicose-galactose é um distúrbio raro no qual há defeito na proteína de transporte de sódio-glicose. O transporte da glicose no epitélio intestinal e no túbulo renal é comprometido. A diarreia começa já com as primeiras refeições, acompanhada de açúcares redutores nas fezes e de acidose. Os achados histológicos do intestino delgado são normais. Podem ocorrer glicosúria e aminoacidúria. O teste de tolerância à glicose não mostra alterações. A frutose é bem tolerada. A diarreia diminui imediatamente quando da retirada da glicose e da galactose da dieta. A forma adquirida da má absorção de glicose-galactose ocorre principalmente em lactentes com menos de 6 meses, em geral após uma enterite viral ou bacteriana aguda.

Na doença congênita, a exclusão da glicose e da galactose da dieta é obrigatória. Uma fórmula satisfatória é aquela com uma base livre de carboidrato mais a adição de frutose. O prognóstico será bom se a doença for diagnosticada precocemente, já que a tolerância à glicose e à galactose melhora com a idade. Na intolerância secundária aos monossacarídeos, pode ser necessária a nutrição parenteral prolongada até que os mecanismos de transporte intestinal dos monossacarídeos normalizem.

El-Naggar W et al.: Nephrocalcinosis in glucose-galactose malabsorption: Association with renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol 2005;20:1336 [PMID: 16010597].

Wright EM et al.: Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. Cell Biochem Biophys 2002;36:115 [PMID: 12139397].

5. Linfangiectasia intestinal

Esta forma de enteropatia perdedora de proteína resulta de uma ectasia congênita do sistema linfático intestinal geralmente associada a anomalias dos vasos linfáticos nas extremidades. A obstrução da drenagem linfática do intestino leva à ruptura dos vasos linfáticos das vilosidades, os vasos lácteos, com extravasamento de linfa para o interior do lúmen intestinal. A perda de gordura nas fezes pode ser significativa. A perda crônica de linfócitos e imunoglobulinas aumenta a suscetibilidade a infecções.

Achados clínicos

Edema periférico, diarreia, distensão abdominal, derrames quilosos e infecções recorrentes são comuns. Os achados laboratoriais incluem baixa concentração sérica de albumina, baixos níveis de imunoglobulina, linfocitopenia e anemia. O cálcio e o magnésio séricos, em geral, encontram-se reduzidos, pois esses cátions são perdidos no complexo com os ácidos graxos não absorvidos. Os linfócitos podem ser observados em um esfregaço de fezes. A α_1-antitripsina fecal é elevada. Os estudos radiográficos revelam um padrão edematoso na mucosa do intestino delgado, e as biópsias mostram vasos lácteos dilatados nas vilosidades e na lâmina própria. Caso apenas os vasos linfáticos das camadas mais profundas do intestino ou dos mesentérios intestinais sejam afetados, pode ser necessária a laparotomia para estabelecer o diagnóstico. A cápsula (câmera) endoscópica identifica o brilho secundário aos vasos lácteos preenchidos por gordura, um achado diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de enteropatia perdedora de proteína devem ser consideradas, embora uma extremidade linfedematosa associada favoreça consideravelmente esse diagnóstico.

Tratamento e prognóstico

Uma dieta rica em proteínas (6-7 g/kg/dia podem ser necessários) enriquecida com TCM como fonte de gordura geralmente assegura nutrição e crescimento adequados em pacientes com linfangiectasia da mucosa intestinal. A albumina sérica pode não voltar ao normal. Suplementos de vitaminas e cálcio devem ser administrados. A suplementação com nutrição parenteral pode ser temporariamente necessária. A cirurgia pode ser curativa se a lesão estiver localizada em uma pequena área do intestino ou nos casos de pericardite constritiva ou tumores obstrutivos. Albumina e imunoglobulina IV também podem ser usadas para controlar os sintomas, mas geralmente não são necessárias na fase crônica. O prognóstico não é favorável, embora a remissão possa ocorrer com a idade. Pode ocorrer degeneração maligna dos vasos linfáticos anormais, e linfoma intestinal de célula tipo B pode ser uma complicação a longo prazo.

6. Intolerância à proteína do leite de vaca

A intolerância à proteína do leite de vaca é mais comum em indivíduos masculinos do que em femininos e em bebês pequenos com história familiar de atopia. A prevalência estimada é de 0,5-1,0%. A forma mais comum é aquela em que a criança saudável apresenta manchas de sangue nas fezes. Os lactentes podem apresentar fezes mucoides soltas com filetes de sangue, mas que, não obstante esse achado, têm aparência normal. Esses sintomas costumam ocorrer em consequência da proteína do leite de vaca presente na fórmula ou no leite materno. Uma história familiar de atopia é comum nesses lactentes. O teste cutâneo não é confiável e não é indicado. O tratamento consiste em eliminar a fonte de proteína; no lactente em amamentação, o fato de a mãe evitar a proteína do leite reduz os sinais de colite. A substituição de uma fórmula com base no leite de vaca por uma fórmula com proteína hidrolisada pode reduzir os sintomas. A colite alérgica em bebês pequenos é autolimitada, geralmente desaparecendo entre os 8 e 12 meses de vida. Haja vista que nenhuma consequência desse problema foi identificada a longo prazo, alguns sugerem que se os sintomas forem leves e o lactente estiver em pleno crescimento, nenhum tratamento precisará ser indicado. A colonoscopia não é necessária para o diagnóstico, mas biópsias retais, se realizadas, mostram hiperplasia linfonodular leve, edema de mucosa e eosinofilia.

Em crianças maiores, a sensibilidade à proteina do leite pode provocar gastrenterite eosinofílica com enteropatia perdedora de proteínas, deficiência de ferro, hipoalbuminemia e hipogamaglobulinemia. Pode ocorrer uma síndrome semelhante à DC com atrofia das vilosidades, má absorção, hipoalbuminemia, sangue oculto nas fezes e anemia.

Xanthakos SA et al.: Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: A prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:16-22 [PMID: 15990624].

7. Insuficiência pancreática

A causa mais comum de insuficiência pancreática exócrina na infância é a fibrose cística. A secreção reduzida de enzimas digestivas pancreáticas é causada pela obstrução dos ductos exócrinos por secreções espessas, que destrói as células acinares pancreáticas. A destruição das células acinares pode ocorrer no período pré-natal. Alguns genótipos da fibrose cística têm função pancreática exócrina parcial ou totalmente preservada. Outros problemas associados à insuficiência pancreática exócrina são discutidos no Capítulo 21.

8. Outros distúrbios genéticos que causam má absorção

A. Abetalipoproteinemia

A abetalipoproteinemia é uma anomalia autossômica recessiva na qual a secreção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos a partir do intestino delgado (quilomícrons) e do fígado (lipoproteínas de muito baixa densidade) é anormal. Ocorrem esteatose profunda dos enterócitos intestinais (e hepatócitos) e má absorção grave de gordura, desenvolvem-se deficiências de vitaminas lipossolúveis com complicações neurológicas da deficiência de vitamina E e retinite pigmentosa atípica. O nível sérico de colesterol é muito baixo, e os lipídeos da membrana eritrocitária são anormais, causando acantose dos eritrócitos, que pode ser a chave do diagnóstico.

B. Acrodermatite enteropática

A acrodermatite enteropática é uma anomalia autossômica recessiva na qual o intestino apresenta incapacidade seletiva de absorção de zinco. Esse problema geralmente se torna evidente no momento do desmame do aleitamento materno, sendo caracterizado por eritema cutâneo nas extremidades e circunjacente a orifícios corporais, eczema, graves distúrbios de crescimento e desenvolvimento, esteatorreia, diarreia e imunodeficiência. A suplementação com zinco via oral resulta em rápida melhora clínica.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

Considerações gerais

A doença intestinal inflamatória (DII), uma doença inflamatória crônica recorrente, é mais comumente diferenciada entre doença de Crohn (DCr) e colite ulcerativa. A etiologia é provavelmente multifatorial, envolvendo uma interação complexa de fatores ambientais e genéticos, levando a respostas imunes de má adaptação à flora no trato GI. A associação genética é clara: 5-30% dos pacientes identificam um membro familiar com DII, e há um risco de 10-20% de um irmão desenvolver DII. A taxa de concordância de 15-36% para gêmeos monozigóticos indica que a genética é importante, mas não suficiente para o desenvolvimento da DII.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A DII pode manifestar-se de diversas maneiras, dependendo do local e do tipo de acometimento. É muito comum a inflamação causar dor abdominal, diarreia, fezes sanguinolentas, febre, anorexia, fadiga e perda de peso. A DCr também pode apresentar um processo de estenose com dor abdominal e obstrução intestinal, ou um processo penetrante/fistulizante com abscesso, doença perianal ou sintomas agudos sugestivos de apendicite. A colite ulcerativa geralmente se manifesta por meio de cólica abdominal, diarreia e sangue nas fezes.

A DCr pode afetar qualquer parte do trato GI, desde os lábios até o ânus. Em pediatria, a DCr afeta, em geral, o íleo terminal e o cólon. Alternativamente, pode ter uma distribuição irregular com áreas afetadas intercaladas com intestino preservado. Em contrapartida, a colite ulcerativa afeta todo o cólon, sem lesões descontínuas e segmentares, ou pode manifestar-se por meio de proctite, com extensão até o cólon proximal. Quanto menor a idade de início, mais grave será o seu curso.

As manifestações extraintestinais são comuns em ambas as formas da DII e podem preceder as queixas intestinais. Essas manifestações incluem uveíte, aftas orais recorrentes, artrite, retardo puberal e de crescimento, acometimento hepático (geralmente colangite esclerosante primária), eritemas cutâneos (eritema nodoso e pioderma gangrenoso) e anemia ferropriva.

B. Testes diagnósticos

O diagnóstico se baseia na apresentação característica, no curso e nos achados radiográficos, endoscópicos e histológicos e na exclusão de outros distúrbios. Nenhum teste isolado é diagnóstico. Os pacientes com DII geralmente têm níveis séricos baixos de hemoglobina, ferro e albumina e velocidade de hemossedimentação e PCR altas. Anticorpos séricos relacionados à DII estão presentes na maioria dos pacientes, com anticorpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) em 60% daqueles com DCr, ao passo que os anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (pANCA) estão presentes em aproximadamente 70% dos pacientes com colite ulcerativa. Estes e outros anticorpos relacionados com a DII podem ser úteis para a diferenciação entre a DCr e a colite ulcerativa, mas não são nem sensíveis nem específicos o suficiente para serem diagnósticos. Os raios X do trato GI superior realizados com bário podem revelar doença do intestino delgado, especialmente espessamento do íleo terminal com separação das alças intestinais e fístulas entéricas. As imagens abdominais por ultrassom, TC ou RM podem mostrar edema mural e nas mucosas e excluir outras etiologias.

A endoscopia alta e a ileocolonoscopia são as modalidades diagnósticas mais úteis, revelando a gravidade e a extensão do acometimento intestinal alto, ileal e colônico. Os granulomas são encontrados em apenas 25-50% dos casos de DCr. Úlceras lineares profundas, acometimento irregular e doença perianal sugerem DCr. O acometimento superficial e contínuo do cólon, poupando o trato GI superior, é mais compatível com colite ulcerativa. Ambas as formas de DII podem apresentar gastrite leve.

Diagnóstico diferencial

Quando há predominância de sintomas extraintestinais, a DCr pode ser confundida com artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou hipopituitarismo. O início agudo da ileocolite pode ser confundido com obstrução intestinal, apendicite, linfoma ou tuberculose. Os sintomas de má absorção sugerem DC, úlcera péptica, infecção por *Giardia*, alergia à proteína alimentar, anorexia nervosa ou crescimento insuficiente devido a causas endócrinas. A doença perianal pode sugerir abuso infantil. Diarreia com cólica abdominal e sangue nas fezes também podem ocorrer em infecções como aquelas causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *E. coli* enteroinvasivo (*E. coli* O157), *Aeromonas hydrophila*, *Giardia* e *C. difficile* e, na presença de imunodepressão, CMV. A DII leve simula a síndrome do intestino irritável ou intolerância à lactose. A gastroenteropatia eosinofílica e as lesões vasculíticas também devem ser consideradas. A doença de Behçet deve ser considerada se houver úlceras intestinais profundas, sendo caracterizada por ulcerações aftosas orais juntamente com pelo menos dois dos seguintes problemas: úlceras genitais, sinovite, uveíte posterior, meningoencefalite e vasculite pustular. A doença granulomatosa crônica e a sarcoidose também causam granulomas.

Complicações

A. Doença de Crohn

Complicações nutricionais decorrentes de doença crônica ativa, má absorção, anorexia, enteropatia perdedora de proteína, má absorção dos sais biliares ou intolerância à lactose secundária incluem distúrbios de crescimento e desenvolvimento, baixa estatura, mineralização óssea deficiente e deficiências de nutrientes específicos, incluindo ferro, cálcio, zinco e vitamina D. Além disso, o tratamento com corticosteroides pode influenciar o crescimento e a densidade mineral óssea. A indução de remissão geralmente permite melhora na nutrição e retomada da velocidade normal de crescimento. A maioria dos pacientes atinge uma altura final razoável na vida adulta. Ocorrem obstrução intestinal, fístulas, abscesso abdominal, doença perianal, pioderma gangrenoso, artrite e amiloidose. A colite da doença de Crohn apresenta risco de adenocarcinoma do cólon.

B. Colite ulcerativa

Mesmo com as características e o curso típicos da colite ulcerativa, até 3-5% dos pacientes podem ter um diagnóstico final de DCr. Ocorrem artrite, uveíte, pioderma gangrenoso e desnutrição. Retardo no crescimento e atraso puberal são menos comuns que na DCr. Doença hepática (hepatite ativa crônica, colangite esclerosante) é mais comum. O adenocarcinoma do cólon ocorre com uma incidência de 1-2% por ano após os primeiros 7-8 anos de doença em pacientes com pancolite e é significativamente maior em pacientes com colite ulcerativa e colangite esclerosante. Portanto, após 7-8 anos de doença, recomenda-se triagem de câncer com colonoscopia de rotina e múltiplas biópsias. Metaplasia persistente, aneuploidia ou displasia indicam a necessidade de colectomia.

Tratamento

A. Tratamento clínico

O tratamento de DII pediátrica consiste na indução de remissão, seguida de um regime para manutenção da remissão. Além disso, deficiências nutricionais precisam ser contempladas, a fim de promover o crescimento e o desenvolvimento normais. O tratamento inclui opções anti-inflamatórias, imunomodulatórias, antidiarreicas e antibióticas. Nenhum tratamento medicamentoso é uniformemente eficaz em todos os pacientes. Na DCr grave, o hormônio do crescimento pode ser necessário para atingir o potencial total de altura.

1. Dieta — Garantir a nutrição adequada para o crescimento e para a puberdade normais pode ser um desafio. Além das calorias totais, as deficiências de micronutrientes, cálcio e vitaminas precisam ser repostas. Dietas restritivas ou brandas são contraproducentes, pois geralmente resultam em baixa ingestão. Uma dieta rica em proteínas e em carboidratos com quantidades normais de gordura é recomendada. Uma dieta com baixo teor de fibras pode provocar sintomas durante a colite ativa ou obstrução intestinal parcial; entretanto, o alto teor de fibras pode beneficiar a saúde da mucosa via produção bacteriana de ácidos graxos quando a doença está inativa. Uma dieta pobre em lactose ou reposição de lactase pode ser necessária temporariamente para DCr do intestino delgado. A doença ileal pode necessitar de antibióticos para tratar o supercrescimento bacteriano, além de vitaminas lipossolúveis adicionais devido às altas perdas. A suplementação de calorias na forma de dietas líquidas ou enterais (suplementos via sonda nasogástrica) é bem tolerada e promove crescimento acelerado na DCr grave. Repouso intestinal com dieta líquida ou elementar/polimérica ou nutrição parenteral é o tratamento para DCr recorrente, promovendo crescimento linear e desenvolvimento sexual. Os tratamentos à base de dietas são menos eficazes na colite ulcerativa.

2. Aminossalicilatos (ASA) — Várias preparações de derivados de 5-ASA estão disponíveis e são utilizadas para induzir e manter a remissão em DCr e colite ulcerativa leves. Preparações comuns incluindo produtos de 5-ASA, como sulfassalazina (50 mg/kg/dia) ou balsalazida (0,75-2,5 g via oral 3 vezes ao dia) ou produtos de mesalamina, podem ser encontrados em comprimidos, grânulos e formulações de liberação tardia direcionadas a locais específicos no trato GI (a dose adulta varia de 2,4-4,8 g/dia). Os efeitos colaterais incluem eritema cutâneo, náusea, cefaleia e dor abdominal, queda de cabelo, diarreia e, raramente, nefrite, pericardite, doença do soro, anemia hemolítica, anemia aplásica e pancreatite. A sulfassalazina, em que a sulfa libera a 5-ASA, pode causar efeitos colaterais associados à sulfa, incluindo fotossensibilidade e eritema cutâneo.

3. Corticosteroides — Pacientes com DCr moderada a grave e colite ulcerativa em geral respondem rapidamente aos corticosteroides. A metilprednisolona (1 mg/kg/dia) pode ser administrada via IV quando a doença for grave. Para doença moderada, a prednisona (1 mg/kg/dia via oral em dose única ou dividida em duas doses) é administrada até a obtenção de resposta sintomática, seguida de redução gradual durante 4-8 semanas. Rubor é comum durante a redução da dose, necessitando reindução e um regime de redução mais lento. A dependência de esteroides é uma indicação para o uso de um imunomodulator. A DCr ileocecal é tratada de forma eficaz com budesonida (9 mg todos os dias antes do meio-dia) com várias vantagens sobre os esteroides sistêmicos, com base em sua propriedade de sofrer única passagem pelo fígado. Assim, essa preparação limita os efeitos colaterais do corticosteroide sistêmico, incluindo ganho de peso, mudanças de humor, acne, estrias e desmineralização óssea. Os enemas e espumas de corticosteroides são agentes tópicos úteis contra proctite distal ou colite do lado esquerdo, não apresentando os efeitos colaterais das preparações orais ou IV. Durante o tratamento com corticosteroides, deve-se considerar suplementação de cálcio e de vitamina D, bem como supressão ácida para evitar gastrite.

A imunidade à varicela deve ser confirmada pela história ou nível de anticorpos, e os pais devem ser aconselhados quanto aos riscos e tratamento após a exposição à varicela.

4. Imunomoduladores: Azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6MP) e metotrexato (MTX) — Se a DII for de moderada a grave ou se o paciente for esteroide-dependente, os imunomoduladores serão eficazes para manter a remissão e reduzir a necessidade de corticosteroides. A AZA (2-3 mg/kg/dia via oral) ou 6MP (1-2 mg/kg/dia via oral) proporciona um tratamento de manutenção eficaz da DCr moderada a grave. A dose ideal de AZA ou 6MP depende da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), que deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento, a fim de determinar a dosagem. Para indivíduos com deficiência de TPMT, deve-se usar MTX; para atividade enzimática intermediária, a dose é reduzida em 50%. Em casos em que a adesão ao tratamento pode ser um problema ou em que pode ser necessário ajustar a dose, os metabólitos da AZA ou da 6MP podem ser mensurados nos eritrócitos por teste específico. A eficácia terapêutica máxima pode não ser observada durante 2-3 meses após o início do tratamento. Os efeitos colaterais incluem pancreatite, hepatotoxicidade e supressão da medula óssea.

A ação do MTX tem início mais rápido, em geral, 2-3 semanas, sendo administrado em doses semanais via oral ou IM. O efeito colateral mais comum é a náusea, e os eventos adversos graves incluem toxicidade à medula óssea, ao fígado, aos pulmões e aos rins. Já é bem estabelecido que o MTX causa morte fetal e deformidades.

5. Antibióticos — O metronidazol (15-30 mg/kg/dia dividido em três doses) e a ciprofloxacina são empregados para tratar

DCr perianal e supercrescimento bacteriano. Pode ocorrer neuropatia periférica com o uso prolongado de metronidazol.

6. Agentes biológicos — Infliximabe, um anticorpo quimérico monoclonal contra o fator de necrose tumoral α, é usado para DCr e colite ulcerativa moderada a grave e para doença fistulizante. O adalimumabe e o certolizumabe são agentes injetáveis semelhantes ainda a serem aprovados para uso pediátrico. A maioria dos pacientes necessita de doses repetidas, e a recidiva da doença geralmente ocorre em até 12 meses após a interrupção do tratamento. O uso de agentes biológicos está associado ao risco de reações de infusão, reações no local da injeção e risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias, especialmente linfoma hepatosplênico das células T.

7. Outros agentes — A ciclosporina ou o tacrolimo pode ser usado, em vez de um agente biológico contra DII grave e resistente a esteroides. Haja vista os efeitos colaterais e a perda de resposta com o tempo, esses agentes são geralmente usados como uma "ponte" até um tratamento mais definitivo (p. ex., colectomia no caso de colite ulcerativa). A talidomida tem sido empregada, principalmente em pacientes com úlceras orais e vaginais secundárias à DCr. Seu mecanismo de ação pode incluir a prevenção da secreção de TNF ou atividade antiangiogênica. Este medicamento deve ser usado sob forte supervisão em pacientes femininas pós-pubescentes, devido ao risco de teratogênese.

B. Tratamento cirúrgico

1. Doença de Crohn — A cirurgia não é curativa para a DCr. As indicações de cirurgia na DCr incluem estenose, obstrução, sangramento incontrolável, perfuração, abscesso e fístula. Até 50% dos pacientes com DCr necessitam de procedimento cirúrgico, e a reoperação é comum. Para correção do atraso de crescimento e obtenção do potencial de altura, a cirurgia deve ser realizada antes do final da puberdade.

2. Colite ulcerativa — A cirurgia é curativa e é recomendada para pacientes com dependência de esteroides ou resistência a esteroides, hemorragia incontrolável, megacólon tóxico, displasia de alto grau ou tumores malignos. A colectomia também pode ser realizada para a prevenção de câncer colorretal após 7-8 anos de doença. A colectomia geralmente requer ileostomia temporária com formação de bolsa em J. Após a reversão da ileostomia, há desenvolvimento de bolsite em até 25% dos pacientes, sendo caracterizada por diarreia e cólicas, contudo, geralmente, responde à ciprofloxacina. A doença hepática associada à colite ulcerativa (colangite esclerosante) não melhora com a colectomia.

REFERÊNCIAS

deRidder L et al.: Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:3 [PMID: 17592358].

Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of the working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Crohn and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:53 [PMID: 17460505].

Mackey AC et al.: Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:265-267 [PMID: 17255842].

Markowitz J: Current treatment of inflammatory bowel disease in children. Dig Liver Dis 2008;40:16-21 [PMID: 17988965].

Oliva-Hemker M et al.: Relapsing inflammatory bowel disease working group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:266-272 [PMID: 18664886].

Recursos *on-line*

http://www.ccfa.org
http://www.naspghan.org/wmspage.cfm?parm1=354
http://health.nih.gov/topic/CrohnsDisease/DigestiveSystem
http://health.nih.gov/topic/UlcerativeColitis
http://www.ucandcrohns.org/

Referências gerais

Petar M, Markowitz JE, Baldassano RN: *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Springer, 2008 [ISBN: 978-0-387-73480-4; e-ISBN 978-0-0387-73481-1].

Walker WA et al. (editors): *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker, 2004.

Wyllie R et al.: (editors): *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3rd ed. WB Saunders, 2006.

Fígado e pâncreas

21

Ronald J. Sokol, MD
Michael R. Narkewicz, MD

DISTÚRBIOS HEPÁTICOS

ICTERÍCIA NEONATAL COLESTÁTICA PROLONGADA

Características clínicas básicas de distúrbios causados por colestase neonatal prolongada são (1) icterícia com fração de bilirrubina conjugada (ou direta) no soro aumentada (> 2 mg/dL ou > 20% da bilirrubina total), (2) fezes acólicas, (3) urina escura e (4) hepatomegalia.

Colestase neonatal prolongada (condições com redução do fluxo biliar) é causada por doenças intra e extra-hepáticas. Pistas clínicas específicas (Quadro 21-1) conseguem distinguir estas duas categorias principais de icterícia em 85% dos casos. O exame histológico de amostras de biópsia hepática percutânea aumenta a exatidão da diferenciação para 95% (Quadro 21-2).

COLESTASE INTRA-HEPÁTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Bilirrubina total e conjugada elevada.
- Hepatomegalia e urina escura.
- Permeabilidade da árvore biliar extra-hepática.

Considerações gerais

A colestase intra-hepática se caracteriza por um distúrbio da secreção de bile pelos hepatócitos e permeabilidade do sistema biliar extra-hepático. Uma causa específica pode ser identificada em cerca de 60% dos casos. A permeabilidade do trato biliar extra-hepático é sugerida pelas fezes pigmentadas e pela falta de proliferação de ductos biliares na biópsia hepática. Ela pode ser confirmada de maneira menos invasiva por meio de cintigrafia hepatobiliar usando tecnécio-99m (TC^{99m}) ácido dietiliminodiacético (dietil-IDA [DIDA]). Radioatividade no intestino dentro de 4-24 h é evidência de permeabilidade de ducto biliar, assim como o achado de bilirrubina no aspirado duodenal. A permeabilidade também pode ser determinada por meio de colangiografia intraoperatória, e por via percutânea pela colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP) usando um endoscópio pediátrico. A colangiopancreatografia por RM em lactentes tem uso limitado e depende muito do operador e do equipamento.

1. Hepatite perinatal ou neonatal resultante de infecção

Este diagnóstico é considerado em lactentes com icterícia, hepatomegalia, vômitos, letargia, febre e petéquias. É importante identificar infecções virais, bacterianas ou por protozoários (Quadro 21-3) adquiridas no período perinatal. A infecção pode ser adquirida por via transplacentária, por ascensão através da cérvice para dentro do líquido amniótico, por meio de líquidos contaminados deglutidos (sangue materno, urina) durante o parto, por transfusões sanguíneas administradas no período neonatal precoce ou a partir do leite materno ou da exposição ambiental. Agentes infecciosos associados a colestase intra-hepática neonatal incluem herpes-vírus simples, varicela vírus, enterovírus (vírus Coxsackie e vírus Echo), citomegalovírus (CMV), vírus da rubéola, adenovírus, parvovírus, herpes-vírus humano tipo 6 (HHV-6), vírus da hepatite, *Treponema pallidum* e *Toxoplasma gondii*. Apesar de a hepatite C poder ser transmitida verticalmente, ela raramente causa colestase neonatal. O grau de lesão celular hepática causada por esses agentes é variável, desde necrose hepática maciça (herpes simples, enteroviroses) à necrose focal e inflamação leve (CMV, HBV). Bilirrubina sérica, ácidos biliares, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina estão elevadas. O lactente apresenta icterícia, pode apresentar petéquias ou erupção cutânea e geralmente parece estar enfermo.

Quadro 21-1 Características clínicas da colestase neonatal intra-hepática e da extra-hepática

Intra-hepática	Extra-hepática
Lactente pré-termo, pequeno para idade gestacional, com aspecto doentio	Lactente a termo, aparenta estar bem
Hepatoesplenomegalia, envolvimento de outro órgão ou sistema	Hepatomegalia (firme a dura)
Fezes um pouco pigmentadas	Fezes acólicas
Causa associada identificada (infecções, metabólica, familiar, etc.)	Síndrome de poliesplenia ou asplenia, fígado na linha média

Quadro 21-2 Características histológicas da colestase neonatal intra-hepática e da extra-hepática

	Intra-hepática	Extra-hepática
Células gigantes	+++	+
Lóbulos	Desarranjados	Normais
Reação portal	Inflamação, fibrose mínima	Fibrose, infiltrado linfocítico
Proliferação neoductal	Rara	Reduzida
Outras	Esteatose, hematopoiese extramedular	Entupimento do ducto biliar portal, lagos biliares

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas clínicos se apresentam nas 2 primeiras semanas de vida, mas podem aparecer mais tardiamente, por volta dos 2-3 meses de idade. Icterícia pode ser notada nas primeiras 24 h de vida. Ingestão oral deficiente, reflexo de sucção fraco, letargia e vômitos são frequentes. As fezes podem ser normais ou de cor clara, mas raramente são acólicas. As fraldas ficam manchadas pela urina escura. Existe hepatomegalia, e o fígado apresenta uma consistência uniformemente firme. Esplenomegalia nem sempre está presente. Podem ocorrer erupções cutâneas

Quadro 21-3 Causas infecciosas de hepatite neonatal

Agente infeccioso	Exames diagnósticos	Amostras	Tratamento
Citomegalovírus	Cultura e PCR, histologia hepática, IgM/[a]IgG	Urina, sangue, fígado	Ganciclovir (Foscarnete)[b]
Herpes simples	PCR e cultura, histologia hepática, Ag (pele)	Fígado, sangue, olho, garganta, reto, LCS, pele	Aciclovir
Rubéola	Cultura, IgM/[a]IgG	Fígado, sangue, urina	De apoio
Varicela	Cultura, PCR, Ag (pele)	Pele, sangue, LCS, fígado	Aciclovir (Foscarnete)[b]
Parvovírus	IgM/[a]IgG no soro, PCR	Sangue	De apoio, IVIG
Enteroviroses	Cultura e PCR	Sangue, urina, LCS, garganta, retal, fígado	Pleconaril (sob pesquisa), IVIG
Adenovírus	Cultura e PCR	Nasal/garganta, retal, sangue, fígado, urina	Não há tratamento estabelecido, IVIG pode ter algum valor
Vírus da hepatite B (HBV)	HBsAg, HBcAg IgM	Soro	Tratamento de apoio para infecção aguda
Vírus da hepatite C (HCV)	HCV PCR, HCV-IgG	Soro	Tratamento de apoio para infecção aguda
Treponema pallidum	Sorologia; exame do campo escuro (pele)	Soro, LCS	Penicilina
Toxoplasma gondii	IgM/[a]IgG, PCR, cultura	Soro, LCS, fígado	Pirimetamina e sulfadiazina com ácido fólico durante 6 meses; seguido de tratamento alternante com espiramicina durante 6 meses
Mycobacterium tuberculosis	PPD, radiografia de tórax, coloração histológica e cultura de tecido hepático, coloração e cultura de aspirado gástrico	Soro, fígado, aspirado gástrico	INH, pirazinamida, rifampicina (em áreas com frequente resistência ao fármaco adicionar etambutol; estreptomicina é preferida em caso de doença grave[c])

[a]IgG, positivo indica infecção materna e transferência de anticorpos por via transplacentária; negativo indica infecção improvável na mãe e no lactente.
[b]Uso de foscarnete para vírus resistentes. Tratar somente se sintomático.
[c]Suspender estreptomicina assim que possível.
Ag, teste de antígeno viral; LCS, líquido cerebrospinal, HBcAg, antígeno core da hepatite B; HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; INH, isoniazida; IVIG, gamaglobulina intravenosa; PCR, reação de cadeia da polimerase para DNA ou RNA viral; PPD, derivado de proteína purificada.

maculares, papulares, vesiculares ou petéquias. Em casos menos graves, o problema primário pode ser um retardo de desenvolvimento. Modos de apresentação incomuns incluem insuficiência hepática neonatal, hipoproteinemia, anasarca (hidropsia não hemolítica) e doença hemorrágica do recém-nascido.

B. Exames diagnósticos

Neutropenia, trombocitopenia e sinais de hemólise leve são comuns. Hiperbilirrubinemia mista, aminotransferases elevadas com fosfatase alcalina próxima do normal, coagulogramas prolongados, acidose leve e IgM elevada no soro do cordão umbilical sugerem infecção congênita. Lavados nasofaríngeos, urina, fezes, soro e líquido cerebrospinal (LCS) devem passar por cultura para vírus e ser testados para a presença de ácido nucleico específico para patógenos. O anticorpo IgM específico pode ser útil, assim como as radiografias dos ossos longos, para determinar a presença de imagens em talo de aipo nas regiões metafisárias do úmero, dos fêmures e das tíbias. Quando indicada, a TC é capaz de identificar calcificações intracranianas (especialmente na CMV e na toxoplasmose). Cintigrafia hepatobiliar mostra uma depuração hepática diminuída do isótopo circulante, com excreção para o intestino. Exame oftalmológico cuidadoso pode ser útil para o diagnóstico de herpes simples, vírus CMV, toxoplasmose e rubéola.

Uma biópsia hepática percutânea é útil para distinguir entre colestase intra-hepática e extra-hepática, mas pode não identificar um agente infeccioso específico (ver Quadro 21-2). Exceções são as típicas inclusões do CMV nos hepatócitos ou ductos biliares, células epiteliais, presença de inclusões acidófilas intranucleares do herpes simples ou colorações imuno-histoquímicas para diversos vírus. São comuns graus variáveis de distúrbio lobular, caracterizado por necrose focal, transformação de células gigantes multinucleadas e hepatócitos balonados de coloração clara, com perda do arranjo de células hepáticas semelhante a um cordão. Colestase dentro dos hepatócitos e canalículos pode ser importante. As alterações portais não são acentuadas, mas pode ocorrer proliferação neoductal discreta e fibrose leve. Culturas virais e PCR do material de biópsia podem ser úteis.

Diagnóstico diferencial

Deve-se tomar muito cuidado para diferenciar causas infecciosas de colestase intra-hepática e distúrbios genéticos ou metabólicos, pois as apresentações clínicas são similares. Galactosemia, intolerância congênita à frutose e tirosinemia devem ser prontamente investigadas, pois existe tratamento dietético específico à disposição. Estes lactentes também podem apresentar bacteriemia concomitante. Deficiência de α_1-antitripsina, fibrose cística, defeitos da síntese de ácido biliar e distúrbios da cadeia mitocondrial respiratória também devem ser considerados. Características físicas específicas podem sugerir síndrome de Alagille ou Zellweger. Hepatite neonatal idiopática pode não ser distinguível de causas infecciosas. Pacientes com colestase intra-hepática não parecem estar enfermos, podem apresentar fezes completamente acólicas e um fígado de consistência firme e tamanho amentado. Achados histológicos estão descritos no Quadro 21-2.

Tratamento

A maioria das formas de hepatite neonatal viral é tratada sintomaticamente. Contudo, infecções com herpes-vírus simples, vírus da varicela, CMV, parvovirose e toxoplasmose têm tratamentos específicos (ver Quadro 21-3). Líquidos e calorias adequadas devem ser encorajados. Dextrose intravenosa é necessária quando os alimentos não são bem tolerados. As consequências da colestase são tratadas como indicado (Quadro 21-4). Vitamina K por via oral, ou através de injeções, e vitaminas D e E administradas por via oral devem ser fornecidas. Coleréticos (ácido ursodeoxicólico [UDCA] ou colestiramina) são usados na persistência da colestase. Corticosteroides são contraindicados. Penicilina, para suspeita de sífilis, terapia antiviral específica ou antibióticos, para hepatite bacteriana, devem ser administrados prontamente.

Prognóstico

O envolvimento de múltiplos órgãos está comumente associado à hepatite neonatal infecciosa, apresentando um mau resultado. Insuficiência hepática ou cardíaca, acidose intratável ou hemorragia intracraniana pode ser fatal na infecção por herpes-vírus ou enterovírus e, ocasionalmente, na infecção por CMV ou rubéola. HBV raramente causa hepatite neonatal fulminante; a maioria dos lactentes infectados é imunotolerante para hepatite B. Apesar de a doença hepática persistente ocasionada por qualquer vírus poder resultar em hepatite crônica leve, fibrose portal ou cirrose, o fígado geralmente se recupera sem fibrose após infecções agudas. Colestase crônica, apesar de rara após infecções, pode levar à hipoplasia do esmalte dentário, à incapacidade de desenvolvimento, ao raquitismo biliar, ao prurido grave e ao xantoma.

2. Agentes infecciosos específicos

A. Hepatite B neonatal

A transmissão vertical de HBV pode ocorrer em qualquer momento durante a vida perinatal. A maioria dos casos de doença neonatal é adquirida da mãe, um portador assintomático de HBV. Apesar de o HBV ter sido encontrado na maioria dos líquidos corporais, incluindo o leite materno, a transmissão neonatal ocorre primariamente em decorrência de exposição ao sangue materno no momento do parto e, apenas ocasionalmente, ela é transplacentária. Em mães portadoras de antígenos de superfície da hepatite B crônica (HBsAg), o risco de aquisição neonatal é maior se a mãe (1) também for hepatite B antígeno "e" (HBeAg) negativa, (2) tiver altos níveis sorológicos de anticorpo nuclear hepatite B (HBcAb) ou (3) apresentar níveis sanguíneos amentados de HBV DNA, indicando vírus infeccioso circulante.

A doença hepática neonatal por HBV é extremamente variável. O lactente tem uma chance de 70-90% de adquirir HBV ao nascer de uma mãe HBsAg positiva se não receber profilaxia. A maioria dos lactentes infectados desenvolve um estágio prolongado assintomático e imunotolerante para a infecção por HBV. Necrose hepática fulminante e insuficiência hepática raramente ocorrem em lactentes.

Quadro 21-4 Tratamento de complicações da doença colestática hepática crônica

Indicação	Tratamento	Dose	Toxicidade
Colestase intra-hepática	Fenobarbital	3-10 mg/kg/dia	Sonolência, irritabilidade, interferência com metabolismo da vitamina D
	Colestiramina ou cloridrato de colestipol	250-500 mg/kg/dia	Obstipação, acidose, ligação de fármacos, aumento da esteatorreia
	Ácido ursodeoxicólico	15-20 mg/kg/dia	Aumento transitório do prurido
Prurido	Fenobarbital	3-10 mg/kg/dia	Sonolência, irritabilidade, interferência com o metabolismo da vitamina D
	Colestiramina ou colestipol	250-500 mg/kg/dia	Obstipação, acidose, ligação de fármacos, aumento da esteatorreia
	Anti-histamínicos: cloridrato de difenidramina	5-10 mg/kg/dia	Sonolência
	Hidroxizina	2-5 mg/kg/dia	
	Luz ultravioleta B	Exposição quando necessário	Queimadura de pele
	Carbamazepina	20-40 mg/kg/dia	Hepatotoxicidade, supressão da medula óssea, retenção de líquidos
	Rifampicina	10 mg/kg/dia	Hepatotoxicidade, supressão da medula óssea
	Ácido ursodeoxicólico	15-20 mg/kg/dia	Aumento transitório do prurido
Esteatorreia	Fórmula contendo triglicérides de cadeia média (p. ex., Pregestimil ou Alimentum) Suplemento oleoso contendo triglicérides de cadeia média	120-150 kcal/kg/dia para lactentes 1-2 mL/kg/dia	Caro Diarreia, aspiração
Má absorção de vitaminas lipossolúveis	Vitamina A	10.000-25.000 U/dia	Hepatite, pseudotumor cerebral, lesões ósseas
	Vitamina D	800-5.000 U/dia	Hipercalcemia, hipercalciúria
	25-hidroxicolecalciferol (25-OH vitamina D)	3-5 mcg/kg/dia	Hipercalcemia, hipercalciúria
	1,25-di-hidroxicolecalciferol	0,05-0,2 mcg/kg/dia	Hipercalcemia, hipercalciúria
	(1,25 OH_2 vitamina D)	25-200 UI/kg/dia	Potencialização da deficiência de vitamina K
	Vitamina E (oral)	15-25 UI/kg/dia	Potencialização da deficiência de vitamina K
	Vitamina E (oral, TPGS[a])	1-2 mg/kg/dia	Calcificações ósseas
	Vitamina E (intramuscular)	2,5 mg duas vezes por semana	
	Vitamina K (oral)	a 5 mg/dia	
	Vitamina K (intramuscular)	2-5 mg a cada 4 semanas	
Má absorção de outros nutrientes	Múltiplas vitaminas	Uma a duas vezes a dose padrão	
	Cálcio	25-100 mg/kg/dia	Hipercalciúria, hipercalcemia
	Fósforo	25-50 mg/kg/dia	Intolerância gastrintestinal
	Zinco	1 mg/kg/dia	Interferência na absorção de cobre e ferro

[a]D-α-tocoferil polietilenoglicol-1.000 succinato.

Outros pacientes desenvolvem hepatite crônica com necrose focal dos hepatócitos e uma leve resposta inflamatória portal. A colestase é intracelular e canalicular. Hepatite crônica pode persistir por muitos anos, com evidência sorológica de antigenemia persistente (HBsAG) e aminotransferases do soro levemente aumentadas. Raramente, a hepatite crônica pode progredir para cirrose no período de um ano. A maioria dos lactentes infectados apresenta somente evidência leve de lesão hepática.

Para prevenir a transmissão perinatal, todos os lactentes de mães HBsAg positivas (independente do *status* HBeAg) devem receber

imunoglobulina B (HBIG) e vacina contra hepatite B nas primeiras 24 h após o nascimento, além de renovação da vacina à idade de 1 ano e 6 meses (ver Capítulo 9). Isso previne a infecção por HBV em 85-95% dos lactentes. HBIG pode fornecer alguma proteção quando administrada até 72 h após o nascimento, e pode ser administrada até o sétimo dia após parto. Imunização universal HBV ao nascimento, além de duas doses de reforço, é recomendada para todos os lactentes. Triagem universal de gestantes para HbsAg é feita para determinar quais os lactentes que necessitam de HBIG.

B. Hepatite bacteriana neonatal

A maioria das infecções hepáticas bacterianas em recém-nascidos é adquirida por meio de invasão transplacentária a partir de amniotite, com disseminação ascendente a partir de infecção vaginal ou cervical materna. O início é abrupto, em geral 48-72 h após o nascimento, com sinais de sepse e, frequentemente, choque. A icterícia aparece precocemente com hiperbilirrubinemia direta. O fígado aumenta de tamanho rapidamente, e o quadro histológico é de uma hepatite difusa, com ou sem microabscessos. Os microrganismos mais comumente envolvidos são *Escherichia coli, Listeria monocytogenes* e estreptococos do grupo B. Abscessos hepáticos neonatais causados por *E. coli* ou *Staphylococcus aureus* podem resultar de onfalite ou cateterização de veia umbilical. Hepatite bacteriana e abscessos requerem antibióticos em doses e combinações ideais e, raramente, drenagem cirúrgica ou por radiologia intervencionista. Óbitos são comuns, mas os sobreviventes não apresentam consequências a longo prazo de doença hepática.

C. Icterícia neonatal com infecção do trato urinário

Infecções do trato urinário se apresentam caracteristicamente com colestase entre a segunda e a quarta semanas de vida. Letargia, febre, falta de apetite, icterícia e hepatomegalia podem estar presentes. Exceto por hiperbilirrubinemia mista, outros testes de função hepática (TFHs) são levemente anormais. Leucocitose está presente, e a infecção é confirmada por meio de urocultura. O mecanismo para o distúrbio hepático é o efeito de endotoxina e citocinas sobre a secreção hepática.

Tratamento de infecção leva à resolução da colestase sem sequelas hepáticas. Doenças hepáticas metabólicas, como galactosemia e tirosinemia, podem estar presentes com infecção do trato urinário por bactérias gram-negativas e devem ser excluídas.

Chang MH:Hepatitis B virus infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2007;12:160 [PMID: 17336170].

Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. N Engl J Med. 2009;361:1376–1385 [PMID: 19797284].

Lin K, Vickery J: Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:874–876 [PMID: 19528566].

3. Colestase intra-hepática resultante de erros inatos do metabolismo, causas familiares e "tóxicas"

Estas síndromes colestáticas causadas por deficiências enzimáticas específicas, outros distúrbios genéticos ou certas toxinas podem partilhar achados de colestase intra-hepática (ou seja, icterícia, hepatomegalia e fezes normais a completamente acólicas). Condições clínicas específicas apresentam sinais clínicos característicos.

A. Deficiências enzimáticas e outros distúrbios hereditários

O estabelecimento de diagnóstico específico o mais precocemente possível é importante, uma vez que pode existir tratamento dietético ou farmacológico (Quadro 21-5). A reversão da doença hepática e dos sintomas clínicos é imediata e mantida em diversos distúrbios, enquanto a dieta for mantida. Assim como no caso de outros distúrbios genéticos, os pais do lactente afetado devem receber aconselhamento genético. Diagnóstico genético pré-natal está disponível para alguns distúrbios.

Colestase causada por doenças metabólicas (p. ex., galactosemia, intolerância à frutose e tirosinemia) em geral é acompanhada por vômitos, letargia, deficit de alimentação, hipoglicemia e irritabilidade. Os lactentes frequentemente apresentam sinais sépticos; bactérias gram-negativas podem ser cultivadas a partir do sangue em 25-59% dos casos, especialmente em pacientes com galactosemia e colestase. Programas de triagem neonatal para galactosemia costumam detectar o distúrbio antes do desenvolvimento de colestase. Outras causas metabólicas e genéticas de colestase intra-hepática neonatal são apresentadas no Quadro 21-5. O tratamento desses distúrbios é discutido no Capítulo 34.

B. Causas "tóxicas" de colestase neonatal

1. Condições isquêmico-hipóxicas neonatais — Eventos perinatais que resultam em hipoperfusão do sistema gastrintestinal, algumas vezes são seguidos por colestase em um período de 1-2 semanas. Isso ocorre nos lactentes pré-termo com desconforto respiratório, hipoxia grave, hipoglicemia, choque e acidose. Quando essas condições perinatais se desenvolvem associadas a lesões gastrintestinais, como uma onfalocele rota, gastrosquise ou enterocolite necrosante, é comum existir um quadro colestático subsequente (25-50% dos casos). Exames da função hepática revelam hiperbilirrubinemia mista, elevação dos valores da fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase (GGT), além de elevação variável das aminotransferases. As fezes raras vezes são persistentemente acólicas.

Os fundamentos do tratamento são uso de coleréticos (Ursodiol), introdução de alimentação entérica, usando fórmulas especiais o mais rapidamente possível, e suplementação nutricional até que a colestase se resolva (ver Quadro 21-4). Na ausência de um problema intestinal grave (p. ex., síndrome do intestino curto ou insuficiência intestinal), a resolução das anormalidades hepáticas é a regra.

2. Nutrição parenteral prolongada — Colestase pode se desenvolver após 1-2 semanas em recém-nascidos prematuros recebendo nutrição parenteral. Mesmo lactentes a termo com atresia intestinal significativa, resseções ou distúrbio de motilidade podem desenvolver colestase associada à nutrição parenteral. Fatores contribuintes incluem toxicidade de aminoácidos

Quadro 21-5 Causas metabólicas e genéticas da colestase neonatal

Doença	Erro inato	Patologia hepática	Exames diagnósticos
Galactosemia	Galactose-1-fosfato uridiltransferase	Colestase, esteatose, necrose, pseudoácinos, fibrose	Ensaio da galactose-1-fosfato uridiltransferase
Intolerância à frutose	Frutose-1-fosfatase aldolase	Esteatose, necrose, pseudoácinos, fibrose	Ensaio da frutose-1-fosfato aldolase ou genotipagem do DNA leucocitário
Tirosinemia	Fumaril acetoacetase	Necrose, esteatose, pseudoácinos, fibrose portal	Succinilacetona urinária, ensaio da fumaril acetoacetase de hemácias
Fibrose cística	Gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística	Colestase, proliferação neoductal, excesso de muco no ducto biliar, fibrose portal	Teste do suor e genotipagem do DNA leucocitário
Hipopituitarismo	Produção deficitária de hormônios hipofisários	Colestase, células gigantes	Níveis de tiroxina, TSH e cortisol
Deficiência de α_1-antitripsia	Molécula anormal da α_1-antitripsina (fenótipo PiZZ)	Células gigantes, colestase, esteatose, proliferação neoductal, fibrose, glóbulos citoplasmáticos PAS-diástase-resistentes	Fenótipo ou genótipo α_1-antitripsina no soro
Doença de Gaucher	β-glucosidase	Colestase, inclusões citoplasmáticas nas células de Kupffer (células espumosas)	Ensaio da β-glucosidase nos leucócitos
Doença de Niemann-Pick	Esfingomielinase lisossômica	Colestase, inclusões citoplasmáticas nas células de Kupffer	Ensaio da esfingomielinase nos leucócitos do fígado ou fibroblastos (tipo C); genotipagem do DNA leucocitário
Doença de depósito de glicogênio tipo IV	Enzima ramificante	Fibrose, cirrose, inclusões citoplasmáticas PAS-diástase-resistentes)	Análise da enzima ramificante dos leucócitos do fígado, genotipagem do DNA leucocitário
Hemocromatose neonatal	Aloimunização transplacentária	Células gigantes, fibrose portal, hemossiderose, cirrose	Histologia, colorações do ferro, biópsia de lábios, RM abdominal
Distúrbios peroxissômicos (p. ex., síndrome de Zellweger)	Enzimas peroxissômicas deficientes ou conjunto	Colestase, necrose, fibrose, cirrose, hemossiderose	Ácidos graxos plasmáticos de cadeia muito longa, ácidos biliares qualitativos, plasmalogênio, ácido pipecólico, microscopia eletrônica hepática, genotipagem
Anormalidades do metabolismo dos ácidos biliares	Diversas deficiências enzimáticas definidas	Colestase, necrose, células gigantes	Urina, soro e líquido duodenal para ácidos biliares, por meio de espectrometria de massa com bombardeamento atômico
Doença de Byler (CIFP tipo I e II)	Genes *FIC-1* e *BSEP*	Colestase, necrose, células gigantes, fibrose	Histologia, história familiar, colesterol normal, γ-glutamil transpeptidase baixa ou normal, genotipagem do DNA leucocitário
Deficiência de MDR3 (CIFP tipo III)	Gene *MDR3*	Colestase, proliferação de ductos biliares, fibrose portal	Nível de fosfolipídeo biliar, genotipagem do DNA leucocitário
Síndrome de Alagille (escassez sindrômica de ductos biliares interlobulares)	Gene *JAGGED1* e mutações *NOTCH2*	Colestase, escassez de ductos biliares interlobulares, níveis de cobre aumentados	Três ou mais características clínicas, histologia hepática, genotipagem do DNA leucocitário
Hepatopatias mitocondriais (doenças da cadeia respiratória e depleção de DNAmt)	Mutações nos genes *POLG*, *BCS1l*, *SCO1*, *DGOK* e *MPV17*	Colestase, esteatose, fibrose portal, mitocôndrias anormais à microscopia eletrônica	Estudos de depleção DNAmt no fígado e no músculo, genotipagem

IV, intravenoso; MDR3, proteína resistente a múltiplos fármacos tipo 3; RM, ressonância magnética; DNAmt, DNA mitocondrial; PAS, ácido periódico-Schiff; CIFP, colestase intra-hepática familiar progressiva; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

intravenosos, redução do estímulo para fluxo biliar determinado pela ausência prolongada de refeições, episódios frequentes de sepse, crescimento bacteriano intestinal excessivo com translocação de bactérias intestinais e produtos de suas paredes celulares, falta de nutrientes ou antioxidantes, foto-oxidação de aminoácidos, infusão de hidroperóxidos lipídicos ou esterois lipídicos e propensão à "colestase fisiológica" apresentada pelo lactente prematuro. A histologia hepática pode ser semelhante à da atresia biliar. A introdução precoce de alimentos reduziu a frequência desse distúrbio. O prognóstico geralmente é bom; no entanto, casos esporádicos progridem para cirrose, insuficiência hepática e hepatoma, particularmente em lactentes com insuficiência intestinal. Esses lactentes podem necessitar de transplante hepático e intestinal. A eritromicina oral como um agente pró-cinético pode reduzir a incidência de colestase em lactentes com peso de nascimento muito baixo.

3. Síndrome da bile espessa — Esta síndrome é o resultado do acúmulo de bile nos canalículos e nos ductos biliares de tamanhos pequeno e médio em recém-nascidos portadores de doença hemolítica do recém-nascido (Rh, ABO) e em alguns lactentes recebendo nutrição parenteral. Os mesmos mecanismos podem causar obstrução intrínseca do colédoco. Uma lesão por isquemia-reperfusão também pode contribuir com a colestase na incompatibilidade Rh. As fezes podem se tornar acólicas, e os níveis de bilirrubina, primariamente conjugada, podem chegar a 40 mg/dL. Quando o espessamento biliar ocorre dentro da árvore biliar extra-hepática, a diferenciação da atresia biliar pode ser difícil. Apesar de a maioria dos casos melhorar no decorrer de 2-6 meses, a persistência de colestase completa por mais de 1-2 semanas requer exames subsequentes (ultrassonografia, exames com radioisótopos DIDA, biópsia hepática) e possível colangiografia. Algumas vezes, é necessária uma irrigação do colédoco para desalojar o material biliar espessado que causou a obstrução.

Davit-Spraul A et al: Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1 [PMID: 19133130].

de Meijer VE et al; Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: The Boston experience. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33:541–547 [Epub 2009 Jul 1] [PMID: 19571170].

Ng PC et al: High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. Gastroenterology 2007;132:1726 [PMID: 17484870].

4. Hepatite neonatal idiopática (hepatite de células gigantes)

Este tipo comum de icterícia colestática não tem causa conhecida e se apresenta com características de colestase e um aspecto típico na biópsia hepática; é responsável por 35-40% dos casos de colestase hepática neonatal. O grau de colestase é variável, e o distúrbio pode ser indistinguível de causas extra-hepáticas em 10% dos casos. Neste distúrbio, muitos casos demonstraram ter etiologias específicas. Infecções virais, deficiência de α_1-antitripsina, síndrome de Alagille, doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP) e defeitos da síntese de ácido biliar podem se apresentar de maneira clínica e histológica similar. Na hepatite neonatal idiopática, em CIFP tipos I e II e na doença decorrente de defeitos na síntese do ácido biliar, os níveis de GGT são normais ou baixos. A microscopia eletrônica da biópsia hepática (e genotipagem) pode ajudar a distinguir NPC de CIFP.

Retardo do crescimento intrauterino, prematuridade, dificuldade de alimentação, êmese, deficit de crescimento e fezes parcial ou intermitentemente acólicas são características de colestase intra-hepática. Pacientes com lúpus eritematoso neonatal podem apresentar hepatite de células gigantes; contudo, trombocitopenia, erupção cutânea ou bloqueio cardíaco congênito geralmente também estão presentes.

Em casos de suspeita de hepatite neonatal idiopática (diagnosticada na ausência de causas infecciosas, metabólicas e tóxicas), deve ser verificada a permeabilidade da árvore biliar para excluir distúrbios extra-hepáticos cirúrgicos. Exame HIDA (cintigrafia ácido iminodiacético hepatobiliar) e ultrassonografia podem ser úteis caso as fezes sejam acólicas. Achados de biópsia hepática geralmente são diagnósticos após 6-8 semanas de idade (ver Quadro 21-2), mas podem levar a erros em idades inferiores a 6 semanas. Incapacidade de detectar a permeabilidade da árvore biliar, achados de biópsia hepática sem valor diagnóstico ou colestase completa persistente (fezes acólicas) são indicações para minilaparotomia e colangiografia intra-operatórias realizadas por um cirurgião experimente, para ERCP, colecistografia percutânea ou colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP). Ocasionalmente, uma árvore biliar extra-hepática pequena, porém permeável (hipoplásica), pode ser demonstrada (como na síndrome de Alagille); isso provavelmente é o resultado, mais do que a causa, da diminuição do fluxo biliar. Uma reconstrução cirúrgica de vias biliares hipoplásicas não deve ser tentada.

Uma vez confirmada a presença de uma árvore biliar extra-hepática permeável, o tratamento deve incluir coleréticos, uma fórmula especial com triglicérides de cadeia média (p. ex., Pregestimil, Alimentum) e suplementação com vitaminas lipossolúveis na forma hidrossolúvel (ver Quadro 21-4). Este tratamento deve ser mantido enquanto houver uma colestase significativa (bilirrubina conjugada > 1 mg/dL). Níveis sorológicos de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorados durante o período de suplementação, e suas determinações devem ser repetidas pelo menos uma vez após sua suspensão.

Oitenta por cento dos pacientes se recuperam sem fibrose hepática significativa. Contudo, a incapacidade de resolver o quadro colestático até a idade de 6-12 meses está associada à doença hepática progressiva e à cirrose evolutiva. Isso pode ocorrer na presença de ductos biliares interlobulares normais ou em número diminuído (escassez de ductos interlobulares). Transplante hepático é bem-sucedido quando se instalam sinais de descompensação hepática (aumento de bilirrubina, coagulopatias, ascite intratável).

Balistreri WF, Bezerra JA:Whatever happened to "neonatal hepatitis"? Clin Liver Dis 2006;10:27 [PMID: 16376793].

Wang JS, Tan N, Dhawan: A Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. Eur J Pediatr 2006;165:795–801 [PMID: 16770572].

5. Escassez de ductos biliares interlobulares

Formas de colestase intra-hepática causadas por número diminuído de ductos biliares interlobulares (> 0,5 ductos biliares por trato portal) podem ser classificadas de acordo com sua associação a outras malformações. A síndrome de Alagille (deficiência sindrômica ou displasia artério-hepática) é causada por mutações no gene *JAGEDD1,* localizado no cromossomo 20, que codifica para um *ligand* do receptor Notch, ou mais raramente no gene *NOTCH2*. A síndrome de Alagille é reconhecida por sua fácies característica, que se torna mais óbvia com a idade. A região frontal é mais proeminente. Os olhos são profundos e, algumas vezes, estão muito separados (hipertelorismo). O queixo é pequeno e ligeiramente pontiagudo. As orelhas são proeminentes. A cor das fezes varia com a gravidade da colestase. Prurido se instala por volta dos 3-6 meses de idade. Pode existir uma hepatomegalia firme e lisa. Noventa e cinco por cento dos pacientes apresentam sopros cardíacos, e vértebras em borboleta (fusão incompleta do corpo vertebral ou arco anterior) estão presentes em 50%. Xantomas que se desenvolvem em decorrência de hipercolesterolemia são um problema. Ocasionalmente, a colestase precoce é leve e não é reconhecida, ou o paciente apresenta uma doença cardíaca congênita complexa (p. ex., tetralogia de Fallot).

Hiperbilirrubinemia conjugada pode ser leve a grave (2-15 mg/dL). Fosfatase alcalina sérica, GGT e colesterol estão acentuadamente elevados, em especial na idade tenra. Ácidos biliares no soro estão sempre aumentados, aminotransferases estão levemente aumentadas, mas os fatores de coagulação e outras proteínas hepáticas em geral estão normais.

Envolvimento cardíaco inclui estenoses da artéria pulmonar periférica, ramo da artéria pulmonar ou da valva pulmonar, defeitos do septo atrial, coarctação da aorta e tetralogia de Fallot. Até 10-15% dos pacientes apresentam anormalidades vasculares intracranianas, podendo desenvolver precocemente hemorragia intracraniana ou acidentes vasculares durante a infância.

Anormalidades oculares (embriotoxon posterior ou uma linha de Schwalbe proeminente em 90%) e anormalidades renais (rins displásicos, ectasia tubular renal, rim único, hematúria) também são características. Retardo no crescimento com níveis normais a aumentados de hormônio de crescimento (resistência ao hormônio de crescimento) são comuns. Alguns pacientes podem apresentar insuficiência pancreática que pode contribuir para má absorção de gordura. Apesar de variável, o quociente de inteligência frequentemente é baixo. Hipogonadismo com micropênis pode estar presente. Pode ocorrer o desenvolvimento de uma voz fraca, de tonalidade alta. Distúrbios neurológicos resultantes de deficiência de vitamina E (arreflexia, ataxia, oftalmoplegia) finalmente se desenvolvem em muitas crianças com baixa suplementação, podendo ser profundos. Na forma não sindrômica, a escassez de ductos biliares interlobulares ocorre na ausência de malformações extra-hepáticas.

A escassez também pode ocorrer na deficiência de α_1-antitripsina, síndrome de Zellweger, em associação com linfedema (síndrome Aagenaes), PFIC, fibrose cística, infecção por CMV ou rubéola e erros inatos do metabolismo do ácido biliar.

Doses altas (250 mg/kg/dia) de colestiramina podem controlar o prurido e o colesterol baixo e clarear xantomas. Ursodiol (15-25 mg/kg/dia) parece ser mais eficaz e causa menos efeitos colaterais que a colestiramina. Tratamento nutricional para prevenir debilitação e deficiências de vitaminas lipossolúveis tem uma importância fundamental, tendo em vista a gravidade da colestase (ver Quadro 21-4).

O prognóstico é mais favorável nas variedades sindrômicas do que nas não sindrômicas. Nas primeiras, somente 30-40% dos pacientes apresentam complicações graves da doença, ao passo que mais de 70% dos pacientes com variedades não sindrômicas progridem para cirrose. Muitos deste último grupo podem apresentar formas de CIFP. Na síndrome de Alagille, a colestase pode melhorar por volta dos 2-4 anos de idade, com fibrose hepática residual mínima. A sobrevida até a idade adulta ocorre em cerca de 50% dos casos, independente de ácidos biliares séricos, aminotransferases e fosfatase alcalina aumentados. Muitos pacientes desenvolvem carcinoma hepatocelular. Foi observado hipogonadismo; no entanto, na maioria dos casos, a fertilidade não está significativamente afetada. Anomalias cardiovasculares podem encurtar a expectativa de vida. Alguns pacientes apresentam colestase grave persistente, com má qualidade de vida. Fraturas ósseas recorrentes podem resultar de doença óssea metabólica. Transplantes hepáticos têm sido realizados com sucesso sob essas circunstâncias. Hemorragia intracraniana, doença de Moya-Moya ou acidentes vasculares podem ocorrer em até 10-12% das crianças afetadas.

Emerick KM et al: Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:99 [PMID: 15990638].

Yang H et al: Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:216–221 [PMID: 19561545].

6. Colestase intra-hepática familiar progressiva

A colestase intra-hepática familiar progressiva (CIFP; doença de Byler) é um grupo de distúrbios apresentando prurido, diarreia, icterícia, deficiências de vitaminas lipossolúveis e incapacidade de desenvolvimento nos primeiros 6-12 meses de idade. CIFP tipo I (doença de Byler), causada por mutações no gene *FIC1*, está associada a níveis sorológicos baixos a normais de GGT e colesterol, e níveis aumentados de bilirrubina, aminotransferases e ácidos biliares. Diarreia e prurido são comuns. Pancreatite e perda auditiva podem se desenvolver. Biópsia hepática demonstra colestase celular, algumas vezes com escassez de ductos biliares interlobulares e fibrose centrolobular que progride até cirrose. Microscopia eletrônica mostra "bile Byler" granuloso diagnóstico nos canalículos. O tratamento inclui administração de ácido ursodeoxicólico (UDCA), derivação bíleo-digestiva parcial para aqueles não responsivos ao UDCA e transplante hepático para os não responsivos. Com derivação biliar parcial ou exclusão cirúrgica do íleo, muitos pacientes apresentam melhora do crescimento e da histologia hepática, redução dos sintomas e, com isso, evitam transplante hepático.

A CIFP tipo II é causada por mutações do gene da bomba de exportação do sal biliar *(BSEP)*, que codifica para uma proteína de transporte do sal biliar canalicular trifosfato de adenosina dependente. Estes pacientes são clínica e bioquimicamente semelhantes aos pacientes CIFP tipo I, mas a histologia hepática inclui numerosas "células gigantes". Existe uma incidência aumentada de carcinoma hepatocelular nesses pacientes. O tratamento é similar ao da CIFP tipo I.

A CIFP tipo III é causada por mutações no gene da proteína de múltipla resistência a drogas tipo 3 (*MDR3*), que codifica a proteína canalicular que bombeia fosfolipídeo para a bile. Os níveis de GGT e ácido biliar no soro estão elevados; proliferação de ductos biliares e fibrose do trato portal são observadas em biópsias hepáticas, e os níveis de fosfolipídeos biliares são baixos. O tratamento é similar ao das outras formas de CIFP dos tipos I e II, com níveis sorológicos baixos de GGT e colesterol; porém, o nível sorológico de ácidos biliares totais é inapropriadamente normal ou baixo, e a análise de ácidos biliares na urina pode identificar um defeito de síntese. O tratamento de defeitos da síntese de ácidos biliares é feito por via oral, com ácido cólico e UDCA.

Davit-Spraul A et al: Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1; Review [PMID: 19133130].

Knisely AS et al: Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. Hepatology 2006;44:478 [PMID: 16871584].

Yang H et al: Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:216–221 [PMID: 19561545].

COLESTASE EXTRA-HEPÁTICA NEONATAL

A colestase extra-hepática neonatal se caracteriza por colestase completa e persistente (fezes acólicas) nos 3 primeiros meses de vida; falta de permeabilidade da árvore biliar extra-hepática comprovada por colangiografia intra-operatória, percutânea ou endoscópica; hepatomegalia firme a dura; e características típicas ao exame histológico de tecido hepático obtido por biópsia (ver Quadro 21-2). As causas incluem atresia biliar, cisto de colédoco, perfuração espontânea dos ductos extra-hepáticos e obstrução intrínseca ou extrínseca do colédoco.

1. Atresia biliar

Considerações gerais

A atresia biliar é a obliteração fibroinflamatória progressiva do lúmen, de parte ou de toda árvore biliar extra-hepática, com apresentação nos 3 primeiros meses de vida. A atresia biliar ocorre em 1:10.000-1:18.000 nascimentos, e a incidência é igual para ambos os sexos, exceto em americanos de origem asiática, nos quais a incidência é maior, e o distúrbio é mais comum em meninas.

Existem pelo menos dois tipos de atresia de vias biliares: a forma perinatal (80% dos casos), na qual se acredita que uma lesão perinatal inicie a obstrução inflamatória e a fibrose da árvore biliar, e a forma fetal-embrionária (20% dos casos), na qual o sistema biliar extra-hepático não se desenvolve normalmente. Na forma perinatal, mecônio e fezes iniciais geralmente apresentam coloração normal, sugerindo uma permeabilidade precoce dos ductos. Evidências obtidas de remanescentes da árvore biliar extra-hepática, removidos por meio de cirurgia, sugerem colangiopatia esclerosante. Pesquisa recente apoia uma reação autoimune como responsável pela lesão e pela fibrose de ducto biliar intra-hepático. Apesar de uma causa infecciosa parecer razoável, não foi encontrado um agente de maneira consistente. Foi sugerido um papel para reovírus tipo 3 e rotavírus do grupo C. No tipo fetal-embrionário, o ducto biliar presumivelmente não se desenvolve de forma normal, estando associado a outras anomalias congênitas não hepáticas. A associação de atresia biliar com a síndrome de poliesplenia (heterotaxia, veia porta pré-duodenal, interrupção da veia cava inferior, poliesplenia e fígado na linha média) e com a síndrome de asplenia apoia a origem embrionária da atresia biliar nesses casos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Icterícia pode ser percebida no período neonatal ou se desenvolver à idade de 2-3 semanas. A urina mancha as fraldas, e as fezes frequentemente são de cor amarelo-pálido, amarelo-claro, cinza ou acólicas. Infiltração de produtos de bilirrubina através da mucosa intestinal pode contribuir com a coloração amarela das fezes. Hepatomegalia é comum, e o fígado pode ter consistência firme à palpação; esplenomegalia se desenvolve posteriormente. Prurido, baqueteamento digital, xantomas e rosário raquítico podem ser notados em pacientes com mais idade. Aos 2-6 anos de idade, as curvas de crescimento revelam um ganho de peso baixo. Mais tarde, ocorre o desenvolvimento de ascite, retardo de desenvolvimento, fraturas ósseas e complicações hemorrágicas.

B. Achados laboratoriais e de imagem

Nenhum teste laboratorial isolado será capaz de diferenciar consistentemente entre atresia biliar e outras causas de icterícia obstrutiva completa. Uma cintigrafia HIDA mostrando falta de excreção intestinal também estará sempre presente na atresia biliar, mas pode ser observada também na colestase intra-hepática. MRCP pode ter algum valor para definir atresia biliar. Apesar de a atresia biliar ser sugerida pela elevação persistente dos níveis de GGT e fosfatase alcalina no soro, níveis altos de colesterol e tempo de protrombina (PT) prolongado, esses achados também foram relatados na hepatite neonatal grave, na deficiência de α_1-antitripsina e na escassez de ductos biliares. Além do mais, esses testes não são capazes de indicar a localização da obstrução no sistema extra-hepático. Em geral, na atresia biliar, as aminotransferases estão apenas moderadamente elevadas. Proteínas do soro e fatores da coagulação sanguínea não estão precocemente afetados nessa doença. Radiografia torácica de rotina pode revelar anormalidades sugestivas da síndrome de poliesplenia. Ultrassonografia do sistema biliar deve ser realizada para excluir a presença de cisto de colédoco e anomalias intra-abdominais; em alguns centros, um sinal do cordão triangular no sistema porta hepático sugere

atresia biliar. Amostras de biópsia hepática (particularmente quando obtidas depois de 6-8 semanas de idade) podem diferenciar entre causas intra-hepáticas de colestase e atresia biliar em mais de 90% dos casos (ver Quadro 21-2).

Diagnóstico diferencial

O principal dilema diagnóstico é distinguir entre esta entidade e hepatite neonatal, escassez de ductos biliares, doença hepática metabólica (particularmente deficiência de α_1-antitripsina), cisto de colédoco, ou obstruções intrínsecas de ducto biliar (cálculos, rolhas de bile). Apesar de perfuração espontânea de ductos biliares extra-hepáticos levar a icterícia e fezes acólicas, os lactentes geralmente se encontram bastante enfermos, com peritonite biliar decorrente de ascite biliar, e a hepatomegalia não é encontrada.

Se o diagnóstico de atresia biliar não puder ser excluído por meio de avaliação diagnóstica e biópsia hepática percutânea, deve ser feita a exploração cirúrgica o mais breve possível. Laparotomia ou laparoscopia devem incluir biópsia hepática e uma colangiografia cirúrgica, se a vesícula biliar estiver presente. A presença de bile de cor amarela na vesícula biliar implica permeabilidade do sistema ductal extra-hepático proximal. A visualização radiográfica do contraste colangiográfico no duodeno exclui uma obstrução dos ductos extra-hepáticos distais.

Tratamento

Na ausência de correção cirúrgica ou transplante, cirrose biliar, insuficiência hepática e óbito ocorrem uniformemente entre 18-24 meses de idade.

Exceto para o exemplo ocasional de atresia biliar corrigível, no qual pode ser feita a coledocojejunostomia, o procedimento padrão é a hepatoportoenterostomia (procedimento de Kasai). Ocasionalmente, a portocolecistostomia (procedimento de Kasai para a vesícula biliar) pode ser realizada se a vesícula biliar estiver presente e a passagem dela para o duodeno estiver permeável. Esses procedimentos são melhor executados em centros especializados, nos quais estão à disposição pessoal experiente em cirurgia, pediatria e enfermagem. A cirurgia deve ser realizada o mais precocemente possível (de modo ideal, antes dos 45-60 dias de vida); o procedimento de Kasai não deve ser realizado em lactentes com mais de 4 meses de idade, porque a probabilidade de drenagem biliar nesta idade é muito baixa. Transplante ortotópico é atualmente indicado para pacientes não submetidos ao procedimento de Kasai, que não drenam bile após o procedimento de Kasai ou que progridem para uma cirrose biliar em estágio final a despeito do tratamento cirúrgico. A taxa de sobrevida de 3-5 anos após transplante de fígado decorrente de atresia biliar é de pelo menos 80-90%.

Independentemente da realização ou não do procedimento de Kasai, as medidas de tratamento de apoio consistem em suporte vitamínico e calórico (vitaminas A, D, E e K e fórmulas contendo triglicérides de cadeia média [Pregestimil ou Alimentum]) (ver Quadro 21-4). Possíveis infecções bacterianas (p. ex., colangite ascendente) devem ser prontamente tratadas com antibióticos de amplo espectro, e qualquer tendência a sangramento deve ser corrigida com vitamina K intramuscular. Ascite pode ser inicialmente tratada com redução da ingestão de sódio e espironolactona. Coleréticos e produtos que ligam o ácido biliar (colestiramina, gel de hidróxido de alumínio) têm pouca utilidade. O valor de UDCA ainda deve ser determinado. O monitoramento de níveis de vitaminas lipossolúveis é essencial para assegurar suplementação adequada. O papel de corticosteroides após procedimento de Kasai é controvertido.

Prognóstico

Quando o fluxo biliar é mantido após portoenterostomia, a taxa de sobrevida de 10 anos sem transplante de fígado é de até 35%. O óbito geralmente é causado por insuficiência hepática, sepse, acidose ou insuficiência respiratória secundária à ascite intratável. Hemorragia por varizes gastresofágicas se desenvolve em 40% dos pacientes, e a hemorragia terminal é incomum. Sobreviventes ocasionais a longo prazo desenvolvem síndrome hepatopulmonar (*shunting* sanguíneo intrapulmonar da direita para a esquerda, resultando em hipoxia) ou hipertensão portopulmonar (hipertensão arterial pulmonar em pacientes com hipertensão portal). O transplante hepático mudou significativamente a perspectiva para esses pacientes.

Davenport M et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. Hepatology 2007;46:1821–1827 [PMID: 17935230].

Escobar MA et al: Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg 2006;41:99 [PMID: 16410116].

Serinet MO et al: Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: A rational basis for biliary atresia screening. Pediatrics 2009;123:1280–1286 [PMID: 19403492].

Shneider BL et al: A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. J Pediatr 2006;148:467 [PMID: 16647406].

Sokol RJ et al: Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health workshop. Hepatology 2007;46:566 [PMID: 17661405].

2. Cisto de colédoco



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Ultrassom abdominal anormal com presença de cisto na árvore biliar

Características clínicas

A. Sinais e sintomas

Na maioria dos casos, as manifestações clínicas, os achados laboratoriais básicos e as características histológicas de biópsia hepática são indistinguíveis daqueles associados à atresia biliar. Em crianças maiores, o cisto de colédoco se apresenta com episódios recorrentes de dor no quadrante abdominal superior

direito, vômitos, icterícia obstrutiva, pancreatite, ou como uma massa abdominal à direita. Cistos de colédoco causam somente 2-5% dos casos de colestase neonatal extra-hepática; a incidência é mais alta em meninas e pacientes descendentes de asiáticos. Cistos neonatais sintomáticos geralmente estão associados à atresia do colédoco distal — responsável pelo dilema diagnóstico — e podem ser, simplesmente, parte do espectro da atresia biliar.

B. Exames de imagem

Ultrassonografia ou RM revelam a presença de um cisto.

Tratamento

Cirurgia imediata é indicada depois que as anormalidades nos fatores de coagulação tenham sido corrigidas, e depois que a colangite bacteriana, caso presente, tenha sido tratada com antibióticos intravenosos. É recomendada a excisão do cisto e a anastomose colédoco-jejunal em Y de Roux. Em alguns casos, devido a problemas técnicos, somente a mucosa do cisto pode ser removida, sendo feita anastomose jejunal com o trato biliar proximal. Anastomose do cisto ao jejuno ou duodeno não é recomendada.

Prognóstico

O prognóstico depende da presença ou ausência de evidências associadas de atresia e do aspecto dos ductos intra-hepáticos. Caso seja encontrado um cisto extra-hepático isolado, o resultado geralmente é excelente, com resolução da icterícia e retorno à arquitetura hepática normal. No entanto, podem ocorrer surtos de colangite ascendente, particularmente se houver cistos intra-hepáticos ou o desenvolvimento de constrição do local cirúrgico. O risco de carcinoma de ducto biliar que se desenvolve dentro do cisto é de 5-15% na idade adulta; por isso, a cistectomia ou extirpação do cisto mucoso deve ser realizada sempre que possível.

Edil BH et al: Choledochal cyst disease in children and adults: A30-year single-institution experience. J Am Coll Surg 2008; 206:1000 [PMID: 18471743].

Tsai MS et al: Clinicopathological feature and surgical outcome of choledochal cyst in different age groups: The implication of surgical timing. J Gastrointest Surg 2008;12:2191 [PMID: 18677540].

3. Perfuração espontânea dos ductos biliares extra-hepáticos

O aparecimento súbito de icterícia obstrutiva, fezes acólicas e aumento do tamanho abdominal com ascite em um lactente doente é sugestivo desta condição. O fígado geralmente é de tamanho normal, e uma coloração amarelo-esverdeada com frequência pode ser observada sob o umbigo ou escroto. Em 24% dos casos, cálculos ou lama biliar obstruem o colédoco. Exames de cintigrafia (DIDA) ou ERCP mostram vazamento a partir da árvore biliar, e a ultrassonografia confirma ascite ou líquido ao redor do ducto biliar.

O tratamento é cirúrgico. Nas perfurações primárias, é suficiente fazer uma drenagem simples, sem tentativa de suturar a perfuração.

Uma anastomose de derivação é feita nos casos associados a cisto de colédoco ou estenose. O prognóstico geralmente é bom.

Barnes BH et al: Spontaneous perforation of the bile duct in a toddler: The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosis and therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:695 [PMID: 17503309].

Sahnoun L et al: Spontaneous perforation of the extrahepatic bile duct in infancy: Report of two cases and literature review. Eur J Pediatr Surg 2007;17:132 [PMID: 17503309].

OUTRAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS À HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL (NÃO COLESTÁTICAS E NÃO HEMOLÍTICAS)

Dois outros grupos de distúrbios estão associados à hiperbilirrubinemia: (1) hiperbilirrubinemia não conjugada, presente em icterícia associada ao leite materno, síndrome de Lucey-Driscoll, hipotireoidismo congênito, obstrução intestinal alta, doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar e hiperbilirrubinemia induzida por fármacos; e (2) hiperbilirrubinemia conjugada não colestática, presente na síndrome de Dubin-Johnson e na síndrome de Rotor.

1. Hiperbilirrubinemia não conjugada

A. Icterícia do leite materno

Uma elevação persistente da fração de bilirrubina indireta (> 80% da bilirrubina total) pode ocorrer em até 36% dos lactentes alimentados com leite materno. O aumento da atividade da β-glucorunidase no leite materno é um fator que aumenta a absorção de bilirrubina não conjugada. Substâncias (p. ex. ácido L-aspártico) em fórmulas com caseína hidrolisada inibem essa enzima. O aumento do desvio êntero-hepático da bilirrubina não conjugada excede a capacidade normal de conjugação no fígado destes lactentes. A mutação para a síndrome de Gilbert (UDP-glucuroniltransferase 1A1 [*UGT1A1*] predispõe à icterícia do leito materno e a uma icterícia mais prolongada. Recém-nascidos portadores das variantes 211 e 388 dos genes *UGT1A1* e *OATP2*, respectivamente, e alimentados com leite materno apresentam um maior risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia grave. Volumes baixos de leite materno ingerido também podem contribuir para a icterícia na primeira semana de vida.

A hiperbilirrubinemia geralmente não excede 20 mg/dL, e a maioria dos casos varia entre 10-15 mg/dL. A icterícia é notada entre o quinto e sétimo dias de amamentação materna. A amamentação materna pode acentuar a icterícia fisiológica — especialmente no início, quanto a ingestão total de líquido pode estar abaixo do ideal. O exame físico é normal, exceto a icterícia; a urina não mancha as fraldas, e as fezes têm coloração amarelo-dourada.

A icterícia atinge um pico antes da terceira semana de vida e, na maioria dos lactentes, desaparece por volta dos 3 meses de

idade, mesmo na continuidade de aleitamento materno. Todos os lactentes que permanecem ictéricos depois de 2-3 semanas de idade devem ser submetidos a exames para determinação da bilirrubina conjugada, para excluir colestase e doença hepatobiliar.

Kernicterus raramente tem sido relatado em associação a esta condição. Em situações especiais, o aleitamento materno pode ser interrompido temporariamente e substituído por fórmulas lácteas durante 2-3 dias até que a bilirrubina no soro diminua em 2-8 mg/dL. Fórmulas lácteas com leite de vaca inibem a reabsorção intestinal da bilirrubina não conjugada. Quando o aleitamento materno é reinstituído, a bilirrubina do soro pode aumentar levemente, mas não atinge o nível anterior. A fototerapia não está indicada no lactente a termo e sadio que apresenta esta condição, a não ser que os níveis de bilirrubina atinjam níveis de alto risco, como definido pela AAP.

Bhutani VK et al; Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics: Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants >or=35 weeks gestation. Neonatology 2008;94(1):63–67 [Epub 2008 Jan 17] [PMID: 18204221].

Huang MJ et al: Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. Pediatr Res 2004;56:682–689 [Epub 2004 Aug 19] [PMID: 15319464].

Moyer V et al: Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:115 [PMID: 15269615].

B. Hipotireoidismo congênito

Embora o diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia indireta sempre deva incluir o hipotireoidismo congênito, o diagnóstico é sugerido por indícios clínicos e físicos, ou a partir de resultados da triagem neonatal. A icterícia desaparece rapidamente com a administração terapêutica de hormônio tireóideo, embora o mecanismo ainda não seja claro.

Tiker F: Congenital hypothyroidism and early severe hyperbilirubinemia. Clin Pediatr (Phila) 2003;42:365 [PMID: 12800733].

C. Obstrução intestinal alta

A associação de hiperbilirrubinemia indireta com obstrução intestinal alta (p. ex., atresia duodenal, pâncreas anular, estenose pilórica) no recém-nascido tem sido repetidamente observada; o mecanismo é desconhecido. Nos casos de estenose pilórica, são encontrados níveis diminuídos de glucuronil transferase hepática na biópsia hepática, e estudos genéticos sugerem que esta hiperbilirrubinemia indireta possa ser um sinal precoce da síndrome de Gilbert.

O tratamento é dirigido para a condição obstrutiva subjacente (geralmente cirúrgica). A icterícia desaparece assim que é atingida uma nutrição adequada.

Hua L et al: The role of UGT1A1*28 mutation in jaundiced infants with hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr Res 2005;58:881–884 [PMID: 16257926].

D. Síndrome de Gilbert

A síndrome de Gilbert é uma forma comum de hiperbilirrubinemia familiar presente em 3-7% da população. Está associada a uma redução parcial da atividade da uridina disfosfatase-glucuronil transferase da bilirrubina hepática. Lactentes afetados podem apresentar aumento mais rápido da icterícia no recém-nascido, icterícia do leite materno mais acentuada e icterícia com obstrução intestinal. Durante a puberdade e depois dela, é comum ocorrer icterícia leve flutuante, especialmente durante doenças e sintomas constitucionais vagos. Acredita-se que o menor tempo de sobrevida das hemácias em alguns pacientes seja causado por uma redução da atividade de enzimas envolvidas na biossíntese do heme (protoporfirinogênio oxidase). Uma redução da hiperbilirrubinemia tem sido obtida em pacientes por meio da administração de fenobarbital (5-8 mg/kg/dia), embora essa terapia não seja justificada.

A doença é herdada como uma anormalidade da região promotora da uridina difosfato-glucuronil transferase-1 (UDGT1); no entanto, outro fator parece ser necessário para a expressão da doença. Os estados homozigoto (16%) e heterozigoto (40%) são comuns. Os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres (4:1). A bilirrubina não conjugada no soro em geral é inferior a 3-6 mg/dL, embora em casos incomuns possa exceder 8 mg/dL. Os achados de biópsia hepática e a maioria dos demais TFH são normais. Um aumento de 1,4 mg/dL ou mais do nível de bilirrubina não conjugada após um jejum de 2 dias (300 kcaL/dia) é compatível com o diagnóstico de síndrome de Gilbert. Exame genético está disponível, mas raramente é necessário. O tratamento é desnecessário.

Rigato I et al: Drug-induced acute cholestatic liver damage in a patient with mutation of UGT1A1. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:403–408 [PMID: 17607296].

Ulgenalp A et al: Analyses of polymorphism for UGT1*1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. Biol Neonate 2003;83:258 [PMID: 12743455].

E. Síndrome de Crigler-Najjar

Lactentes com a síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 geralmente desenvolvem hiperbilirrubinemia não conjugada grave (> 30-40 mg/dL) com consequências neurológicas (kernicterus). A consanguinidade é frequente. É necessário o pronto reconhecimento desta entidade e seu tratamento com exsanguineotransfusão, seguido de fototerapia. Alguns pacientes não apresentam sinais neurológicos até a adolescência ou idade adulta jovem, na qual a deterioração pode ocorrer de maneira súbita. Para o diagnóstico dessa condição, é útil obter uma amostra da bile duodenal, que caracteristicamente será incolor e irá conter um predomínio de bilirrubina não conjugada, pequenas quantidades de monoconjugados e somente traços de bilirrubina biconjugada. Administração de fenobarbital não altera significativamente esses achados, nem reduz os níveis séricos de bilirrubina. A deficiência de UDGT1 é herdada em um padrão autossômico recessivo. Uma combinação de fototerapia e colestiramina pode manter os níveis de bilirrubina abaixo de 25 mg/dL. O uso de estanho-protoporfirina ou estanho-mesoporfirina

permanece experimental. Tratamento com Orlistat pode diminuir a bilirrubina em um subgrupo de pacientes. Transplante hepático é curativo e pode prevenir o kernicterus quando realizado precocemente. Um transplante ortotópico auxiliar também melhora a icterícia, mantendo o paciente com seu fígado original. Transplante de hepatócitos é experimental.

Uma forma mais leve (tipo 2), com hereditariedade autossômica dominante e recessiva, raramente está associada a complicações neurológicas. A hiperbilirrubinemia é menos grave, e a bile pigmentada contém monoglicuronato e diglicuronato de bilirrubina. Pacientes portadores dessa forma respondem a fenobarbital com redução dos níveis sorológicos de bilirrubina. Um aumento da proporção de bilirrubina monoconjungada e biconjugada na bile segue-se ao tratamento com fenobarbital. Achados de biópsia hepática e TFHs são consistentemente normais em ambos os tipos.

Hafkamp AM et al: Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar disease: A randomized controlled trial. Pediatr Res 2007;62:725 [PMID: 17957158].

Lysy PA et al: Liver cell transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I: Update and perspectives. World J Gastroenterol. 2008;14:3464–3470 [PMID: 18567072].

Strauss KA et al: Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. Eur J Pediatr 2006;165:306 [PMID: 16456422].

F. Hiperbilirrubinemia induzida por fármacos

Vitamina K_3 (menadiol) pode elevar os níveis de bilirrubina indireta por meio de hemólise. Vitamina K_1 (fitonadiona) pode ser usada com segurança em recém-nascidos. Carbamazepina pode causar hiperbilirrubinemia conjugada na infância. Rifampicina e inibidores antirretrovirais da protease podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada. Outros fármacos (p. ex., ceftriaxona, sulfonamidas) podem separar a bilirrubina da albumina, aumentando potencialmente o risco de kernicterus — especialmente no lactente prematuro doente.

2. Hiperbilirrubinemia conjugada não colestática (síndrome de Dubin-Johnson e síndrome de Rotor)

Deve haver suspeita destes diagnósticos quando existir hiperbilirrubinemia persistente ou recorrente e icterícia, com testes de função hepática normais. O defeito básico na síndrome de Dubin-Johnson situa-se na proteína de transporte de múltiplos ânions orgânicos 2 (*MRP2*) do canalículo biliar, causando distúrbio da excreção da bilirrubina conjugada do hepatócito para a bile. O grau de distúrbio de captação e conjugação complica o quadro clínico. A transmissão é autossômica recessiva e, por isso, ocasionalmente se obtém uma história familiar positiva. Na síndrome de Rotor, o efeito situa-se na captação e armazenagem hepática da bilirrubina. Ácidos biliares são metabolizados normalmente, de modo que a colestase não ocorre. Os valores da bilirrubina variam de 2-5 mg/dL, e outros TFHs são normais.

Na síndrome de Rotor, o fígado está normal; na síndrome de Dubin-Johnson, ele apresenta uma pigmentação escura à inspeção grosseira e pode estar aumentado em tamanho. O exame microscópico revela numerosos grânulos de pigmento marrom-escuro, consistindo em polímeros de metabólitos de epinefrina, especialmente nas regiões centrolobulares. No entanto, a quantidade de pigmento varia entre as famílias, e alguns membros familiares ictéricos podem não apresentar pigmentação demonstrável no fígado. Na ausência dessas características, o fígado é histologicamente normal. A colecistografia oral não visualiza a vesícula biliar na síndrome de Dubin-Johnson, mas é normal na síndrome de Rotor. As diferenças nos padrões de excreção da bromosulftaleína, dos resultados de colecintilografia HIDA, dos níveis urinários de coproporfirina I e III e do padrão sorológico de conjugados de monoglucuronato e biglucuronato da bilirrubina ajudam a distinguir entre essas duas condições. A genotipagem de *MRP2* está disponível. Agentes coleréticos (p. ex., UDCA) podem ajudar a reduzir a colestase em lactentes portadores da síndrome de Dubin-Johnson.

Lee JH et al: Neonatal Dubin-Johnson syndrome: Long-term follow-up and MRP2 mutations study. Pediatr Res 2006;59:584 [PMID: 16549534].

Rastogi A, Krishnani N, Pandey R: Dubin-Johnson syndrome—a clinicopathologic study of twenty cases. Indian J Pathol Microbiol 2006;49:500–504 [PMID: 17183837].

Regev RH et al: Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. J Perinat Med 2002;30:185 [PMID: 12012642].

HEPATITE A

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sintomas gastrintestinais (anorexia, vômito, diarreia).
- Icterícia.
- Dor à palpação e aumento de tamanho do fígado.
- TFHs anormais.
- Epidemia local de hepatite A.
- Anticorpo IgM contra vírus da hepatite A positivo.

Patogênese

Infecção com vírus da hepatite A (HAV) ocorre de forma epidêmica e esporádica (Quadro 21-6). A via fecal-oral é o modo de transmissão em surtos epidêmicos, a partir de alimentos ou suprimentos de água contaminados, inclusive por pessoas que manuseiam alimentos. Partículas virais HAV são encontradas nas fezes durante a fase aguda da infecção por hepatite A. Casos esporádicos geralmente resultam de contato com um indivíduo infectado. A transmissão por meio de produtos do sangue obtidos durante a fase virêmica é um evento raro, embora tenha ocorrido em um berçário.

Quadro 21-6 Vírus da hepatite

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Tipo de vírus	Enterovírus (RNA)	Hepadnavírus (DNA)	Flavivírus (RNA)	Deltavírus (RNA)	Calicivírus (RNA)
Vias de transmissão	Fecal-oral	Parenteral, sexual, vertical	Parenteral, sexual, vertical	Parenteral, sexual	Fecal-oral
Período de incubação (dias)	15-40	45-160	30-150	20-90	14-65
Exame diagnóstico	Anti-HAV IgM	HBsAg, anti-HBC IgM	Anti-HCV, teste de PCR-RNA	Anticorpo anti-HDV	Anti-HEV IgM
Taxa de mortalidade (aguda)	0,1-02%	0,5-2%	1-2%	2-20%	1-2% (10-20% em gestantes)
Estado de portador	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Vacina disponível	Sim	Sim	Não	Sim (HBV)	Não
Tratamento	Nenhum	Interferona-α (em adultos, interferona peguilado), análogos de nucleosídeos (lamivudina, tenofovir, adefovir, entecavir) Interferona peguilado + ribavirina. Tratamento para HBV	Interferona peguilado associado a ribavirina	Tratamento para HBV	Nenhum

HAV, vírus da hepatite A; HBc, hepatite B core; HBsAg antígeno de superfície da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; HDV, vírus da hepatite D; PCR, reação em cadeia da polimerase.

Prevenção

Para o paciente na fase inicial da doença, é indicado o isolamento, embora a maioria dos pacientes com hepatite A não se encontre na fase infecciosa no momento em que a doença é descoberta. Fezes, fraldas e outras vestimentas manchadas por fezes devem ser manuseadas com cuidado durante 1 semana após o aparecimento da icterícia.

Imunização passiva-ativa para pessoas suscetíveis expostas pode ser atingida por meio da administração de imunoglobulina, 0,02-0,04 mL/kg por via intramuscular. Em 80-90% dos indivíduos, a doença é prevenida se a imunoglobulina for administrada em 1-2 semanas após a exposição. Alternativamente, a vacina HAV pode ser administrada após a exposição, com a mesma eficácia para prevenir infecção HAV sintomática. Indivíduos que viajam para áreas endêmicas devem receber vacina HAV ou 0,02-0,06 mL/kg de imunoglobulina como profilaxia, caso não haja tempo suficiente para a dose inicial da vacina (> 2 semanas). Todas as crianças com idade superior a 12 meses e portadoras de doença hepática crônica devem receber duas doses da vacina HAV com 6 meses de intervalo. Hoje em dia, recomenda-se que todas as crianças de 12-23 meses recebam vacinação HAV nos EUA. A vacina fornece imunidade contra infecção HAV durante toda a vida.

Anticorpos para HAV aparecem no período de 1-4 semanas decorridas desde o início dos sintomas clínicos. Embora a grande maioria das crianças com hepatite infecciosa seja assintomática ou apresente doença leve com recuperação completa, algumas desenvolverão hepatite fulminante, que levará ao óbito ou fará necessário o transplante hepático.

Achados clínicos

A. História

Fatores históricos de risco podem incluir exposição direta a um indivíduo previamente ictérico, consumo de frutos do mar, de água contaminada ou de frutas e hortaliças importadas,

Vírus da hepatite — Abreviaturas	
HAV	Vírus da hepatite A
Anti-HAV IgM	Anticorpo IgM contra HAV
HBV	Vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície HBV
HBcAg	Antígeno core HBV
HBeAg	Antígeno HBV e
Anti-HBs	Anticorpo contra HBsAg
Anti-HBc	Anticorpo contra HBcAG
Anti-HBc IgM	Anticorpo IgM contra HBcAG
Anti-HBe	Anticorpo contra HBeAg
HCV	Vírus da hepatite C
Anti-HCV	Anticorpo contra HCV
HDV	Vírus da hepatite D (delta)
Anti-HDV	Anticorpo contra HDV
HEV	Vírus da hepatite E
Anti-HEV	Anticorpo contra HEV

permanência em creche ou viagem recente a uma área de infecção endêmica. Após um período de incubação de 15-40 dias, sintomas iniciais inespecíficos geralmente precedem o desenvolvimento da icterícia em 5-10 dias. Nos países em desenvolvimento, a hepatite A é comum, e a maioria das crianças está exposta ao HAV na idade de 10 anos, ao passo que nos países em desenvolvimento, somente 20% estão expostos aos 20 anos de idade.

B. Sinais e sintomas

A forma manifesta da doença é facilmente reconhecida por suas manifestações clínicas. No entanto, dois terços das crianças são assintomáticas e dois terços das crianças sintomáticas são anictéricas. Por consequência, os sintomas de apresentação em crianças com HAV lembram a gastrenterite. Febre, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal são típicos, e urina escura precede a icterícia, que atinge um pico em 1-2 semanas e, então, começa a diminuir. As fezes podem se tornar claras ou apresentar coloração argilosa. A melhora clínica pode ocorrer durante o desenvolvimento da icterícia. Hepatomegalia dolorosa e icterícia estão presentes; a esplenomegalia é variável.

C. Achados laboratoriais

Os níveis sorológicos de aminotransferases e bilirrubina conjugada e não conjugada estão elevados. Apesar de não serem comuns, hipoalbuminemia, hipoglicemia e prolongamento acentuado de TP (proporção internacional normatizada [INR] > 2,0) são achados prognósticos sérios. O diagnóstico é feito por meio de anti-HAV IgM, ao passo que IgG antiHAV persiste após a recuperação.

Biópsia hepática percutânea raramente está indicada. "Células em balão" e corpúsculos acidófilos são achados histológicos característicos. Necrose de células hepáticas pode ser difusa ou focal, com infiltração acompanhante de células inflamatórias contendo leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, macrófagos e plasmócitos, particularmente em áreas portais. Alguma proliferação de ductos biliares pode ser observada em áreas perilobulares portais, ao longo de áreas de estase biliar. Células hepáticas regenerativas e proliferação de células reticuloendoteliais estão presentes. Ocasionalmente, necrose hepática maciça indica um prognóstico reservado.

Diagnóstico diferencial

Antes do aparecimento da icterícia, os sintomas são aqueles da enterite viral. Outras doenças com um início semelhante incluem pancreatite, mononucleose infecciosa, leptospirose, hepatite induzida por fármacos, doença de Wilson, hepatite autoimune (AIH) e outros vírus da hepatite. Doença CMV adquirida também pode imitar HAV, embora uma linfadenopatia geralmente esteja presente na primeira.

Tratamento

Não há necessidade de medidas específicas de tratamento, embora o repouso no leito pareça razoável para crianças enfermas. Sedativos e corticosteroides devem ser evitados. Durante a fase ictérica, alimentos com baixo teor de gorduras podem diminuir os sintomas gastrintestinais, mas não afetam o resultado final. Fármacos e cirurgia eletiva devem ser evitados. Internação hospitalar é recomendada para crianças com coagulopatia, encefalopatia ou vômitos graves.

Prognóstico

Noventa e nove por cento das crianças se recuperam sem sequelas. Pacientes com doença hepática subjacente apresentam um maior risco de óbito. Em casos raros de hepatite HAV fulminante, o paciente pode falecer em alguns dias a semanas e requer avaliação para transplante hepático. O prognóstico é ruim se houver o desenvolvimento de coma hepático ou ascite; nessas circunstâncias, o transplante hepático está indicado e pode salvar vidas. Resolução incompleta pode levar a uma hepatite prolongada; no entanto, a resolução invariavelmente ocorre sem sequelas hepáticas a longo prazo. Foram relatados casos raros de anemia aplásica após hepatite infecciosa. Em 10-15% dos casos pode ocorrer uma recaída benigna com retorno dos sintomas após 6-10 semanas de resolução aparente.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Hepatitis A vaccine recommendations. Pediatrics 2007;120:189 [PMID: 17606579].

Armstrong GL et al: The economics of routine childhood hepatitis A immunization in the United States: The impact of herd immunity. Pediatrics 2007;119:e22 [PMID: 17200247].

Belmaker I et al: Elimination of hepatitis A infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis a immunization program. Pediatr Infect Dis J 2007;26:36 [PMID: 17195703].

Victor JC et al: Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007;357:1685 [PMID: 17947390].

HEPATITE B

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Distúrbio gastrintestinal, anorexia, vômito, diarreia.
- Icterícia, febre, hepatomegalia, TFHs anormais.
- Evidência sorológica de hepatite B: HBsAg, HBeAg. Anti-HBc IgM
- História de exposição parenteral, sexual, domiciliar ou mãe portadora de HBsAg.

Considerações gerais

Diferente do HAV, a infecção HBV tem um período de incubação mais prolongado, de 45-160 dias (ver Quadro 21-6). HBV é um vírus DNA, geralmente adquirido no período perinatal a partir de uma mãe portadora ou, mais tarde, a partir de exposição a

sangue contaminado através de agulhas compartilhadas, picadas de agulha, *piercings* cutâneos, tatuagens e transmissão sexual. A transmissão por meio de produtos derivados do sangue praticamente foi eliminada pelos protocolos de triagem para doadores.

Fisiopatologia

A partícula HBV é composta por um núcleo central (partícula de 28nm), encontrada no núcleo de células hepáticas infectadas, e uma camada dupla externa (antígeno de superfície). No sangue, o antígeno de superfície é denominado HBsAg, e seu anticorpo é o anti-HBc. Anticorpo anti-HBc IgM indica replicação viral primária. Outro sistema antígeno-anticorpo importante e associado à doença HBV é o sistema antígeno "e" (envelope). HBeAg — uma forma solúvel truncada do HBcAg — está correlacionado com replicação viral ativa. A persistência de HBeAg é um marcador de ineficácia, ao passo que o aspecto de anti-HBe geralmente implica terminação da replicação viral. Contudo, vírus HBV mutante (mutante precoce) pode replicar com testes HBeAg negativos e testes positivos para anticorpo anti-HBe e está associado a uma forma mais virulenta da doença. DNA do HBV circulante também indica replicação viral.

Prevenção

Vacinação para hepatite B é o método de prevenção preferido. Atualmente, é recomendada a imunização para todos os lactentes nascidos nos EUA e para os adolescentes, da mesma forma que ocorre na maioria dos outros países. Outros métodos de controle incluem realizar triagem dos doadores de sangue e gestantes, usar agulhas e equipamentos cirúrgicos apropriadamente esterilizados, evitar contato sexual com portadores e vacinar as pessoas de contato domiciliar, os parceiros sexuais, o pessoal médico e aqueles com alto risco de infecção. Para profilaxia pós-exposição, usar a vacina HBV isoladamente (ver Capítulo 9) ou com administração concomitante de HBIG (0,06 mL/kg por via intramuscular, administrados o mais breve possível após a exposição, em até 7 dias). O risco de transmissão vertical é reduzido drasticamente com a combinação de vacinação do recém-nascido e administração de HBIG.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria dos lactentes e crianças jovens é completamente assintomática, especialmente se a infecção foi adquirida de maneira vertical. Sintomas de hepatite B aguda incluem febre baixa (que pode estar ausente), mal-estar e distúrbios intestinais leves. Icterícia visível em geral é o primeiro achado significativo e está acompanhada de urina escura e fezes claras ou argilosas. Hepatomegalia com frequência está presente. Às vezes, a apresentação de um complexo antígeno-anticorpo antecede o aparecimento da icterícia, sendo caracterizada por erupção cutânea macular, urticária e artrite. Mais raramente, infecção por HBV se dá como glomerulonefrite ou síndrome nefrótica decorrente de complexos imunes.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de infecção aguda por HBV é confirmado pela presença de HBsAg e IgM anti-HBc. A recuperação da infecção aguda é acompanhada de desaparecimento de HBsAg e aparecimento de anti-HBs e IgG anti-HBc. Indivíduos imunizados por meio de vacinação são positivos para anti-HBs, mas negativos para IgG anti-HBc. Infecção crônica é definida como a presença de HBsAg por no mínimo 6 meses. Transmissão vertical para recém-nascidos é documentada por HBsAg. Os resultados de TFHs são similares àqueles discutidos para hepatite A. A biópsia hepática é mais útil na infecção crônica para determinar o grau de fibrose e inflamação. Pode haver hepatite, e os hepatócitos podem apresentar um aspecto leitoso. Deve-se suspeitar de envolvimento renal, com base nos achados urinários sugerindo glomerulonefrite ou síndrome nefrótica.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial entre doença HAV e HBV é feito mais facilmente por meio de uma história de exposição parenteral, de um dos pais HBs-Ag positivo ou de um período de incubação mais longo que o normal. Infecção por HBV e vírus da hepatite C (HCV) ou infecção pelo vírus Epstein-Barr são diferenciadas por sorologia. A história pode sugerir uma hepatite induzida por fármacos, especialmente quando há relatos de um pródromo de doença do soro. AIH, doença de Wilson, hemocromatose, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), deficiência de α-antitripsina e hepatite induzida por fármacos também devem ser consideradas.

Tratamento

Medidas de apoio como repouso no leito e uma dieta nutritiva são usadas durante o estágio sintomático da infecção aguda por HBV. Na infecção aguda por HBV, não há necessidade de qualquer outro tipo de tratamento. Para pacientes com doença progressiva (hepatite crônica com fibrose), existem atualmente duas opções aprovadas de tratamento. Tratamento com interferona-α (5-6 milhões de U/m^2 de superfície de área corporal injetados por via subcutânea três vezes a cada semana, durante 4-6 meses) inibe a replicação viral em 30-40% dos pacientes, normaliza os níveis de ALT e leva ao desaparecimento de HBeAg e ao aparecimento de anti-HBe. Crianças mais jovens podem responder melhor do que crianças maiores. Tratamento analógico com nucleosídeo por via oral (lamivudina 3 mg/kg/dia de até 100 mg/dia para crianças > 12 anos de idade) leva à resposta bem-sucedida em 25% das crianças tratadas, com efeitos colaterais mínimos, mas pode ser necessário um tratamento a longo prazo. No entanto, podem surgir microrganismos resistentes, mais frequentemente com o uso de lamivudina. Interferona peguilado, diversos agentes antivirais orais (com taxas bem mais baixas de resistência) e tratamento combinado são opções promissoras que estão sendo testadas em crianças. Portadores HBsAg assintomáticos (ALT sérica normal, sem hepatomegalia) não respondem a um tratamento isolado. Transplante hepático é bem-sucedido na hepatite B fulminante aguda; contudo, a reinfecção é comum após

transplante hepático para hepatite B crônica, a menos que se use HBIG a longo prazo ou antivirais.

Prognóstico

O prognóstico para infecção HBV aguda é bom em crianças maiores, apesar de hepatite fulminante ou hepatite crônica e cirrose poderem sobrevir em até 10% dos pacientes. A evolução da doença aguda é variável, mas a icterícia raramente persiste por mais de 2 semanas. HBsAg desaparece em 95% dos casos na época da recuperação clínica. Pode ocorrer uma infecção crônica, particularmente em crianças com transmissão vertical, síndrome de Down ou leucemia, e naquelas submetidas à hemodiálise crônica. Persistência de HBsAg adquirida no período neonatal ocorre em 70-90% dos lactentes sem imunoprofilaxia ou vacinação. A presença de HBeAg em um portador HBsAg indica continuidade de replicação viral. Contudo, 1-2% das crianças infectadas ao nascer apresentarão conversão sorológica espontânea de HBeAg a cada ano. Se a infecção HBV foi adquirida mais tardiamente na infância, HBV se resolve e a recuperação ocorre em 90-95% dos pacientes. Hepatite B crônica predispõe o paciente ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Depois da detecção de uma infecção crônica por HBV, é feito um controle para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular por meio de exame bianual de α-fetoproteína no soro e ultrassonografia anual. Em países endêmicos, a vacinação HBV de rotina em recém-nascidos reduziu a incidência de insuficiência hepática fulminante, hepatite crônica e carcinoma hepatocelular em crianças.

Haber BA et al: Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. Pediatrics 2009 Oct 5 [Epub ahead of print] [PMID: 19805457].

Jonas MM et al: Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B.Hepatology 2008;47:1862 [PMID: 18433023].

Kansu A et al: Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. Antivir Ther 2006;11:255 [PMID: 16640106].

Kurbegov AC, Sokol RJ: Hepatitis B therapy in children. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009;3:39 [PMID: 19210112].

Sokal EM et al: Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2006;43:225 [PMID: 16440364].

HEPATITE C

Considerações gerais

O vírus da hepatite C (HCV) é a causa mais comum de hepatite B crônica (90% dos casos de hepatite pós-transfusional; ver Quadro 21-6). Os fatores de risco em adultos e crianças maiores incluem uso ilícito de drogas intravenosas (40%), exposição ocupacional ou sexual (10%) e transfusões (10%); 30% dos casos não apresentam fatores de risco. A maioria dos casos em crianças está associada a transmissão a partir de uma mãe infectada (transmissão vertical) ou outro tipo de transmissão domiciliar. No passado, crianças com hemofilia ou hemodiálise crônica apresentavam um risco significativo. O risco a partir de produtos de sangue transfundidos diminuiu bastante (de 1-2:100 para 1:100.000 unidades de sangue) depois do advento de testes sanguíneos para ALT e anti-HCV. Infecção por HCV também tem sido causada por preparados de soroglobulinas imunes infectadas. Transmissão vertical de mães infectadas por HCV ocorre mais comumente com mães HIV-positivas (15-20%), em comparação com aquelas HIV-negativas (5-6%). Nos EUA, cerca de 0,4% dos adolescentes e 1,5% dos adultos apresentam evidências sorológicas de infecção. Lactentes verticalmente infectados com frequência apresentam níveis de ALT elevados, mas não parecem estar doentes; o resultado a longo prazo é desconhecido; porém, 20-30% dos lactentes apresentam cura espontânea da infecção. Transmissão do vírus através do leite materno provavelmente é rara. Em países ocidentais, HCV raramente causa hepatite fulminante em crianças ou adultos, porém diversos sorotipos causam hepatite fulminante na Ásia.

HCV é um vírus RNA de cadeia simples da família flavivírus. Existem pelo menos sete genótipos de HCV. Vários antígenos HCV bem definidos são a base para os testes sorológicos de anticorpos. O exame imunoenzimático ligado à enzima (Elisa) de terceira geração para detecção de anti-HCV é bastante preciso. Na presença de sintomas, o anti-HCV geralmente está presente. No entanto, resultados de testes podem ser negativos nos primeiros meses de infecção. A presença de RNA do HCV no soro indica doença ativa.

Prevenção

Atualmente, a única medida de prevenção eficaz é evitar a exposição, por meio da eliminação de comportamentos de risco, como o uso ilícito de drogas intravenosas. Não existe prevenção eficaz para transmissão vertical, mas foi sugerido evitar a monitoração do couro cabeludo fetal em lactentes de mães portadoras de HCV. Cesariana eletiva de gestantes infectadas por HCV com um título elevado de vírus circulante pode reduzir a probabilidade de transmissão vertical. Não existe vacina e nenhum benefício com o uso de imunoglobulinas em lactentes nascidos de mães infectadas. Aleitamento materno geralmente é permitido, a não ser que exista sangramento para o leite.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria dos casos infantis, em especial aqueles verticalmente adquiridos, é assintomática, apesar do desenvolvimento de hepatite crônica. O período de incubação é de 1-5 meses, com início insidioso dos sintomas. Sintomas prodrômicos semelhantes a gripe e icterícia ocorrem em menos de 25% dos casos. Hepatoesplenomegalia pode ou não ser evidenciada na hepatite crônica. Ascite, baqueteamento digital, eritema palmar ou angiomas aracnoides são raros e indicam progressão para cirrose.

B. Achados laboratoriais

Elevações flutuantes leves a moderadas das aminotransferases por longos períodos são características de infecção HCV crônica;

no entanto, aminotransferases normais são comuns em crianças. O diagnóstico é estabelecido pela presença de anti-HVC (Elisa de terceira geração), confirmado pelo radioimunoensaio ou RNA do HCV por meio de PCR. Anti-HCV é adquirido passivamente no nascimento de mães infectadas e não pode ser usado para confirmar a doença em recém-nascidos nos primeiros 15 meses. Exames de RNA do HCV devem ser realizados nos casos suspeitos. Os resultados desse teste podem ser negativos no primeiro mês de vida, mas se tornam positivos por volta do quarto mês de idade.

Biópsia hepática percutânea pode ser considerada em casos crônicos. O exame histológico mostra triadite portal com células inflamatórias crônicas, nódulos linfocitários ocasionais nos tratos portais, esteatose macrovesicular leve e necrose variável, fibrose e cirrose; a maioria das crianças apresenta somente fibrose leve a moderada à biópsia hepática. Em adultos, a cirrose geralmente requer 20-30 anos de infecção crônica por HCV, mas, ocasionalmente, se desenvolve antes em crianças.

Diagnóstico diferencial

A doença HCV deve ser distinguida de HAV e HBV por meio de exames sorológicos. Outras causas de cirrose em crianças devem ser consideradas em casos de doença crônica, como doença de Wilson, deficiência de α_1-antitripsina, AIH (hepatite autoimune), hepatite induzida por fármacos ou hepatite gordurosa.

Tratamento

O tratamento da hepatite HCV aguda com interferona peguilado apresenta uma taxa de resposta elevada em adultos, mas não foi estudado em crianças. As indicações para o tratamento de infecção crônica em crianças não são claras, mas geralmente incluem hepatite crônica e fibrose. O tratamento de crianças com interferona-α (3 milhões de U/m^2 de área de superfície corporal, três vezes por semana durante 6-12 meses) e ribavirina (15 mg/kg/dia), resulta em taxas de resposta mantidas de 30-50%. A resposta é menos significativa naqueles que apresentam infecções com genótipo 1a ou 1b, sendo muito boa para os genótipos 2 e 3. Interferona de ação prolongada (peguilado) com ribavirina 15 mg/kg/dia é o tratamento de escolha e leva a taxas de resposta de 45-50% no genótipo 1a e a até 80% nos genótipos 2 e 3. Doença hepática em estágio final, secundária ao HCV, responde bem ao transplante hepático, apesar de a reinfecção ser muito comum e, às vezes, rapidamente progressiva. Tratamentos antivirais pré e pós-transplante podem reduzir o risco de reinfecção.

Prognóstico

Após uma infecção aguda com HCV, 70-80% dos adultos e crianças maiores desenvolvem uma infecção crônica. Aproximadamente 5% das crianças com risco de infecção vertical com HCV se tornam infectadas, e até 30% apresentam cura espontânea da infecção por volta dos 2 anos de idade. Vinte por cento dos adultos com HCV crônica desenvolvem cirrose por volta dos 30 anos de idade. A maioria das crianças com HCV crônica apresenta inflamação leve e fibrose à biópsia hepática, embora a cirrose possa se desenvolver rapidamente em casos raros ou após décadas. O resultado a longo prazo em crianças é menos bem definido. O acompanhamento em 30 anos de lactentes expostos ao HCV por transfusão de sangue sugere uma taxa mais baixa de progressão para cirrose, em comparação com adultos. O prognóstico de lactentes infectados no momento do nascimento com infecção concomitante por HIV é desconhecido, mas a evolução parece ser benigna pelos primeiros 10 anos de vida. Em adultos, a infecção crônica por HCV tem sido associada a crioglobulinemia mista, poliarterite nodosa, síndrome semelhante à síndrome seca e glomerulonefrite membranoproliferativa.

Davison SM, Kelly DA:Management strategies for hepatitis C virus infection in children. Paediatr Drugs 2008;10:257 [PMID: 18998746].

Jarra P et al: Efficacy and safety of peginterferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27:142 [PMID: 18174875].

Narkewicz MR et al: The "C" of viral hepatitis in children. Semin Liv Dis 2007;27:295 [PMID: 17682976].

Schwarz KB et al: Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:499 [PMID: 17033526].

HEPATITE D (AGENTE DELTA)

O vírus da hepatite D (HDV) é um vírus defectivo de 35 nm, que requer a presença de HBsAg para ser infeccioso (ver Quadro 21-6). Logo, a infecção somente pode ocorrer na presença de uma infecção HBV. Em países em desenvolvimento, a transmissão ocorre pelo contato íntimo; nos países ocidentais, por exposição parenteral. Na América do Norte, a HDV é rara. HDV pode infectar simultaneamente com HBV, causando hepatite aguda, ou pode superinfectar um paciente com infecção HBV crônica, predispondo o indivíduo a hepatite crônica ou hepatite fulminante. Em crianças, a associação entre coinfecção crônica por HDV e HBV e hepatite crônica e cirrose é importante. A transmissão vertical de HDV é rara. O diagnóstico de HDV é feito pela detecção de IgM anti-HDV ou detecção de HDV por meio de PCR. O tratamento é dirigido à terapia da infecção HBV ou da insuficiência hepática fulminante.

Farci P et al: Treatment of chronic hepatitis D. J Viral Hepat 2007; 14S1:58 [PMID: 17958644].

HEPATITE E

A infecção com o vírus da hepatite E (HEV) é uma causa da hepatite epidêmica de transmissão entérica (ver Quadro 21-6). Ela é rara nos EUA. HEV é um agente semelhante ao calicivírus transmitido pela via fecal-oral. Ocorre predominantemente em países em desenvolvimento, em associação com epidemias transmitidas pela água, e apresenta uma taxa de ataque secundário de somente 3% em contatos familiares. Áreas com relatos de epidemias incluem o Sudeste Asiático, a China, o subcontinente

indiano, o Oriente Médio, a África norte e oriental, o México e a América Central, com casos esporádicos nos EUA e na Europa. Relatórios recentes sugerem que pode ocorrer uma transmissão zoonótica. Suas manifestações clínicas lembram a infecção por HAV, exceto pelo fato de a doença sintomática ser rara em crianças, mas comum em adolescentes e adultos, e por estar associada a uma alta mortalidade (10-20%) em gestantes, particularmente no terceiro trimestre. O diagnóstico é estabelecido pela detecção de anticorpo IgM anti-HEV ou por HEV PCR. Em mulheres não grávidas, o resultado é benigno, sem relato de hepatite crônica ou estado de portador crônico. Uma vacina recombinante está sendo testada. Não existe tratamento eficaz.

Khuroo MS, Khuroo MS: Hepatitis E virus. Curr Opin Infect Dis 2008;21:539 [PMID: 18725805].

Shrestha MP et al: Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2007;356:895 [PMID: 17329696].

OUTRAS VIROSES HEPÁTICAS

Outras viroses não descobertas podem ser a causa de casos de insuficiência hepática aguda (IHA) ou hepatite grave em crianças, associadas ao desenvolvimento de anemia aplásica em uma pequena proporção de pacientes em recuperação de hepatite, e em 10-20% daqueles submetidos a transplante hepático em decorrência de IHA de etiologia desconhecida. Parvovírus tem sido associado a hepatite grave; o prognóstico é relativamente bom em crianças. Mononucleose infecciosa (VEB) está comumente associada à hepatite aguda. CMV, adenovírus, herpes-vírus simples, HHV-6, HIV, brucelose, febre Q e leptospirose são outras causas infecciosas da hepatite aguda.

Aydim M et al: Detection of human parvovirus B19 in children with acute hepatitis. Ann Trop Paediatr 2006;26:25 [PMID: 16494701].

Cacheux W et al: HHV-6-related acute liver failure in two immunocompetent adults: Favourable outcome after liver transplantation and/or ganciclovir therapy. J Intern Med 2005;258:573 [PMID: 16313481].

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hepatite aguda com icterícia progressivamente mais intensa.
- Elevação extrema de AST e ALT.
- PT e INR prolongados.
- Encefalopatia e edema cerebral.
- Asterixe e hálito hepático.

Considerações gerais

IHA é definida como uma disfunção hepática aguda associada à disfunção significativa da síntese hepática, evidenciada por uma coagulopatia resistente à vitamina K (INR > 2,0) dentro de 6 semanas após o início da lesão hepática. Isso está frequentemente associado à encefalopatia, mas, em crianças jovens, a encefalopatia pode ser difícil de detectar ou está ausente. Sem transplante hepático, a mortalidade é de cerca de 50% em crianças. Um agente infeccioso muito virulento ou uma resposta imune agressiva do hospedeiro são postulados em muitos casos. Na maioria dos casos, não se encontra uma causa conhecida. As causas identificáveis comuns de IHA são apresentadas no Quadro 21-7. Pacientes com doenças de deficiência imune e aqueles recebendo fármacos imunossupressoras são vulneráveis aos herpes-vírus. Em crianças com infecção por HIV, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa podem desencadear acidose láctica e insuficiência hepática. Em pacientes com defeitos subjacentes da cadeia respiratória, o ácido valproico é capaz de desencadear IHA.

Achados clínicos

A. História

Em alguns pacientes, a doença se apresenta com rápido desenvolvimento de icterícia progressiva, sangramento, confusão e coma progressivo. Alguns pacientes são assintomáticos no início e, então, tornam-se gravemente enfermos de modo súbito, durante a segunda semana da doença. Icterícia, febre, anorexia, vômito e dor abdominal são os sintomas mais comuns. Uma história cuidadosa de exposição a medicamentos ou toxinas é a chave para determinar uma causa induzida por fármacos.

Quadro 21-7 Causas[a] identificáveis comuns da IHA

Recém-nascidos	Infecções: viroses herpéticas e enteroviroses Metabólicas: doença neonatal de armazenamento de ferro, galactosemia, frutosemia, tirosinemia, FAO, distúrbios mitocondriais Isquemia: doença cardíaca congênita
Lactentes 1-24 meses	Infecções: HAV, HBV Metabólicas: FAO, distúrbios mitocondriais, tirosinemia Fármacos: acetaminofeno, valproato Imunes: AIH, HLH
Crianças	Infecções: EBV, HAV Metabólicas: FAO, doença de Wilson Fármacos: acetaminofeno, valproato, outros. Imunes: AIH
Adolescentes	Infecções: EBV, HAV Metabólicas: FAO, doença de Wilson, fígado gorduroso da gestação Drogas: acetaminofeno, valproato, ervas, "*ecstasy*", outras Imunes: AIH

[a] Na IHA, causa desconhecida continua sendo a etiologia mais comum. IHA, insuficiência hepática aguda; AIH, hepatite autoimune; EBV, vírus Epstein-Barr; HAV, hepatite A; HBV, hepatite B; FAO, defeitos da oxidação de ácidos graxos; HLH, linfo-histiocitose hemofagocítica.

B. Sinais e sintomas

Icterícia intensa com hepatomegalia dolorosa é comum no início do quadro, seguida de uma atrofia progressiva do fígado, frequentemente com piora da função hepática. Sinais de doença hepática crônica (esplenomegalia, hemangiomas aracnoides) devem sugerir uma doença hepática crônica subjacente. Hiperreflexia e uma resposta plantar em extensão são observadas antes da encefalopatia. Existe uma respiração fétida característica (hálito hepático). Distúrbio da função renal, manifestado por oligúria ou anúria, é um sinal de mau prognóstico.

C. Achados laboratoriais

Achados característicos incluem níveis aumentados de bilirrubina no soro (geralmente > 15-20 mg/dL), AST e ALT muito elevados e mantidos (> 3.000 U/L) que podem cair lentamente, albumina no soro baixa, hipoglicemia e PT e INR prolongados. Os níveis sanguíneos de amônia se tornam aumentados, ao passo que a ureia sérica frequentemente é muito baixa. Hiperpneia é frequente, e alcalose respiratória mista e acidose metabólica estão presentes. PT prolongado decorrente de coagulação intravascular disseminada (CID) pode ser diferenciado pela determinação do fator V (ALF e CLD baixos). Na fase terminal, AST e ALT, que estavam extremamente elevados (2.000-10.000 U/L), podem melhorar, enquanto o fígado se torna menor e passa por necrose maciça e colapso.

Diagnóstico diferencial

Hepatite grave sem coagulopatia, decorrente de infecções, distúrbios metabólicos, doença autoimune ou drogas pode, inicialmente, imitar IHA. Leucemia aguda, miocardiopatia e síndrome de Budd-Chiari podem imitar IHA. Pacientes com síndrome de Reye ou defeitos do ciclo da ureia são tipicamente anictéricos.

Complicações

O desenvolvimento de insuficiência renal e a profundidade do coma hepático são os principais fatores do prognóstico. Pacientes com coma grau 4 (falta de resposta a estímulos verbais, postura de decorticação ou descerebração) raramente sobrevivem sem transplante hepático e podem apresentar deficits residuais do sistema nervoso central. Edema cerebral, que em geral acompanha o coma, é frequentemente a causa do óbito. Prolongamento extremo de PT, ou INR maior que 3,5 prediz uma recuperação pobre com superdosagem de acetaminofeno. Sepse, hemorragia, insuficiência renal ou parada cardiorrespiratória é um evento terminal comum. O raro sobrevivente de doença avançada sem transplante pode apresentar fibrose residual ou mesmo cirrose.

Tratamento

A base do tratamento é um excelente cuidado intensivo. Vários tratamentos não afetaram o resultado final, incluindo exsanguineotransfusão, plasmaférese com troca de plasma, *total body washout,* hemoperfusão com carvão e hemodiálise usando uma membrana altamente permeável. Hiperamonemia e sangramento devem ser controlados. Dispositivos extracorpóreos para suporte hepático estão sendo desenvolvidos para ajudar os pacientes até o transplante hepático ou para permitir a regeneração hepática. Transplante hepático ortotópico é bem-sucedido em 60-80% dos casos, com 1-3 anos de sobrevida; no entanto, até 50% dos pacientes se recuperam espontaneamente e não necessitam de transplante, e pacientes em coma grau 4 nem sempre recuperam sua função cerebral. Consequentemente, pacientes em IHA devem ser transferidos para centros nos quais são realizados transplantes hepáticos, antes do desenvolvimento de um coma hepático. Os critérios sobre quando realizar um transplante ainda não foram firmemente estabelecidos; contudo, bilirrubina sérica acima de 20 gm/dL, INR superior a 4 e níveis de fator V inferiores a 20% indicam um mau prognóstico.

Familiares doadores podem ser necessários em tempo hábil para o transplante. O prognóstico para a ingestão de acetaminofeno é melhor, principalmente quando é administrado um tratamento com N-acetilcisteína.

Corticosteroides podem ser danosos, exceto na IHA para a qual os esteroides podem reverter. Para a hiperamonemia, podem ser usados antibióticos orais, como metronidazol, neomicina ou gentamicina, assim como a lactulose (1-2 mL/kg três ou quatro vezes ao dia), reduzindo os níveis de amônia no sangue e aprisionando a amônia no cólon.

Monitoração cuidadosa de líquidos e eletrólitos é obrigatória, requerendo um acesso venoso central. Deve haver infusão adequada de dextrose (6-8 mg/kg/min) para manter a glicose sanguínea normal, assim como o metabolismo celular. Diuréticos, sedativos e tranquilizantes devem ser usados criteriosamente. Sinais precoces de edema cerebral são tratados com infusões de manitol (0,5-1,0 g/kg). Pacientes comatosos são intubados, recebem ventilação mecânica de apoio e são monitorados para sinais de infecção. Coagulopatia é tratada com plasma fresco congelado, fator VIIa recombinante, outros concentrados de fatores de coagulação, infusões de plaquetas, ou troca sanguínea para sangramentos ou procedimentos. Plasmaférese e hemodiálise podem ajudar a estabilizar um paciente que aguarda um transplante hepático. Monitoração do aumento da pressão intracraniana (coma hepático no estágio 3 e 4) em pacientes que aguardam transplante hepático é defendida por alguns. Diálise venosa-venosa contínua pode ser útil para manter o equilíbrio hídrico.

Prognóstico

O prognóstico depende, primariamente, da etiologia e da profundidade do coma. Crianças com toxicidade aguda por acetaminofeno apresentam alta taxa de sobrevida espontânea. Somente 20-30% das crianças com encefalopatia hepática estágios 3 ou 4 apresentaram recuperação espontânea. Em crianças com IHA indeterminada (de etiologia desconhecida), 40% apresentarão recuperação espontânea. Dados de um grande estudo recente sugerem que a taxa de recuperação espontânea é de aproximadamente 40-50% na combinação de todas as causas de IHA; 30% dos pacientes receberão um transplante hepático e 20% morrerão sem um transplante. Transfusões de troca ou outros tratamentos heroicos não melhoram os dados de sobrevida. IHA indeterminada e IHA não induzida por acetaminofeno estão

associadas a um pior prognóstico. Acetaminofeno e IHA como causa ou elevação de níveis dos fatores V e VII, acoplados com níveis crescentes de α-fetoproteína no soro, podem significar um prognóstico mais favorável. A taxa de sobrevida de 1 ano em pacientes submetidos a transplante hepático em decorrência de IHA é de 60-85%.

Dhawan A: Etiology and prognosis of acute liver failure in children. Liver Transpl 2008;14:S80 [PMID: 18825678].

Lu BR et al: Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1140–1145 [PMID: 18928939].

Murray KF et al: Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:395 [PMID: 18852631].

Squires RH: Acute liver failure in children. Semin Liver Dis 2008;28:153 [PMID: 18452115].

HEPATITE AUTOIMUNE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hepatite aguda ou crônica.
- Hipergamaglobulinemia.
- Anticorpos antinucleares (ANA) positivos, anticorpos antimusculatura lisa (ASMA), anticorpos microssômicos antifígado e antirim (LKM) ou anticorpos antiantígeno hepático solúvel (SLA).

Achados clínicos

A. História

Início gradual de icterícia, que pode ser assintomática ou associada a febre, mal-estar, erupção cutânea, artrite, amenorreia, ginecomastia, acne, pleurisia, pericardite ou colite ulcerativa, pode ser notado na história. Doença autoimune frequente nas famílias dos pacientes e uma alta prevalência de anormalidades imunes no soro foram notadas nos familiares.

B. Sinais e sintomas

Hepatomegalia ou esplenomegalia assintomática pode ser encontrada no exame físico. Ocasionalmente, os pacientes se apresentam em IHA. Sinais cutâneos de doença hepática crônica podem ser notados (p. ex., angiomas aracnoides, eritema palmar e baqueteamento digital). Hepatesplenomegalia com frequência está presente. AIH pode estar presente como IHA, mais comumente naqueles pacientes com o tipo AIH 2 (LKM positivo).

C. Achados laboratoriais

TFHs podem revelar elevações moderadas de bilirrubina, AST, ALT e fosfatase alcalina no soro. A albumina sérica pode ser baixa. Níveis séricos de IgG geralmente estão elevados (na faixa de 2-6 g/dL). Níveis baixos de complemento C têm sido relatados. Foram descritos três subtipos da doença, com base nos autoanticorpos presentes: tipo 1 — ASMA (antiactina); tipo 2 — anti-LKM (anticitocromo P450) e tipo 3 — anti-SLA. Uma suscetibilidade genética para esta entidade é sugerida pela maior incidência dos antígenos de histocompatibilidade HLA-A1 e HLA-B8. Biópsia hepática mostra perda da placa limitante lobular e hepatite de interface (necrose "fragmentar"). Pode existir fibrose portal, uma reação inflamatória de linfócitos e plasmócitos nas áreas portais e em localização perivascular, e alguma proliferação dos ductos biliares e de células de Kupffer, além de formação de pseudolóbulos. Em até 50% dos pacientes pode existir cirrose no momento do diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Achados laboratoriais e histológicos diferenciam outros tipos de hepatite crônica (p. ex., infecção por HBV, HCV e HDV; hepatite gordurosa; doença de Wilson; deficiência de α_1-antitripsina; colangite esclerosante primária [CEP]). CEP ocasionalmente se apresenta de maneira similar à AIH, incluindo a presença de autoanticorpos. Por vezes, os pacientes apresentam uma "síndrome sobreposta" de AIH e CEP. Anticorpos anti-HCV podem estar presentes como falso-positivos e devem ser confirmados por meio de HCV PCR. Hepatite crônica induzida por fármacos (minociclina, isoniazida, metildopa, pemolina) deve ser excluída.

Complicações

Doença não tratada, que continua a se desenvolver durante meses ou anos, por fim resulta em cirrose, complicada por hipertensão portal. Mal-estar permanente, fadiga, amenorreia e anorexia acompanham a atividade da doença. Sangramento de varizes esofágicas e desenvolvimento de ascite geralmente levam à insuficiência hepática.

Tratamento

Corticosteroides (prednisona, 2 mg/kg/dia) diminuem a taxa de mortalidade durante a fase ativa precoce da doença. Azatioprina ou 6-mercaptopurina (6-MP), 1-2 mg/kg/dia, auxilia na redução dos efeitos colaterais a longo prazo do tratamento com corticosteroides, mas não devem ser usados isoladamente durante a fase de indução do tratamento. A redução dos esteroides é feita durante um período de 3-12 meses, e azatioprina é continuada por 1-2 anos, no mínimo, se AST e ALT permanecerem consistentemente normais. A questão sobre a retirada completa dos esteroides administrados ao paciente é controversa. Biópsia hepática é realizada antes de suspender o tratamento com azatioprina ou 6-MP; se a inflamação persistir, a administração de azatioprina ou 6-MP deve continuar. A atividade da tiopurina metiltransferase nas hemácias deve ser avaliada antes de iniciar com azatioprina ou 6-MP, para prevenir níveis sanguíneos extremamente elevados e toxicidade grave para a medula óssea. Recaídas são tratadas de modo similar. Muitos pacientes necessitam de tratamento crônico com azatioprina ou 6-MP. UCDA, ciclosporina, tacrolimo ou metotrexato podem ser úteis em casos pouco responsivos. Mofetil

micofenolato pode ser substituído por azatioprina ou 6-MP, mas é mais caro. Transplante hepático é indicado quando a doença progride para uma cirrose descompensada, a despeito do tratamento, ou nos casos apresentando IHA que não respondem ao tratamento. Tratamento com esteroides pode salvar vidas de indivíduos que apresentam IHA.

Prognóstico

O prognóstico geral para IHA melhora significativamente com tratamento precoce. Alguns estudos relatam curas (achados histológicos normais) em 15-20% dos pacientes após término do tratamento; as remissões seguem repetição do tratamento. Sobrevida de 10 anos é comum, apesar de cirrose residual. Das crianças que apresentam IHA, 20-50% finalmente necessitam de transplante hepático. Complicações da hipertensão portal (sangramento de varizes esofágicas, ascite, peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatocelular) requerem tratamento específico. Transplante hepático é eficaz em 70-90% das vezes. A recorrência da doença ocorre em 10-50% das vezes, e seu tratamento é similar ao tratamento anterior ao transplante.

Greene MT, Whitington PF: Outcomes in pediatric autoimmune hepatitis. Curr Gastroenterol Rep 2009;11:248 [PMID: 19463226].

Mieli-Vergani G, Vergani D: Autoimmune hepatitis in children: What is different from adult AIH? Semin Liver Dis 2009;29:297 [PMID: 19676002].

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Hepatomegalia em paciente com IMC > 95º percentil
- Elevação ALT > AST.
- Detecção de infiltração gordurosa no fígado à ultrassonografia.
- Evidência histológica de gordura no fígado.
- Resistência à insulina.

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é, atualmente, a forma mais comum de doença hepática crônica em crianças, afetando até 10% das crianças nos EUA. A maioria dos casos está associada à obesidade ou a diabetes melito tipo 2. A prevalência de DHGNA está relacionada com a prevalência de obesidade na população, que é estimada em 3-9% para crianças e adolescentes, com variabilidade racial e étnica significativa. Um a 3% dos adolescentes dos EUA podem apresentar hepatite gordurosa não alcoólica (EHNA), com base na observação de que 15-25% dos adolescentes americanos apresentam excesso de peso ou são obesos e, aproximadamente, 40% apresentam DHGNA, e 10% apresentarão EHNA.

Prevenção

O tratamento mais eficaz é prevenir o ganho excessivo de peso.

Achados clínicos

A. História

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática, sendo a doença descoberta em triagem de rotina. Obesidade e resistência à insulina são fatores de risco conhecidos.

B. Sinais e sintomas

Pacientes com DHGNA apresentam hepatomegalia macia assintomática. Achados físicos de resistência à insulina (acantose negra) frequentemente estão presentes.

C. Achados laboratoriais

Muitos pacientes apresentarão transaminases normais, com evidências de aumento da gordura hepática ao ultrassom ou à biópsia hepática. Na presença de EHNA, um aumento leve a moderado de aminotransferases (2-10 vezes o limite superior normal) também está presente. ALT frequentemente está mais elevada que AST. Fosfatase alcalina e GGT podem estar levemente aumentadas, mas a bilirrubina é normal. Níveis de insulina aumentados são comuns. Biópsia hepática mostra esteatose micro ou macrovesicular na DHGNA simples; EHNA mostra também inflamação portal, corpúsculos de Mallory e graus variáveis de fibrose portal, até cirrose. Não existem bons parâmetros bioquímicos para determinar o grau de fibrose hepática.

D. Exames de imagem

Ultrassonografia ou TC indicam densidade gordurosa no fígado.

Diagnóstico diferencial

Hepatite gordurosa também está associada a doença de Wilson, intolerância hereditária à frutose, tirosinemia, hepatite por HVC, fibrose cística, defeitos da oxidação de ácidos graxos, kwashiorkor, síndrome de Reye, defeitos da cadeia respiratória e hepatopatia tóxica (etanol e outros).

Complicações

Quando não tratada, DHGNA com inflamação hepática pode progredir para cirrose e hipertensão portal. Dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina são mais comuns em crianças e adolescentes com DHGNA.

Tratamento

O tratamento consiste na redução de peso e no exercício para combater a obesidade, ou tratamento de outras causas. Um

estudo piloto sugeriu que a vitamina E pudesse ser útil e, atualmente, há uma pesquisa em andamento. Além disso, um melhor controle da resistência à insulina com metformina ou pioglitazona também se encontra em estudos para EHNA.

Prognóstico

Embora, quando não tratada, DHGNA possa progredir até cirrose e insuficiência hepática, há uma taxa de resposta muito elevada à redução de peso. No entanto, uma redução de peso a longo prazo em adultos e crianças é difícil de manter.

Carter-Kent C et al: Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. Hepatology. 2009;50: 1113–1120 [PMID: 19637190]

Loomba R et al: Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009 [Epub] [PMID: 19637286].

Schwimmer JB et al: Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;42:641 [PMID: 16116629].

Schwimmer JB et al: Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006;118:1388 [PMID: 17015527].

DOENÇA HEPÁTICA COM DEFICIÊNCIA DE α_1-ANTITRIPSINA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Nível sorológico de α_1-antitripsina < 50-80 mg/dL.
- Identificação de fenótipo ou genótipo específico (PiZZ, PiSZ) inibidor de protease (Pi).
- Detecção de depósitos glicoproteicos diástase-resistentes nos hepatócitos periportais.
- Evidência histológica de doença hepática.
- História familiar de doença pulmonar ou hepática de início precoce.

Considerações gerais

A doença é causada por uma deficiência de α_1-antitripsina — um sistema inibidor da protease (Pi), predispondo os pacientes à doença hepática crônica e a um enfisema pulmonar de início precoce. A doença está mais frequentemente associada a fenótipos Pi ZZ e SZ. O acúmulo de agregados de proteína de α_1-antitripsina dobrados incorretamente no fígado leva à lesão hepática, por meio de mecanismos não esclarecidos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Deficiência de α_1-antitripsina deve ser considerada em todos os lactentes com colestase neonatal. Cerca de 10-20% dos indivíduos afetados se apresentam com colestase neonatal. GGT no soro geralmente, mas não sempre, está elevada. Icterícia, fezes acólicas e má absorção também podem estar presentes. Os lactentes costumam ser pequenos para a idade gestacional, e hepatoesplenomegalia pode estar presente. A história familiar pode ser positiva para enfisema ou cirrose.

A doença também pode estar presente em crianças maiores, nas quais a hepatomegalia ou achados físicos sugestivos de cirrose e hipertensão portal sempre devem levar a considerar uma deficiência de α_1-antitripsina. Doença pulmonar recorrente (bronquite, pneumonia) pode estar presente em algumas crianças maiores. No entanto, poucas crianças apresentam envolvimento pulmonar significativo. A maioria das crianças afetadas é completamente assintomática, sem evidências de exames laboratoriais ou clínicas de doença hepática ou pulmonar.

B. Achados laboratoriais

Níveis da fração α_1-globulina podem ser inferiores a 0,2 mg/dL na eletroforese de proteínas do soro. O nível de α_1-antitripsina é baixo (< 50-80 mg/dL) em homozigotos (ZZ). Fenotipagem Pi específica deve ser feita para confirmar o diagnóstico. Genotipagem também está disponível. TFHs com frequência refletem alterações patológicas hepáticas subjacentes. Hiperbilirrubinemia (mista) e elevação de aminotransferases, fosfatase alcalina e GGT estão presentes precocemente. Hiperbilirrubinemia em geral se resolve, enquanto a elevação de aminotransferase e de GGT pode persistir. Sinais de cirrose e hiperesplenismo podem se desenvolver mesmo com TFHs normais.

Achados de biópsia hepática após a idade de 6 meses mostram glóbulos diástase-resistentes, com coloração positiva ao reativo de Schiff, particularmente nas zonas periportais. Estes podem estar ausentes antes dos 6 meses de idade, mas quando presentes, são característicos da deficiência de α_1-antitripsina.

Diagnóstico diferencial

Em recém-nascidos, devem ser consideradas outras causas específicas de colestase neonatal, incluindo atresia biliar. Em crianças maiores, devem ser consideradas outras causas de cirrose insidiosa (p. ex., HBV ou infecção por HCV, AIH, doença de Wilson, fibrose cística, hemocromatose e doença de depósito de glicogênio).

Complicações

De todos os lactentes com deficiência de α_1-antitripsina PiZZ, somente 15-20% desenvolvem doença hepática na infância, e muitos apresentam recuperação clínica. Logo, outros modificadores genéticos ou ambientais devem estar envolvidos. Uma anormalidade associada na disposição de cromossomos de agregados acumulados pode contribuir com fenótipo da doença hepática. As complicações da hipertensão portal, cirrose e colestase crônica predominam nas crianças afetadas. Ocasionalmente, as crianças desenvolvem escassez de ductos biliares interlobulares.

Enfisema pulmonar de início precoce ocorre em adultos jovens (30-40 anos de idade), particularmente em fumantes.

Um aumento da suscetibilidade para carcinoma hepatocelular foi observado na cirrose associada à deficiência de α_1-antitripsina.

Tratamento

Não existe tratamento específico para a doença hepática deste distúrbio. Reposição da proteína por meio de tratamento com transfusão é usada para prevenir ou para tratar doença pulmonar em adultos afetados. A condição colestática neonatal é tratada com coleréticos, fórmulas contendo triglicérides de cadeia média e preparados de vitaminas lipossolúveis na forma de preparados hidrossolúveis (ver Quadro 21-4). UCDA pode reduzir AST, ALT e GGT, mas seu efeito sobre o resultado é desconhecido. Hipertensão portal, sangramento gastresofágico, ascite e outras complicações são tratadas de acordo com o que já foi descrito. Vacinas para hepatite A e B devem ser administradas a crianças com deficiência de α_1-antitripsina. Aconselhamento genético está indicado assim que o diagnóstico for feito. Diagnóstico por meio de triagem pré-natal é possível. Transplante hepático, realizado devido ao desenvolvimento de doença hepática em estágio final, cura a deficiência e previne o desenvolvimento de doença pulmonar. Exposição passiva e ativa ao tabagismo deve ser eliminada, para evitar manifestações pulmonares, e a obesidade deve ser prevenida.

Prognóstico

Aproximadamente 10-20% dos pacientes que apresentam colestase neonatal necessitarão de transplante hepático nos 5 primeiros anos de vida, 15-25% durante a infância ou adolescência, e 50-77% sobreviverão até a idade adulta com graus variáveis de fibrose hepática. Na forma infantil da doença, foi documentada uma correlação entre os padrões histológicos e a evolução clínica. O desenvolvimento de insuficiência hepática pode ocorrer 5-15 anos após o desenvolvimento de cirrose. Recorrência ou persistência da hiperbilirrubinemia, junto com a piora dos exames de coagulação, indica a necessidade de avaliação para transplante hepático. Cirrose hepática descompensada causada por essa doença é uma indicação para transplante de fígado; a taxa de sobrevida deve chegar a 80-90%. O envolvimento pulmonar é evitado pelo transplante hepático. Heterozigotos podem apresentar uma incidência um pouco mais alta de doença hepática. A exata relação entre os níveis sorológicos baixos de α_1-antitripsina e o desenvolvimento de doença hepática ainda não está clara. O enfisema se desenvolve em decorrência de uma falta de inibição da neutrófilo-elastase, que destrói o tecido conectivo pulmonar.

Lykavieris P et al: Liver disease associated with ZZ alpha1-antitrypsin deficiency and ursodeoxycholic acid therapy in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:623 [PMID: 18955864].

Stoller JK, Aboussouan LS: Alpha 1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005;365:2225–2236 [PMID: 15978931].

Sveger T, Eriksson S: The liver in adolescents with α1-antitrypsin deficiency. Hepatology 1995;22:514 [PMID: 7635419].

Teckman JH: Alpha 1-antitrypsin deficiency in childhood. Semin Liv Dis 2007;27:274 [PMID: 17682974].

DOENÇA DE WILSON (DEGENERAÇÃO HEPATOLENTICULAR)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Doença hepática aguda ou crônica.
- Deterioração progressiva do estado neurológico.
- Anéis de Kayser-Fleischer.
- Cobre hepático elevado.
- Anormalidades nos níveis de ceruloplasmina e cobre sérico e urinário.

Considerações gerais

A doença de Wilson é causada por mutações no gene *ATP7B* no cromossomo 13, codificando para a adenosina trifosfatase específica tipo P, envolvida no transporte de cobre. Isso resulta em distúrbio da excreção biliar de cobre e incorporação do cobre na ceruloplasmina do fígado. O cobre acumulado no fígado causa dano hepático por oxidação (radical livre). Subsequentemente, o cobre se acumula nos gânglios basais e em outros tecidos. A doença deve ser considerada em todas as crianças com mais de 3 anos de idade que apresentam evidência de doença hepática (principalmente com hemólise), ou com sinais neurológicos sugestivos. Uma história familiar costuma estar presente, e 25% dos pacientes são identificados por meio da triagem de membros familiares homozigotos assintomáticos. A doença é autossômica recessiva e ocorre em 1:30.000 nascidos vivos em todas as populações.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Envolvimento hepático pode se manifestar como IHA, hepatite aguda, doença hepática crônica, colelitíase ou cirrose com hipertensão portal. Achados podem incluir icterícia, hepatomegalia na infância precoce, esplenomegalia e anéis de Kayser-Fleischer. A doença é considerada após 3-4 anos de idade. O início tardio das manifestações neurológicas após os 10 anos de idade pode incluir tremor, disartria e sialorreia. Deterioração da *performance* escolar pode ser a expressão neurológica mais precoce da doença. Sintomas psiquiátricos também podem ocorrer. O anel de Kayser-Fleischer é uma faixa marrom junto à junção da íris com a córnea, geralmente requerendo um exame com lâmpada de fenda para sua detecção. Ausência dos anéis de Kayser-Fleischer não exclui esse diagnóstico.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico laboratorial pode ser um desafio. Níveis de ceruloplasmina (medidos pelo método da oxidase) geralmente são inferiores a 20 mg/dL. (Valores normais são de 23-43 mg/dL.) Valores baixos, no entanto, ocorrem normalmente em lactentes

com menos de 3 meses de idade, e, em pelo menos 10% dos homozigotos, os níveis podem estar abaixo da variação normal (20-30 mg/dL), particularmente se os imunoensaios são usados para medir ceruloplasmina. Há relatos de raros pacientes com níveis mais elevados de ceruloplasmina. O nível de cobre é baixo, mas a sobreposição com o normal é muito grande para uma discriminação satisfatória. Na doença de Wilson aguda e fulminante, os níveis de cobre estão acentuadamente elevados, levando a necrose hepática e liberação de cobre. A presença de anemia, hemólise, níveis sorológicos de bilirrubinas elevados (> 20-30 mg/dL), fosfatase alcalina baixa e ácido úrico baixo são características de doença de Wilson aguda. A excreção urinária de cobre em crianças com mais de 3 anos de idade é em geral inferior a 150 mcg/dia; na doença de Wilson, ela, em geral, é mais alta do que 150 mcg/dia. Finalmente, o conteúdo tecidual de cobre de uma biópsia hepática normal, em geral inferior a 40-50 mcg/g de tecido seco, é superior a 250 mcg/g na doença de Wilson.

Foram relatadas glicosúria e aminoacidúria. Podem existir hemólise e cálculos biliares; também foram encontradas lesões ósseas simulando as lesões encontradas na osteocondrite dissecante.

A cirrose nodular grosseira, a esteatose macrovesicular e núcleos glicogenados nos hepatócitos observados na biópsia hepática podem distinguir a doença de Wilson de outros tipos de cirrose. Precocemente, na evolução da doença, é possível observar vacuolização das células hepáticas, esteatose e grânulos de lipofuscina, assim como corpúsculos de Mallory. A presença de corpúsculos de Mallory em uma criança é fortemente sugestiva de doença de Wilson. Colorações para cobre podem, algumas vezes, ser negativas, apesar do alto conteúdo de cobre no fígado. Por isso, os níveis quantitativos de cobre devem ser determinados bioquimicamente em amostras de biópsia. Achados de microscopia eletrônica de mitocôndrias anormais podem ser úteis.

Diagnóstico diferencial

Durante a fase ictérica, as possibilidades diagnósticas comuns são hepatite viral aguda ou crônica, deficiência de α_1-antitripsina, AIH e hepatite induzida por substâncias/drogas. EHNA pode apresentar uma histologia similar e ser confundida com doença de Wilson em pacientes com excesso de peso. Mais tarde, devem ser consideradas outras causas de cirrose e hipertensão portal. Exames laboratoriais para ceruloplasmina no soro, excreção urinária de cobre de 24 h, concentração de cobre hepático e exame da córnea com lâmpada de fenda irão diferenciar a doença de Wilson de outras doenças. A excreção urinária de cobre durante administração de penicilinamina (500 mg duas vezes ao dia na criança maior ou no adulto) também pode ser útil. O exame genético existe e pode ser necessário em casos confusos. Outras doenças com armazenamento de cobre que ocorrem na infância precoce incluem cirrose infantil da Índia, cirrose infantil do Tirol e toxicose idiopática por cobre. Porém, nessas condições, as concentrações de ceruloplasmina são normais a elevadas.

Complicações

No paciente não tratado, o desenvolvimento de cirrose, coma hepático, degeneração neurológica progressiva e óbito é a regra. As complicações da hipertensão portal (sangramento de varizes, ascite) podem estar presentes no momento do diagnóstico. Doença progressiva do sistema nervoso central e pneumonia aspirativa terminal são comuns em pacientes maiores não tratados. Doença hemolítica aguda pode resultar em insuficiência renal aguda e icterícia profunda como parte da apresentação da hepatite fulminante.

Tratamento

Quelação do cobre com D-penicilinamina ou cloridrato de trientina 1.000-2.000 mg/dia, por via oral, é o tratamento de escolha, sendo o paciente sintomático ou não. A dose-alvo para crianças é 20 gm/kg/dia; iniciar com 250 mg/dia e aumentar a dose semanalmente em 250 mg. Restrição dietética estrita de ingestão de cobre não é praticável. Suplementação com acetato de zinco (25-50 mg VO, três vezes ao dia) pode reduzir a absorção de cobre. Quelação do cobre ou terapia com zinco é continuada durante toda a vida, apesar de as doses dos quelantes poderem ser reduzidas transitoriamente quando o paciente for submetido a alguma cirurgia ou no início da gestação. Vitamina B_6 (25 mg) é administrada diariamente durante o tratamento com penicilinamina, para prevenir neurite óptica. Em alguns países, após uma resposta clínica a penicilinamina ou trientina, o tratamento com zinco é substituído e continua por toda a vida. Tetratiomolibdato está sendo testado como tratamento alternativo. A não aderência a qualquer um dos regimes de fármacos (incluindo o tratamento com zinco) pode levar a insuficiência hepática aguda e óbito.

Transplante hepático é indicado para todos os casos de doença fulminante aguda com hemólise e insuficiência renal, para descompensação hepática progressiva, independente de vários meses de tratamento, e na insuficiência hepática progressiva grave em pacientes que, inadvertidamente, interrompem o tratamento com penicilinamina, trientina ou zinco.

Prognóstico

O prognóstico de doença de Wilson não tratada é ruim. A apresentação fulminante é fatal sem um transplante de fígado. A quelação do cobre reduz o conteúdo hepático de cobre, reverte muitas das lesões hepáticas e pode estabilizar a evolução clínica da cirrose estabelecida. Sintomas neurológicos em geral respondem ao tratamento. Todos os irmãos devem ser imediatamente examinados, e os homozigotos devem receber tratamento de quelação com cobre ou tratamento com acetato de zinco, mesmo que sejam assintomáticos. Exame genético (análise de haplótipo ou genotipagem) está disponível clinicamente se houver alguma dúvida sobre os membros familiares ou diagnóstico.

Arnon R et al: Wilson disease in children: Serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:596 [PMID: 17460493].

Dhawan A et al: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:441 [PMID: 15776453].

Marcellini M et al: Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: A single-hospital, 10-year follow-up study. J Lab Clin Med 2005;145:139 [PMID: 15871305].

Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD): Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. Hepatology 2008;47:2089–2111 [PMID: 18506894].

CIRROSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Doença hepática subjacente
- Fígado nodular e duro.
- Fígado nodular em exames de imagem abdominais.
- Biópsia hepática demonstrando cirrose.

Considerações gerais

A cirrose é uma condição hepática histologicamente definida, caracterizada por lesão difusa de hepatócitos e regeneração, aumento do tecido conectivo (fibrose com formação de pontes) e desorganização da arquitetura lobular e vascular (nódulos regenerativos). Pode ter um aspecto micronodular ou macronodular. A deformidade da vasculatura leva a um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, produzindo hipertensão portal e suas consequências.

Muitas doenças hepáticas podem progredir para cirrose. Em crianças, as duas formas mais comuns de cirrose são a pós-necrótica e a biliar, cada uma com causas, sintomas e tratamentos diferentes. Ambas as formas podem, por fim, levar a insuficiência hepática e óbito.

Achados clínicos

A. História

Muitas crianças com cirrose podem ser assintomáticas na fase precoce da evolução. Mal-estar, perda de apetite, incapacidade de desenvolvimento e náusea são queixas frequentes, especialmente em variedades anictéricas. Pode ser relatada uma facilidade para desenvolvimento de equimoses. Icterícia pode ou não estar presente.

B. Sinais e sintomas

A primeira indicação de doença hepática subjacente pode ser ascite, hemorragia gastrintestinal ou encefalopatia hepática. Podem ser observados hepatoesplenomegalia variável, angiomas aracnoides, pele quente, eritema palmar e baqueteamento digital. O fígado pode estar pequeno e atrofiado. Mais frequentemente, o fígado está um pouco aumentado em tamanho, em especial na região subxifoide, onde apresenta uma consistência firme a dura e uma borda irregular. Ascite pode ser detectada como macicez móvel à percussão ou como uma onda líquida. Homens podem apresentar ginecomastia. Baqueteamento digital ocorre em 10-15% dos casos. Edema pré-tibial ocorre com frequência, refletindo hipoproteinemia subjacente. Em meninas adolescentes pode haver queixas precoces de irregularidades menstruais e/ou amenorreia.

Na cirrose biliar, os pacientes, com frequência, apresentam icterícia, urina escura, prurido, hepatomegalia e, algumas vezes, xantomas, além dos achados clínicos mencionados. Má nutrição e incapacidade de desenvolvimento decorrentes da esteatorreia podem ser mais aparentes nessa forma de cirrose.

C. Achados laboratoriais

Anormalidades leves das aminotransferases (AST, ALT) frequentemente estão presentes, com um nível reduzido de albumina e aumento variável do nível de γ-globulinas. PT é prolongado e eventualmente irresponsivo à administração de vitamina K. Hemácias em alvo e células de Burr (hemácias com expansões filiformes lembrando chifres) podem ser observadas no esfregaço de sangue periférico. Anemia, trombocitopenia e leucopenia estarão presentes se existir hiperesplenismo. No entanto, em pacientes com cirrose, os exames sanguíneos podem ser normais.

Na cirrose biliar, é comum existir aumento da bilirrubina conjugada, ácidos biliares, GGT, fosfatase alcalina e colesterol.

D. Exames de imagem

Ultrassonografia hepática, TC e RM podem demonstrar textura hepática anormal e nódulos. Na cirrose biliar, podem ser evidenciadas anormalidades da árvore biliar.

E. Achados patológicos

Nódulos de regeneração e fibrose circundante como achados de biópsia hepática são característicos da cirrose. Características patológicas da cirrose biliar também incluem colestase canalicular e dos hepatócitos, assim como entupimentos dos ductos biliares. Os ductos biliares interlobares podem estar aumentados ou diminuídos, dependendo da causa e do estágio da doença.

Diagnóstico diferencial

Na população pediátrica, a cirrose pós-necrótica frequentemente é o resultado de doença hepática aguda ou crônica (p. ex., hepatite neonatal idiopática de células gigantes, hepatite viral [HBV, HCV], hepatite autoimune ou induzida por substâncias); mais recentemente, DHGNA, ou certos erros inatos do metabolismo (ver Quadro 21-5). A evolução à cirrose pode ser insidiosa, sem fase ictérica reconhecida, como em alguns casos de HBV ou HCV, doença de Wilson, hemocromatose ou deficiência de α_1-antitripsina. No momento do diagnóstico, a doença hepática subjacente pode ser ativa, com TFHs anormais; ou pode ser quiescente, com TFHs normais. A maioria dos casos de cirrose biliar resulta de anormalidades congênitas dos ductos biliares, doença de Caroli, PFIC, PSC, escassez de ductos biliares intra-hepáticos e fibrose cística. Ocasionalmente, a cirrose pode seguir uma reação de hipersensibilidade a certas medicações, como a fenitoína.

Parasitas (*Opisthorchis sinensis, Fasciola* e *Ascaris*) podem ser os agentes causais em crianças que residem em áreas endêmicas.

Complicações

As principais complicações da cirrose na infância incluem distúrbios nutricionais progressivos, distúrbios hormonais e evolução de hipertensão portal e suas complicações. Carcinoma hepatocelular ocorre com maior frequência no fígado cirrótico, especialmente em pacientes com a forma crônica da tirosinemia hereditária ou após doença HBV ou HCV de duração prolongada.

Tratamento

Até o momento, não existe tratamento comprovado para a cirrose, mas sempre que uma condição tratável é identificada (p. ex., doença de Wilson, galactosemia, intolerância congênita à frutose, AIH) ou quando um agente agressor é eliminado (HBV, HCV, fármacos, toxinas), a progressão da doença pode ser alterada; regressão ocasional da fibrose tem sido notada. Crianças com cirrose devem receber vacinação contra os vírus das hepatites A e B, devendo ser monitoradas para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular com determinações anuais de α-fetoproteína no soro, e com ultrassom abdominal para pesquisa de nódulos hepáticos realizados a cada 2 anos, pelo menos. Transplante hepático pode ser apropriado em pacientes com cirrose causada por uma doença progressiva; evidência de piora da função de síntese hepática; ou complicações de cirrose que não podem mais ser controladas.

Prognóstico

A cirrose pós-necrótica tem uma evolução imprevisível. Sem transplante, os pacientes afetados morrem de insuficiência hepática dentro de 10-15 anos. Pacientes com níveis crescentes de bilirrubina, coagulopatia resistente à vitamina K ou ascite refratária a diuréticos geralmente sobrevivem menos de 1-2 anos. O evento terminal em alguns pacientes pode ser hemorragia generalizada, sepse ou parada cardiorrespiratória. Para pacientes com cirrose biliar, o prognóstico é similar, exceto para aqueles com lesões cirurgicamente corrigidas, resultando em regressão ou estabilização da condição hepática subjacente. Com transplante hepático, a taxa de sobrevida a longo prazo é de 70-90%.

Hardy SC, Kleinman RE: Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (editors): Liver Disease in Children, 3rd ed. Cambridge University Press, 2007:97–137.

Leonis MA, Balistreri WF: Evaluation and management of endstage liver disease in children. Gastroenterology 208;134:1741 [PMID: 18471551].

HIPERTENSÃO PORTAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Esplenomegalia.
- Ascite recorrente.
- Hemorragia varicosa.
- Hiperesplenismo.

Considerações gerais

Hipertensão portal é definida como um aumento da pressão venosa portal para mais de 5 mmHg acima da pressão da veia cava inferior. Hipertensão portal sem cirrose pode ser dividida em causas pré-hepáticas, supra-hepáticas e intra-hepáticas. Embora as lesões específicas variem um pouco em seus sinais e sintomas clínicos, as consequências da hipertensão portal são comuns a todas.

A. Hipertensão portal pré-hepática

Hipertensão portal pré-hepática decorrente de anormalidades adquiridas das veias portal e esplênica é responsável por 30-50% dos casos de hemorragia varicosa em crianças. Uma história de onfalite neonatal, sepse, desidratação ou cateterização de veia umbilical pode estar presente. Em crianças maiores, as causas incluem traumatismo local, peritonite (pieloflebite), estados de hipercoagulação e pancreatite. Sintomas podem ocorrer antes de 1 ano de idade, porém, na maioria dos casos, o diagnóstico não é feito antes dos 3-5 anos. Pacientes com uma história neonatal positiva tendem a apresentar sintomas mais precocemente.

Foi descrita uma variedade de malformações de veia esplênica ou portal, algumas das quais podem ser congênitas, incluindo defeitos valvares e atresia segmentar. Transformação cavernosa provavelmente é o resultado de tentativa de formação de colaterais ao redor da veia portal trombosada, e não uma malformação congênita. O local da obstrução venosa pode ser em qualquer local entre o hilo do fígado e o hilo do baço.

B. Oclusão ou trombose de veia supra-hepática (síndrome de Budd-Chiari)

Na maioria dos casos, em crianças, não é possível determinar uma causa, ao passo que tumores, medicamentos e estados de hipercoagulação são comuns em adultos. A associação ocasional de trombose de veia hepática na doença intestinal inflamatória favorece a presença de toxinas endógenas passando através do fígado. Foi descrita uma vasculite levando à endoflebite das veias hepáticas. Além disso, obstrução da veia hepática pode ser secundária a tumor, traumatismo abdominal, hipertermia ou sepse, ou pode ocorrer após a correção de uma onfalocele ou gastrosquise. Ocasionalmente, os fatores causais são faixas congênitas de veia cava, redes, uma membrana ou estenose acima das veias hepáticas. Trombose de veia hepática pode ser uma complicação de medicamentos contraceptivos orais. Condições trombóticas subjacentes (deficiência de antitrombina III, proteína C ou S, ou fator V de Leiden; anticorpos antifosfolipídeos; e mutações do gene da protrombina) são comuns em adultos.

C. Hipertensão portal intra-hepática

1. Cirrose — Ver seção anterior.

2. Doença venosa oclusiva (estágio agudo) — Hoje, esta entidade ocorre mais frequentemente em receptores de transplante de medula óssea. Também pode se desenvolver após quimioterapia para leucemia aguda, particularmente com tioguanidina. Causas adicionais incluem a ingestão de alcaloides da pirrolizidina ("chás caseiros") ou outros chás de ervas, além de uma forma familiar da doença ocorrendo em estados de imunodeficiência congênita. A forma aguda da doença geralmente ocorre no primeiro mês após transplante de medula óssea e se anuncia com a tríade de ganho de peso (ascite), hepatomegalia dolorosa e icterícia.

3. Fibrose hepática congênita — Esta é uma causa autossômica recessiva rara de hipertensão portal pré-sinusoidal intra-hepática (ver Quadro 21-9). A biópsia hepática geralmente é diagnóstica, demonstrando complexos de von Meyenburg (agrupamentos anormais de ductos biliares dilatados). Na angiografia, os ramos intra-hepáticos da veia porta podem estar duplicados. A doença renal policística autossômica recessiva frequentemente está associada a este distúrbio.

4. Outras causas raras — Esclerose hepatoportal (hipertensão portal idiopática, fibrose portal não cirrótica), regeneração nodular focal do fígado e fibrose hepática esquistossomótica também são causas raras de hipertensão portal pré-sinusoidal intra-hepática.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Para a hipertensão portal pré-hepática, a esplenomegalia em uma criança sem outras queixas é o sinal físico mais constante. Podem ser notados episódios recorrentes de distensão abdominal resultando de ascite. Os sintomas usuais de apresentação são hematêmese e melena.

A presença de hipertensão portal pré-hepática é sugerida por: (1) episódio de infecção grave no período neonatal ou infância precoce — especialmente onfalite, sepse, gastrenterite, desidratação grave, ou cateterizações prolongadas ou difíceis da veia umbilical; (2) falta de evidência anterior de doença hepática; (3) história de bem-estar antes do início ou reconhecimento de sintomas e (4) fígado de tamanho normal, exames normais com esplenomegalia.

A maioria dos pacientes com hipertensão portal supra-hepática se apresenta com dor abdominal, hepatomegalia dolorosa de início agudo e aumento do tamanho abdominal decorrente de ascite. Icterícia está presente em somente 25% dos pacientes. Vômitos, hematêmese e diarreia são menos comuns. Sinais cutâneos de doença hepática crônica com frequência estão ausentes, uma vez que a obstrução geralmente é aguda. Veias superficiais distendidas na região das costas e do abdome superior, junto com edema circunscrito, podem ser observados quando a obstrução da veia cava inferior afeta o fluxo da veia hepática. Ausência de refluxo hepatojugular (distensão jugular quando se aplica pressão ao fígado) é um sinal clínico útil.

Os sinais e sintomas de hipertensão portal intra-hepática geralmente são os mesmos da cirrose (ver seção anterior sobre cirrose).

B. Achados laboratoriais e de imagem

A maioria das outras causas comuns de esplenomegalia ou hepatesplenomegalia pode ser excluída por meio de exames laboratoriais adequados. Culturas, títulos de EBV, sorologias para hepatite, esfregaço sanguíneo, exames de medula óssea e TFHs podem ser necessários. Na hipertensão portal pré-hepática, os TFHs geralmente são normais. Na síndrome de Budd-Chiari e doença venosa oclusiva observamos, frequentemente, uma hiperbilirrubinemia leve a moderada, com elevações modestas de aminotransferases e PT. Aumentos significativos precoces dos parâmetros fibrinolíticos (especialmente fator inibidor 1 da ativação do plasminogênio) têm sido relatados na doença venosa oclusiva. Hiperesplenismo com leucopenia leve e trombocitopenia frequentemente está presente. Em pacientes sintomáticos, a endoscopia digestiva alta pode revelar varizes esofágicas.

Exame de ultrassom com Doppler do fígado, veia porta, veia esplênica, veia cava inferior e veias hepáticas pode ajudar a definir a anatomia vascular. Na hipertensão portal pré-hepática, podem ser observadas anormalidades da veia porta ou esplênica, ao passo que as veias hepáticas são normais. Na suspeita de hipertensão portal não cirrótica, a angiografia frequentemente é diagnóstica. Arteriografia seletiva da artéria mesentérica superior ou RM são recomendadas antes da cirurgia de *shunt*, para determinar a permeabilidade da veia mesentérica superior.

Para a hipertensão portal supra-hepática, uma cavografia inferior usando cateteres, a partir de cima ou abaixo do local no qual há suspeita da obstrução, pode revelar um defeito intrínseco de enchimento, um tumor infiltrativo ou uma compressão extrínseca da veia cava inferior por uma lesão adjacente. Um lobo hepático caudado de tamanho grande sugere uma síndrome de Budd-Chiari. É preciso tomar cuidado na interpretação de defeitos de pressão da veia cava inferior subdiafragmática se houver ascite significativa.

Pressão da veia hepática ocluída e, simultaneamente, venografia hepática são úteis para demonstrar a obstrução de óstios de veias hepáticas principais e de vasos menores. Na ausência de obstrução, é possível provocar o refluxo através dos sinusoides para a veia porta. Também devem ser determinadas as pressões do coração direito e da porção supradiafragmática da veia cava inferior, para eliminar pericardite constritiva e hipertensão pulmonar do diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

Todas as causas de esplenomegalia devem ser incluídas no diagnóstico diferencial. As mais comuns são infecções, púrpura trombocitopênica imune, discrasias sanguíneas, lipidose, reticuloendoteliose, cirrose hepática e cistos ou hemangiomas esplênicos. Na presença de hematêmese e melena, podem existir outras causas de sangramento gastrintestinal, como úlceras gástricas ou duodenais, tumores, duplicações e doença intestinal inflamatória.

Como a ascite praticamente sempre está presente na hipertensão portal supra-hepática, a cirrose resultante de qualquer causa deve ser excluída. Outras causas supra-hepáticas (cardíacas, pulmonares) de hipertensão portal também devem ser excluídas. Embora a ascite possa ocorrer na hipertensão portal pré-hepática, isso é incomum.

Complicações

A principal manifestação e complicação da hipertensão portal é o sangramento de varizes esofágicas. Exsanguinação fatal é incomum, mas choque hipovolêmico ou anemia resultante podem requerer pronto atendimento. Pode ocorrer hiperesplenismo com leucopenia e trombocitopenia, mas raramente há sintomas. Ruptura do baço aumentado em tamanho e decorrente de traumatismo sempre deve ser tratada. Já foi relatado edema retroperitoneal (sinal de Clatworthy).

Sem tratamento, a obstrução completa e persistente da veia hepática na hipertensão portal supra-hepática leva à insuficiência hepática, ao coma e à morte. Um tipo não portal de cirrose pode se desenvolver na forma crônica da doença venosa oclusiva do fígado, na qual estão afetadas as veias hepáticas de tamanho pequeno e médio. Óbito decorrente de insuficiência renal pode ocorrer em casos raros de fibrose hepática congênita.

Tratamento

O tratamento definitivo de hipertensão portal não cirrótica geralmente inexiste. O tratamento medicamentoso intensivo das complicações da hipertensão portal pré-hepática em geral é bem eficaz. Recentemente, diversos centros relataram resultados excelentes com *shunt* portossistêmico ou com *shunt* meso-Rex (derivação mesentérico-portal esquerda). Quando possível, a técnica preferida é o *shunt* meso-Rex. Doença venosa oclusiva pode ser parcialmente prevenida por meio do uso profilático de UCDA ou defibrotida e eliminação do suposto agente lesivo, se possível, aumentando a chance de recuperação. *Shunts* portossistêmicos intra-hepáticos transjugulares têm sido eficazes na recuperação na doença venosa oclusiva. Para a hipertensão portal suprassistêmica, os esforços devem ser dirigidos para a correção da causa subjacente, se possível. Alívio cirúrgico ou angiográfico da obstrução deve ser tentado caso exista uma obstrução definida dos vasos. Transplante hepático, desde que não contraindicado, deve ser considerado precocemente, caso uma correção direta seja impossível. Na maioria dos casos, o tratamento da hipertensão portal é dirigido para o controle das complicações (Quadro 21-8).

Prognóstico

Na hipertensão portal pré-hepática, o prognóstico depende do local do bloqueio, da eficácia da erradicação de varizes, da disponibilidade de vasos adequados para os procedimentos de derivação e da experiência do cirurgião. Em pacientes tratados por medidas medicamentosas, os episódios de sangramento parecem diminuir com a adolescência.

Em pacientes tratados por meio de medicamentos e tratamento de apoio, o prognóstico pode ser melhor do que naqueles tratados cirurgicamente, em especial quando a cirurgia é realizada em tenra idade, embora não tenha sido feito nenhum tratamento comparativo. Encefalopatia portocava é incomum após cirurgia de *shunt*, a não ser que a ingestão proteica seja excessiva, mas o resultado neurológico pode ser melhor em pacientes que recebem um *shunt* meso-Rex, em comparação com o tratamento medicamentoso isolado.

A taxa de mortalidade da obstrução da veia hepática é muito alta (95%). Na doença venosa oclusiva, o prognóstico é melhor, com recuperação completa possível em 50% das formas agudas e em 5-10% nas formas subagudas.

Cecen E et al: Veno-occlusive disease in a child with rhabdomyosarcoma after conventional chemotherapy: Report of a case and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:615 [PMID: 18092252].

DeLeve LD et al: Vascular disorders of the liver. Hepatology 2009;49: 1729–1764 [PMID: 19399912].

Quadro 21-8 Tratamento das complicações da hipertensão portal

Complicação	Diagnóstico	Tratamento
Sangramento de varizes gastresofágicas	Verificação endoscópica de sangramento varicoso	Esclerose ou ligadura de varizes gastresofágicas. Octreotida, 30 mcg/m^2/ASC/hora por via intravenosa. Sonda de Sengstaken-Blakemore pediátrico. *Shunt* portossistêmico cirúrgico, TIPS, ligadura cirúrgica de varizes, embolização venosa seletiva, OLT. Propranolol pode ser útil na prevenção de sangramento
Ascite	Exame clínico (onda líquida, macicez móvel à percussão), ultrassonografia abdominal	Restrição de sódio (1-2 mEq/kg/dia), espironolactona (3-5 mg/kg/dia), furosemida (1-2 mg/kg/dia), albumina intravenosa (0,5-1 g/kg por dose), paracentese, *shunt* peritônio-venoso (LeVeen), TIPS, *shunt* portossistêmico cirúrgico, OLT[a]
Encefalopatia hepática	Exame neurológico anormal, amônia plasmática elevada	Restrição proteica (0,5-1 g/kg/dia), glicose intravenosa (6-8 mg/kg/min), neomicina (2-4 g/m^2 de ASC em quatro doses), rifaximina (200 mg, três vezes ao dia, em crianças com > 12 anos), lactulose (1 mL/kg por dose [até 30 mL] cada 4-6 h por via oral), plasmaférese, hemodiálise, OLT[a]
Hiperesplenismo	Contagem baixa de leucócitos, plaquetas e/ou hemoglobina Esplenomegalia	Sem intervenção, embolização esplênica parcial, *shunt* portossistêmico cirúrgico, TIPS, OLT. Esplenectomia pode piorar o sangramento de varizes

[a] Em ordem sequencial de tratamento.
ASC, área de superfície corporal; OLT, transplante hepático ortotópico; TIPS, *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular.

Leonis MA, Balistreri WF: Evaluation and management of endstage liver disease in children. Gastroenterology 2008;134:1741 [PMID: 18471551].

Plessier A, Valla DC: Budd-Chiari syndrome. Semin Liver Dis 2008;28:259–269 [PMID: 18814079].

Sarin SK, Kumar A: Noncirrhotic portal hypertension. Clin Liver Dis 2006;10:627 [PMID: 17162232].

DOENÇA DO TRATO BILIAR

1. Colelitíase



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor abdominal episódica no quadrante superior direito.
- Bilirrubinas, fosfatase alcalina e GGT elevadas.
- Cálculos e lama biliar observados no ultrassom abdominal.

Considerações gerais

Cálculos biliares podem se desenvolver na população pediátrica em todas as idades e *in utero*. Cálculos biliares podem ser divididos em cálculos de colesterol (que contêm mais de 50% de colesterol) e cálculos pigmentados (pretos [bile estéril] e marrons [bile infectada]). Cálculos pigmentares predominam na primeira década de vida, e cálculos de colesterol são responsáveis por até 90% dos cálculos na adolescência. Para alguns pacientes, a disfunção da vesícula biliar está associada à formação de lama biliar, que pode evoluir para formação de "bolas de lama" ou tumefação biliar e, então, para formação de cálculos. Em muitos pacientes, o processo é reversível.

Achados clínicos

A. História

A maioria dos cálculos biliares está associada a episódios agudos ou recorrentes de dor moderada a intensa no quadrante superior direito ou à dor epigástrica. A dor pode irradiar para a região subesternal ou para o ombro direito. Em raras ocasiões, o modo de apresentação pode incluir uma história de icterícia, dor nas costas ou desconforto abdominal generalizado, quanto estiver associada a pancreatite, sugerindo impactação no ducto comum ou na ampola hepatopancreática. Náusea ou vômito pode ocorrer durante as crises. Episódios dolorosos frequentemente ocorrem no período pós-prandial, em especial após a ingestão de alimentos gordurosos. Os grupos de risco para cálculos biliares incluem pacientes com doença hemolítica conhecida ou suspeitada; mulheres; adolescentes com gestação anterior; indivíduos obesos; indivíduos que passaram por perda de peso rápida; crianças com trombose de veia porta; certos grupos étnicos ou raciais, particularmente americanos nativos (indígenas Pima) e hispânicos; lactentes e crianças com doença ileal (doença de Crohn) ou ressecção prévia do íleo; pacientes com fibrose cística ou doença de Wilson e lactentes submetidos à superalimentação parenteral prolongada. Outros fatores de risco não tão certos incluem uma história familiar positiva, o uso de pílulas anticoncepcionais e o diabetes melito.

B. Sinais e sintomas

Durante episódios agudos de dor, a sensibilidade dolorosa está presente no quadrante superior direito ou no epigástrio, com interrupção do movimento inspiratório (sinal de Murphy positivo), em geral sem sinais peritoneais. Embora raramente presente, escleras ictéricas são úteis para o diagnóstico. Evidências de doença hemolítica subjacente, em adição à icterícia, podem incluir palidez (anemia), esplenomegalia, taquicardia e sopro cardíaco de débito alto. Em casos não complicados, a febre é incomum.

C. Achados laboratoriais

Exames laboratoriais geralmente são normais, a não ser que os cálculos tenham se alojado no sistema biliar extra-hepático; nesse caso, as bilirrubinas séricas e GGT (ou fosfatase alcalina) podem estar elevadas. Os níveis de amilase e lipase podem estar aumentados quando a obstrução por cálculo ocorre na ampola hepatopancreática.

D. Exames por imagem

Avaliação com ultrassom é a melhor técnica de imagem, mostrando conteúdo intraluminal anormal (cálculos, lama), assim como alterações anatômicas da vesícula biliar ou dilatação do sistema ductal biliar. A presença de uma sombra acústica anecoica diferencia os cálculos de lama intraluminal ou de rolhas de lama. Ceftriaxona pode produzir achados similares. Radiografias simples do abdome mostrarão cálculos com um alto conteúdo de cálcio na região da vesícula biliar em até 15% dos pacientes. A não visualização da vesícula biliar na cintigrafia hepatobiliar sugere colecistite crônica. Em casos selecionados, ERCP, MRCP ou ultrassonografia endoscópica podem ajudar a definir anormalidades sutis dos ductos biliares e a localização de cálculos intraductais.

Diagnóstico diferencial

Outras condições anormais do sistema biliar com apresentação similar estão resumidas no Quadro 21-9. Doença hepática (hepatite, abscesso ou tumor) podem causar sinais ou sintomas similares. Doença péptica, esofagite por refluxo, hérnia hiatal paraesofágica, doença cardíaca e pneumomediastino devem ser considerados quando a dor está localizada no epigástrio ou em região subesternal. Doença renal ou doença pancreática é uma explicação possível quando a dor está localizada no flanco direito ou na região média das costas.

Lesões hepáticas subcapsulares ou supracapsulares (abscesso, tumor ou hematoma), ou infiltrado do lobo inferior direito também podem ser uma causa de dor não traumática do ombro direito.

Quadro 21-9 Doenças do trato biliar em crianças

	Dilatação hidrópica transitória aguda da vesícula biliar[a, b]	Cisto de colédoco[c] (ver Figura 21-1)	Colecistite acalculosa[d]	Doença de Carolie (dilatação intra-hepática idiopática do ducto biliar)	Fibrose hepática congênita[f]	Discinesia biliar[g]
Condições predisponentes ou associadas	Lactentes prematuros com jejum prolongado ou doença sistêmica. Hepatite. Anormalidades do ducto cístico. Doença de Kawasaki. Sepse bacteriana, EBV.	Lesão congênita. Sexo feminino. Raramente com doença de Caroli ou fibrose hepática congênita.	Doença sistêmica, sepse (*Streptococcus, Salmonella, Klebsiella,* etc.), infecção por HIV. Estase da vesícula biliar, obstrução do ducto cístico (cálculos, nódulos, tumor).	Lesão congênita. Também encontrada na fibrose hepática congênita ou no cisto de colédoco. Sexo feminino. Doença policística renal autossômica recessiva.	Familiar (autossômica recessiva) 25% com doença renal policística autossômica recessiva. Cisto de colédoco. Doença de Caroli. Síndrome de Meckel-Gruber, Ivemark ou Jeune.	Adolescentes.
Sintomas	Ausentes em lactentes prematuros. Vômito, dor abdominal em crianças maiores.	Dor abdominal, vômito, icterícia.	Dor abdominal grave aguda, vômito, febre.	Dor abdominal recorrente, vômito. Febre, icterícia quando ocorre colangite.	Hematêmese. Melena decorrente de sangramento de varizes esofágicas.	Dor intermitente no QSD.
Sinais	Massa abdominal no QSD. Em alguns, dor local.	Icterícia, fezes acólicas, urina escura no período neonatal. Massa abdominal no QSD ou dor local em crianças maiores.	Dor à palpação no abdome médio e superior direito. Ocasionalmente, massa palpável no QSD.	Icterícia, hepatomegalia.	Hepatoesplenomegalia.	Exame geralmente normal.
Anormalidades laboratoriais	A maioria é normal. Leucocitose durante sepse (leucócitos podem estar diminuídos em lactentes prematuros). TFHs anormais na hepatite.	Hiperbilirrubinemia conjugada, GGT elevada, AST levemente elevada. Aumento da amilase pancreática no soro é comum.	Leucocitose, TFHs normais ou levemente anormais.	TFHs anormais. Leucocitose com colangite. Anormalidades da urina quando associada a fibrose hepática congênita.	Redução do número de leucócitos e plaquetas (hiperesplenismo), leve elevação de AST, GGT. Incapacidade de secreção de urina concentrada.	Geralmente normais.
Exames diagnósticos mais úteis	US de vesícula biliar.	US de vesícula biliar, cintigrafia hepatobiliar, MRCP ou ERCP.	Cintigrafia para confirmar o não funcionamento da vesícula biliar. US ou TC abdominal para excluir outra doença próxima.	Colangiografia trans-hepática, MRCP, ERCP, cintigrafia, US, urografia excretora.	Biópsia hepática. US hepática e renal. Endoscopia alta.	US normal, cintigrafia hepatobiliar estimulada por CCK demonstrando redução da fração de ejeção.
Tratamento	Tratamento de condição associada. Cistotomia com agulha ou tubo raramente necessária. Colecistectomia raramente indicada	Ressecção cirúrgica e coledocojejunostomia.	Cobertura antibiótica de amplo espectro e, depois, colecistectomia.	Antibióticos e drenagem cirúrgica ou endoscópica para colangite. Para alguns, transplante hepático. Lobectomia para doença localizada.	Tratamento da hipertensão portal. Transplante hepático e renal para alguns.	Colecistectomia em casos bem selecionados. Esfincterotomia biliar em alguns casos.

(continua)

Quadro 21-9 Doenças do trato biliar em crianças (*continuação*)

	Dilatação hidrópica transitória aguda da vesícula biliar[a, b]	Cisto de colédoco[c] (ver Figura 21-1)	Colecistite acalculosa[d]	Doença de Carolie (dilatação intra-hepática idiopática do ducto biliar)	Fibrose hepática congênita[f]	Discinesia biliar[g]
Complicações	Perfuração com peritonite biliar é rara.	Cirrose biliar progressiva. Aumento da incidência de colangiocarcinoma. Em alguns, colangite.	Perfuração e peritonite biliar, sepse, abscesso ou formação de fístula. Pancreatite.	Sepse com episódios de colangite, cirrose biliar, hipertensão portal. Cálculos intraductais. Colangiocarcinoma.	Sangramentos de varizes. Ruptura esplênica, trombocitopenia grave. Insuficiência renal. progressiva.	Dor continuada após cirurgia.
Prognóstico	Excelente com resolução da condição subjacente. Se o distúrbio nao se resolver, considerar obstrução do ducto cístico.	Depende de tipo anatômico do cisto, condição associada e sucesso cirúrgico. Em alguns, pode ser necessário transplante hepático.	Bom para casos com diagnóstico e tratamento precoce.	Pobre, com deterioração gradual da função hepática. São prováveis múltiplos procedimentos de drenagem cirúrgica. Transplante hepático pode melhorar o prognóstico a longo prazo.	Bom na ausência de envolvimento renal grave e com controle da hipertensão portal. Risco levemente aumentado para o desenvolvimento de colangiocarcinoma.	Resultado bom a curto prazo em pacientes bem selecionados.

[a]Crankson S et al: Acute hydrops of the gallbladder in childhood. Eur J Pediatr 1992;151:318 [PMID: 9788647].
[b]Zulian F et al: Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. J Pediatr 2003;142:731 [PMID: 12838207].
[c]Edil BH et al: Choledochal cyst disease in children and adults: A 30-year single-institution experience. J Am Coll Surg 2008;206:1000 [PMID: 18471743].
[d]Imamoglu M et al: Acute acalculous cholecystitis in children: Diagnosis and treatment. J Pediatr Surg 2002;37:36 [PMID: 11781983].
[e]Yonem O, Bayraktar Y: Clinical characteristics of Caroli's syndrome. World J Gastroenterol 2007;13:1934 [PMID: 17461493].
[f]Veigel MC et al: Fibropolycystic liver disease in children. Pediatr Radiol 2009;39:317–327; quiz 420 [PMID: 19083218].
[g]Hofeldt M et al: Laparoscopic cholecystectomy for treatment of biliary dyskinesia is safe and effective in the pediatric population. Am Surg 2008;74:1069 [PMID: 19062663].
AST, aspartato aminotransferase; CCK, colecistoquinina; TC, tomografia computadorizada; EBV, vírus Epstein-Barr; ERCP, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; GGT, γ-glutamil transpeptidase; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TFH, teste de função hepática; MRCP, colangiopancreatografia por ressonância magnética; QSD, quadrante superior direito; US, ultrassonografia.

Complicações

As complicações mais importantes estão relacionadas à impactação dos cálculos no ducto cístico ou no comum, podendo levar à formação de estenoses ou perfuração. Distensão aguda e perfuração subsequente da vesícula biliar podem ocorrer quando os cálculos biliares causam obstrução do ducto cístico. Cálculos impactados ao nível da ampola hepatopancreática frequentemente causam pancreatite.

Tratamento

A colelitíase sintomática é tratada por meio de colecistectomia laparoscópica ou colecistectomia aberta em pacientes selecionados. Colangiografia intraoperatória através do ducto cístico é recomendada, para que o médico possa se assegurar de que o sistema biliar não apresenta cálculos retidos. Cálculos nos ductos biliares extra-hepáticos devem ser removidos durante a ERCP.

Cálculos que se desenvolvem em lactentes prematuros sob nutrição parenteral podem ser seguidos com uso de ultrassom. A maioria dos lactentes é assintomática, e os cálculos se resolvem em 3-36 meses. Dissolução de cálculos biliares com uso de colelitolíticos (UCDA) ou medidas mecânicas (litotripsia) não demonstrou ser eficaz em crianças. Cálculos biliares assintomáticos em geral não requerem tratamento, uma vez que menos de 20% por fim causarão problemas.

Prognóstico

O prognóstico é excelente em casos não complicados submetidos à colecistectomia padrão.

Bruch SW et al: The management of nonpigmented gallstones inchildren. J Pediatr Surg 2000;35:729 [PMID: 10813336].

Lobe TE: Cholelithiasis and cholecystitis in children. Semin Pediatr Surg 2000;9:170 [PMID: 11112834].

St Peter SD et al: Laparoscopic cholecystectomy in the pediatric population. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008;18:127 [PMID: 18266591].

2. Colangite esclerosante primária

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Prurido e icterícia.
- GGT elevada.
- Associada à doença intestinal inflamatória.
- ERCP ou MRCP anormais.

Considerações gerais

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática progressiva de causa desconhecida, caracterizada por inflamação crônica e fibrose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos (ou de ambos), com resultante obliteração dos ductos biliares periféricos, evidência colangiográfica de estenoses e dilatação da árvore biliar ou parte dela. CEP é mais comum em homens com doença intestinal inflamatória, particularmente colite ulcerativa. Também pode ser observada na histiocitose X, na síndrome seca, nas síndromes de imunodeficiência congênita ou adquirida e na fibrose cística.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A CEP frequentemente tem um início insidioso. Sintomas clínicos podem incluir dor abdominal, fadiga, prurido e icterícia. Acolia fecal e esteatorreia podem ocorrer. Achados físicos incluem hepatomegalia, esplenomegalia e icterícia.

B. Achados laboratoriais

O achado mais precoce pode ser elevação assintomática de GGT. Anormalidades laboratoriais subsequentes incluem níveis elevados de fosfatase alcalina e ácidos biliares. Mais tarde, pode haver icterícia colestática e níveis elevados de AST e ALT. Pacientes com doença intestinal inflamatória com frequência apresentam teste positivo para anticorpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilo. Outros marcadores de doença hepática autoimune (ANA ou ASMA) são encontrados com frequência, mas não são específicos para CEP. Colangite esclerosante decorrente de criptosporidíase é comum nas síndromes de imunodeficiência.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia pode mostrar dilatação de ductos biliares intra-hepáticos, situados atrás de estenoses. Atualmente, MRCP é o estudo diagnóstico de escolha, demonstrando irregularidades da árvore biliar. ERCP pode ser mais sensível para o diagnóstico de irregularidades da árvore biliar intra-hepática.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui hepatite infecciosa, colangite secundária, AIH, doença hepática metabólica, fibrose cística, cisto de colédoco ou outras anormalidades da árvore biliar, incluindo doença de Caroli, cisto de colédoco e fibrose hepática congênita (ver Quadro 21-9).

Complicações

As complicações incluem colangite bacteriana secundária, pancreatite, fibrose biliar e cirrose. Progressão para insuficiência hepática é comum, e o risco de colangiocarcinoma é mais alto na CEP.

Tratamento

Não existe tratamento completamente eficaz à disposição. Pacientes com doença precoce podem se beneficiar de UCDA

em alta dosagem (25-30 mg/kg/dia). Pacientes com marcadores autoimunes podem se beneficiar de tratamento com corticosteroides e azatioprina. O tratamento com antibióticos da colangite e dilatação com implante de *stent* nas estenoses ductais biliares dominantes pode reduzir os sintomas. Transplante hepático é eficaz para pacientes com complicações em estágio final.

Prognóstico

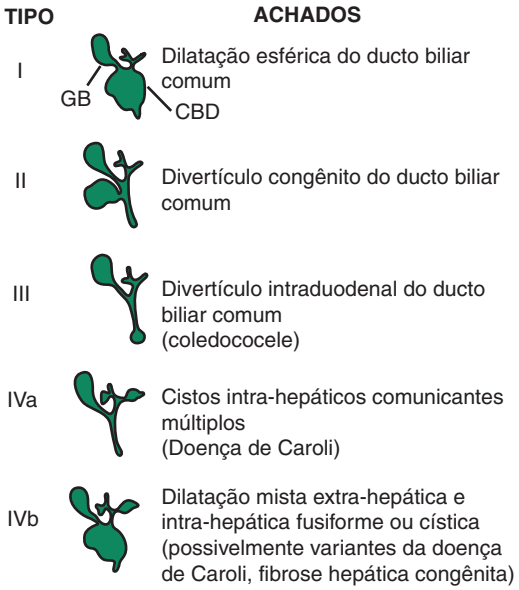
A maioria dos pacientes por fim necessitará de transplante hepático; CEP é a quinta indicação para transplante hepático nos EUA. O tempo médio decorrido entre o momento do diagnóstico e a doença hepática em estágio final é de 12-15 anos.

Alvarez F: Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis 2006;10:89 [PMID: 16376796].

Miloh T et al: A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:239 [PMID: 19121649].

3. Outros distúrbios do trato biliar

Para uma representação esquemática dos diversos tipos de cistos de colédoco, ver Figura 21-1. Para informação resumida sobre hidropsia aguda, cisto de colédoco, colecistite acalculosa, doença de Caroli, discinesia biliar e fibrose hepática congênita, ver Quadro 21-9.



▲ **Figura 21-1** Classificação da dilatação cística dos ductos biliares. Tipos I, II e III são cistos extra-hepáticos do colédoco. Tipo IVa é somente intra-hepático, e o tipo IVb é intra e extra-hepático.

ABSCESSO HEPÁTICO PIOGÊNICO E AMEBIANO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre e fígado de tamanho aumentado e doloroso.
- Ultrassom de fígado demonstrando abscesso.
- Anticorpo antiameba positivo no soro ou cultura bacteriana positiva do líquido do abscesso.

Considerações gerais

Abscessos hepáticos piogênicos são frequentemente causados por bactérias intestinais disseminadas através da veia porta a partir de víscera infectada e, às vezes, a partir de colangite ascendente ou colecistite gangrenosa. A lesão resultante tende a ser solitária e localizada no lobo hepático direito. Disseminação bacteriana também pode ocorrer a partir de queimaduras infectadas, de piodermite e de osteomielite. Causas incomuns incluem onfalite, endocardite infecciosa subaguda, pielonefrite, doença de Crohn e abscesso periférico. Em pacientes imunocomprometidos, *S. aureus*, microrganismos gram-negativos e fungos podem se instalar no fígado a partir do sistema arterial. Abscessos hepáticos piogênicos múltiplos estão associados à sepse grave. Crianças recebendo tratamento com agentes anti-inflamatórios e imunossupressores, assim como crianças com defeitos na formação dos leucócitos (doença granulomatosa crônica), estão propensas a abscessos hepáticos piogênicos, especialmente aqueles causados pelo *S. aureus.*

Uma invasão por *Entamoeba histolytica* ocorre a partir do intestino grosso, embora nem sempre se obtenha uma história de diarreia (quadro semelhante à colite).

Achados clínicos

A. História

Em qualquer abscesso hepático são frequentes queixas inespecíficas de febre, calafrios, mal-estar e dor abdominal. Abscesso hepático amebiano é raro em crianças. Um risco aumentado está associado a viagens para áreas de infecção endêmica (México, Sudeste Asiático) em um período de 5 meses antes da apresentação.

B. Sinais e sintomas

A perda de peso é muito comum, especialmente com diagnóstico retardado. Alguns pacientes apresentam calafrios intensos e icterícia. A queixa dominante é uma dor surda constante sobre um fígado aumentado em tamanho e doloroso à palpação. Um hemidiafragma elevado, com movimentos respiratórios reduzidos ou ausentes, pode ser demonstrado ao exame físico e confirmado por meio de fluoroscopia.

Febre e dor abdominal são os dois sintomas mais comuns de abscesso hepático amebiano. Dor à palpação abdominal e

hepatomegalia estão presentes em mais de 50%. Um pródromo ocasional pode incluir tosse, dispneia e dor no ombro quando ocorre ruptura do abscesso para hemitórax direito.

C. Achados laboratoriais

Exames laboratoriais mostram leucocitose e, às vezes, anemia. TFHs podem ser normais ou revelar leve elevação das transaminases e fosfatase alcalina. Hemoculturas podem ser positivas. Logo no início da evolução, os TFHs podem sugerir hepatite leve. A distinção entre abscessos piogênicos e amebianos é mais facilmente feita por meio de exame de hemaglutinação indireta para anticorpo específico (que é positivo em mais de 95% dos pacientes com doença hepática amebiana) e por meio da pronta resposta clínica ao tratamento posterior com antiamebianos (metronidazol). O exame do material do abscesso, obtido pela aspiração com agulha com auxílio de ultrassom, frequentemente é diagnóstico.

D. Exames de imagem

O exame hepático por meio da ultrassonografia é o método diagnóstico mais útil para avaliação de abscessos piogênicos e amebianos, detectando lesões de até 1-2 cm. RM, TC ou cintigrafia com gálio ou tecnécio podem ser úteis na diferenciação de tumor ou cisto hidático. Consolidação do lobo inferior direito é comum (10-30%) nos abscessos amebianos.

Diagnóstico diferencial

Hepatite, hepatoma, cisto hidático, doença da vesícula biliar ou infecções do trato biliar podem mimetizar abscesso hepático. Abscessos subfrênicos, empiema e pneumonia podem apresentar um quadro similar. Doença intestinal inflamatória ou do sistema biliar pode ser complicada por abscessos hepáticos.

Complicações

Pode ocorrer ruptura espontânea do abscesso com disseminação da infecção para o espaço subfrênico, tórax, cavidade peritoneal e, às vezes, pericárdio. Em casos graves, pode ocorrer o desenvolvimento de fístula broncopleural com intensa produção de escarro e hemoptise. Simultaneamente, o abscesso hepático amebiano pode ser infectado secundariamente por bactérias (em 10-20% dos pacientes). Há relatos de disseminação metastática hematogênica para os pulmões e cérebro.

Tratamento

Aspiração por agulha guiada por ultrassom ou TC para cultura aeróbia e anaeróbia, e colocação simultânea de um cateter para drenagem, combinada com tratamento antibiótico apropriado, é o tratamento de escolha para abscessos hepáticos piogênicos solitários. Abscessos hepáticos múltiplos também podem ser tratados com sucesso por meio desse método. Intervenção cirúrgica pode estar indicada se houver ruptura para fora da cápsula hepática ou quando houver suspeita de fístula êntero-hepática.

Em casos não complicados, o abscesso amebiano deve ser prontamente tratado com metronidazol, 35-50 mg/kg/dia por via oral, divididos em três doses durante 10 dias. Metronidazol intravenoso pode ser usado para pacientes que não podem tomar medicação oral. Quando não se instala uma melhora após 72 h de tratamento, pode existir uma infecção bacteriana adicional ou erro diagnóstico. Nesse momento, está indicada a aspiração com agulha ou drenagem cirúrgica. Assim que a alimentação oral for tolerada, deve-se iniciar um tratamento com amebicida luminal, como o iodoquinol. A resolução do abscesso cavitário ocorre em 3-6 meses.

Prognóstico

Um abscesso hepático piogênico não diagnosticado e não tratado é universalmente fatal. Com drenagem e antibióticos, a taxa de cura situa-se em torno de 90%. A maioria dos abscessos bacterianos é curada com tratamento conservador medicamentoso; a taxa de mortalidade é inferior a 3%. Quando ocorrem complicações extra-hepáticas (empiema, fístula broncopleural ou complicações pericárdicas), a taxa de mortalidade pode chegar a 10-15%.

Kurland JE, Brann OS: Pyogenic and amebic liver abscesses. Curr Gastroenterol Rep 2004;6:273 [PMID: 15245694].

Rajak CL et al: Percutaneous drainage of liver abscesses: Needle aspiration versus catheter drainage. AJR Am J Roentgenol 1998;170:1035 [PMID: 9530055].

Sharma MP, Kumar A: Liver abscess in children. Indian J Pediatr 2006;73:813 [PMID: 17006041].

TUMORES HEPÁTICOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Aumento do tamanho abdominal e dor, perda de peso, anemia.
- Hepatomegalia com ou sem massa definível.
- Lesão tipo massa nos exames de imagem.
- Laparotomia e biópsia tissular.

Considerações gerais

Neoplasias epiteliais primárias do fígado representam 0,2-5,6% de todas as condições malignas na infância. Depois do tumor de Wilms e do neuroblastoma, o hepatoma é o terceiro câncer intra-abdominal mais comum. A incidência é maior no sudoeste da Ásia, onde a cirrose hepática é mais comum. Existem dois tipos morfológicos básicos com certas diferenças clínicas e prognósticas. O hepatoblastoma predomina em lactentes do sexo masculino, sendo responsável por 79% dos cânceres hepáticos em crianças, e a maioria dos casos aparece antes dos 5 anos de idade. Existe risco aumentado de hepatoblastoma na síndrome

de Beckwith-Wiedemann, hemi-hipertrofia, polipose adenomatosa familiar do cólon e em lactentes prematuros ou com baixo peso de nascimento. A maioria das lesões é encontrada no lobo direito do fígado. A diferenciação patológica do carcinoma hepatocelular, outro tumor hepático importante, pode ser difícil. Carcinoma hepatocelular ocorre mais frequentemente após os 3 anos de idade, tem um prognóstico pior que o hepatoblastoma e causa mais desconforto abdominal.

Pacientes com infecção crônica por HBV ou HCV, cirrose, doença de depósito de glicogênio tipo I, tirosinemia ou deficiência de α_1-antitripsia têm um risco aumentado para carcinoma hepatocelular. O desenvolvimento tardio de carcinoma hepatocelular em pacientes recebendo androgênios para o tratamento da síndrome de Fanconi e da anemia aplásica deve ser lembrado. O uso de esteroides anabólicos por adolescentes preocupados com o corpo tem o risco de neoplasia hepática.

Um aspecto interessante de neoplasias epiteliais primárias do fígado é a incidência aumentada de anomalias associadas e de anormalidades endócrinas. A virilização foi citada como uma consequência da atividade de gonadotrofina no tumor. Feminização com ginecomastia bilateral pode ocorrer em associação a altos níveis de estradiol no sangue, a última sendo uma consequência de um aumento da aromatização de androgênios circulantes pelo fígado. Hiperplasia de células de Leydig sem espermatogênese é encontrada na biópsia testicular. Hemiatrofia, ausência congênita de rim, macroglossia e divertículo de Meckel foram encontrados em associação a carcinoma hepatocelular.

Achados clínicos

A. História

Um aumento perceptível da circunferência abdominal com ou sem dor é a característica mais constante da história. Os pais podem notar um abaulamento no abdome superior ou relatar a presença de uma massa de consistência dura. Sintomas constitucionais (p. ex., anorexia, fadiga, febre e calafrios) podem estar presentes. Garotos adolescentes podem apresentar queixas de ginecomastia.

B. Sinais e sintomas

Perda de peso, palidez e dor abdominal associada a um abdome de tamanho aumentado são comuns. O exame físico revela hepatomegalia com ou sem massa tumoral definida, geralmente à direita da linha média. Sinais de doença hepática crônica em geral estão ausentes quando não existe cirrose. No entanto, pode ser notada uma virilização ou feminização de crianças em idade pré-puberal.

C. Achados laboratoriais

TFHs normais são a regra. Anemia ocorre com frequência, especialmente em casos de hepatoblastoma. Há relatos de excreção urinária de cistationina. Os níveis de α-fetoproteína frequentemente estão aumentados, em especial no hepatoblastoma. Algumas vezes, os níveis de estradiol estão aumentados. É mais fácil obter material para diagnóstico tecidual durante a laparotomia, embora seja possível usar biópsia hepática com agulha dirigida por ultrassom ou TC.

D. Exames de imagem

Ultrassonografia, TC e RM são úteis para o diagnóstico, o estadiamento e o acompanhamento da resposta tumoral ao tratamento. Uma cintigrafia óssea e uma TC do tórax geralmente fazem parte da avaliação pré-operatória para pesquisar doença metastática.

Diagnóstico diferencial

Na ausência de uma massa palpável, o diagnóstico diferencial é hepatomegalia com ou sem anemia ou icterícia. Condições hematológicas e nutricionais devem ser excluídas, assim como infecção por HBV e HCV, deficiência de α_1-antitripsina, doenças de depósito de lipídeos, doença de depósito de glicogênio, tirosinemia, fibrose hepática congênita, cistos, adenoma, hiperplasia nodular focal, pseudotumor inflamatório e hemangiomas. Na presença de febre, um abscesso hepático (piogênico ou amebiano) deve ser considerado. Doença venosa oclusiva e trombose de veia hepática são possibilidades raras. Tumores no lobo esquerdo podem ser erroneamente interpretados como sendo pseudocistos pancreáticos.

Complicações

Crescimento tumoral progressivo, desconforto abdominal, ascite, dificuldade respiratória e metástases disseminadas (especialmente para pulmões e linfonodos abdominais) são a regra. Ruptura do fígado neoplásico e hemorragia intraperitoneal já foram relatadas. Anemia progressiva e emaciação predispõem o paciente a um óbito precoce por sepse.

Tratamento

Uma abordagem cirúrgica agressiva, com ressecção completa da lesão, oferece a única chance de cura. Aparentemente, cada metástase pulmonar isolada também deve ser ressecada por meio de cirurgia. Rádio e quimioterapia foram desapontadoras no tratamento de neoplasias hepáticas primárias, embora possam ser usadas para a citorredução inicial dos tumores que, no momento da cirurgia primária, foram considerados não ressecáveis (ver Capítulo 29 para discussão adicional). Em alguns casos, a celiotomia de revisão permitiu a ressecção do tumor, resultando em uma taxa de mortalidade reduzida. Transplante hepático pode ser uma opção no hepatoblastoma, com uma sobrevida de 10 anos de 85% em pacientes com doença não ressecável, limitada ao fígado. Para carcinoma hepatocelular, a taxa de sobrevida é ruim, decorrente do estágio avançado no momento do diagnóstico. A taxa de sobrevida pode ser melhor para aqueles pacientes nos quais o tumor é incidental em relação a outro distúrbio (tirosinemia, atresia biliar, cirrose). Nas áreas HBV-endêmicas, a vacinação para HBV reduziu a incidência de carcinoma hepatocelular.

Prognóstico

Se o tumor for completamente removido, a taxa de sobrevida é de 90% para hepatoblastoma e 33% para carcinoma hepatocelular.

Na presença de metástases, a sobrevida é reduzida a 40% para hepatoblastoma.

Chien YC et al: Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: Effectiveness in the 20 years after it was launched. Epidemiol Rev 2006;28:126 [PMID: 16782778].

Finegold MJ et al: Liver tumors: pediatric population. Liver Transpl 2008;14:1545 [PMID: 18975283].

Meyers RL: Tumors of the liver in children. Surg Oncol 2007;16:195 [PMID: 17714939].

von Schweinitz D: Management of liver tumors in childhood. Semin Pediatr Surg 2006;15:17 [PMID: 16458842]

TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático ortotópico está indicado em crianças com doença hepática em estágio final, insuficiência hepática fulminante aguda ou complicações decorrentes de distúrbios hepáticos metabólicos. Muitas opções para imunossupressão (p. ex., ciclosporina, anticorpos monoclonais contra células T e receptor interleucina-2 [IL-2], mofetil micofenolato e sirolimo), individualização da imunossupressão, melhor seleção de candidatos, técnicas cirúrgicas melhoradas, monitoração antecipatória de complicações (p. ex., infecções por CMV e EBV, hipertensão, disfunção renal e dislipidemias), assim como experiência no atendimento pós-operatório contribuíram para melhorar os resultados. As principais indicações para o transplante na infância são apresentadas no Quadro 21-10.

Crianças candidatas potenciais para transplantes hepáticos devem ser encaminhadas precocemente para avaliação, pois o fator limitante para o sucesso é a pequena lista de doadores. Além dos órgãos de cadáveres (de tamanho total), crianças também podem receber segmentos reduzidos ou partes de fígados de cadáveres, além de doação de familiares vivos, o que tem aumentado a lista doadora. Dez por cento dos receptores necessitam de retransplante. Em geral, 80-90% das crianças sobrevivem 2-5 anos após o transplante, e a taxa de sobrevida a longo prazo parece ser comparável. Tratamento imunossupressor por toda vida, usando combinações de tacrolimo, ciclosporina, prednisona, azatioprina, mofetil micofenolato ou sirolimo, com seus riscos associados, geralmente é necessário para evitar rejeição. Diversos estudos examinaram a suspensão da imunossupressão, que ocasionalmente pode ser feita com sucesso; no entanto, os critérios referentes a quais pacientes são capazes de sobreviver sem imunossupressão ainda não foram determinados. Deve ser escolhida a quantidade mínima de imunossupressão capaz de evitar rejeição alográfica. A qualidade geral de vida para crianças com um fígado transplantado parece ser excelente. Existe um risco aumentado (de até 25%) de disfunção renal. O risco de doença linfoproliferativa induzida por EBV durante toda a vida é de aproximadamente 5%, sendo relacionado à idade e ao *status* de exposição ao EBV na época do transplante, além de à intensidade da imunossupressão. Vários protocolos estão sendo testados para prevenção e tratamento da doença linfoproliferativa.

Quadro 21-10 Indicações para o transplante hepático em pediatria

Indicação	Porcentagem de transplantes pediátricos
Atresia biliar (Kasai realizado sem sucesso ou cirrose descompensada)	39,6
Metabólica (deficiência de α_1-antitripsina, defeitos das enzimas do ciclo da ureia, doença de Wilson, tirosinemia)	14,6
Distúrbios não biliares colestáticos da atresia (síndrome de Alagille, CIFP)	13,6
Insuficiência hepática aguda	13,2
Cirrose (hepatite autoimune, hepatite B e C)	8,0
Processos hepáticos malignos (hepatoblastoma não ressecável, HCC, outros)	5,8
Outros	5,2

CIFP, colestase intra-hepática familiar progressiva.

Bucuvalas JC, Alonso EM: Long-term outcomes after liver transplantation in children. Curr Opin Organ Transplant 2008;13:247 [PMID: 18685311].

Campbell KM et al: High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation. J Pediatr 2006;148:475 [PMID: 16647407].

Muiesan P et al: Liver transplantation in children. J Hepatol 2007;46:340 [PMID: 17161491].

Utterson EC et al; The Split Research Group: Biliary atresia: Clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. J Pediatr 2005;147:180 [PMID: 16126046].

DISTÚRBIOS PANCREÁTICOS

PANCREATITE AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor abdominal epigástrica, irradiando para as costas.
- Náusea e vômito.
- Elevação da amilase e da lipase no soro.
- Evidência de inflamação pancreática à TC ou ao ultrassom.

Considerações gerais

A taxa de hospitalização decorrente de pancreatite aguda em crianças é de 0,02-0,09/1.000 na população dos EUA. A maioria dos casos de pancreatite aguda resulta de fármacos, infecções virais, doenças sistêmicas, traumatismo abdominal ou obstrução do fluxo pancreático. Mais de 20% dos casos são idiopáticos. Causas de obstrução pancreática incluem cálculos, cistos de

colédoco, tumores duodenais, pâncreas *divisum* e ascaridíase. Pancreatite aguda foi observada após tratamento com sulfassalazina, tiazidas, ácido valproico, azatioprina, mercaptopurina, asparaginas, fármacos antirretrovirais (especialmente didanosina), corticoides em alta dosagem e outros fármacos. Ela também pode ocorrer em fibrose cística, lúpus eritematoso sistêmico, deficiência de α_1-antitripsina, diabetes melito, doença de Crohn, doença de depósito de glicogênio tipo I, hiperlipidemia tipos I e V, hiperparatireoidismo, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Reye, acidopatias orgânicas, doença de Kawasaki ou insuficiência renal crônica; durante realimentação rápida nos casos de má nutrição; após cirurgia de fusão espinal; e em famílias. Pancreatite induzida por álcool deve ser considerada no paciente adolescente.

Achados clínicos

A. História

O quadro clínico de apresentação é constituído por dor abdominal alta e médio-abdominal persistente (horas a dias), de início agudo, que ocasionalmente se irradia para as costas, com frequência associada a vômitos.

B. Sinais e sintomas

O abdome se apresenta doloroso à palpação, mas sem rigidez, com diminuição do borborigmo intestinal, sugerindo irritação peritoneal. Em lactentes e crianças jovens, a distensão abdominal é comum. Icterícia não é comum. Pode haver ascite e, em alguns pacientes, existir um derrame pleural à esquerda. Equimoses periumbilicais e no flanco indicam pancreatite hemorrágica.

C. Achados laboratoriais

O achado laboratorial chave é um aumento da amilase ou lipase no soro (três vezes acima do normal). A elevação da lipase sérica persiste por mais tempo que a da amilase. Lactentes com menos de 6 meses de idade podem não apresentar aumento da amilase ou da lipase. Nesse caso, um tripsinogênio imunorreativo elevado pode ser mais sensível. A lipase pancreática pode ajudar a diferenciar causas não pancreáticas (p. ex., salivares, intestinais ou tubo-ovarianas) de elevação da amilase no soro. Leucocitose, hiperglicemia (glicose sorológica > 300 mg/dL), hipocalcemia, queda do hematócrito, aumento da ureia, hipoxemia e acidose podem ocorrer em casos graves, implicando um mau prognóstico.

D. Exames de imagem

Radiografias simples do abdome planas podem mostrar um íleo localizado (alça sentinela). A ultrassonografia é primariamente usada para avaliar doença do trato biliar, levando à pancreatite, mas pode demonstrar uma baixa ecodensidade do pâncreas em comparação com o lobo hepático esquerdo. Frequentemente, o pâncreas é difícil de demonstrar por meio do ultrassom, em decorrência do gás sobrejacente. Exames tomográficos representam o pâncreas com maior consistência, sendo melhores para detectar fleimão pancreático, pseudocisto, necrose ou formação de abscesso. ERCP ou MRCP pode ser útil para confirmar a permeabilidade do ducto pancreático principal em casos de traumatismo abdominal; na pancreatite aguda recorrente; ou para revelar cálculos pancreáticos, estenoses ductais e pâncreas *divisum*.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de dor abdominal alta aguda incluem gastrite, doença péptica ulcerosa, úlcera duodenal, hepatite, abscesso hepático, colelitíase, colecistite, coledocolitíase, gastrenterite aguda ou apendicite atípica, pneumonia, vólvulo, intussuscepção e traumatismo não acidental.

Complicações

As complicações precoces incluem choque, distúrbios hidreletrolíticos, íleo, síndrome da distrição respiratória aguda e hipocalcemia. Pode ocorrer hipervolemia decorrente de insuficiência renal relacionada à necrose tubular renal. Os sistemas gastrintestinal, neurológico, musculoesquelético, hepatobiliar, dermatológico e hematológico também podem estar envolvidos. Uma evolução mais agressiva pode ser prevista com disfunção renal, necessidades significativas de líquido e disfunção de múltiplos sistemas orgânicos. Cinco a 20% dos pacientes podem desenvolver um pseudocisto após 1-4 semanas, que pode ser assintomático ou apresentar recorrência da dor abdominal e aumento da amilase no soro. Até 60-70% dos pseudocistos se resolvem espontaneamente. Podem ocorrer infecção, hemorragia, ruptura ou formação de fístula. A formação de flegimão é rara em crianças, mas, quando presente, pode se estender a partir da glândula para o peritônio ou para o saco inferior. A maioria regride, mas alguns necessitam de drenagem. Nessa massa inflamatória, pode se instalar uma infecção. A formação de abscesso pancreático, uma intercorrência rara (3-5%), se desenvolve 2-3 semanas após a lesão inicial. Febre, leucocitose e dor sugerem essa complicação; o diagnóstico é feito por meio de ultrassom ou TC. Pancreatite crônica, insuficiência pancreática exócrina ou endócrina e litíase pancreática são sequelas raras de pancreatite aguda.

Tratamento

O tratamento medicamentoso inclui atenção cuidadosa para líquidos, eletrólitos e *status* respiratório. A descompressão gástrica pode ser útil caso existam vômitos significativos. A dor pode ser controlada com opioides. Supressão ácida pode ser útil. A nutrição é administrada por via parenteral ou enteral (jejunal). Cobertura antibiótica de amplo espectro é útil somente na pancreatite necrosante. Fármacos que causam pancreatite aguda devem ser suspensos. O tratamento cirúrgico é reservado para rupturas traumáticas da glândula, cálculo intraductal ou outras lesões anatômicas obstrutivas, além de pseudocistos infectados ou abscessos. Descompressão endoscópica precoce do sistema biliar reduz a morbidade associada à pancreatite causada por obstrução do colédoco.

Prognóstico

No grupo etário pediátrico, o prognóstico é surpreendentemente bom com tratamento conservador.

Fagernholz PJ et al: Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. Ann Epidemiol 2007;17:491 [PMID: 17448682].
Lowe ME, Greer JB: Pancreatitis in children and adolescents. Curr Gastroenterol Rep 2008;10:128 [PMID: 18342688].
Nydegger A et al: Childhood pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:499 [PMID: 16638090].

PANCREATITE CRÔNICA

A pancreatite crônica é diferenciada da pancreatite aguda pelo fato de o pâncreas permanecer estrutural e funcionalmente anormal após uma crise.

As causas são múltiplas e podem ser divididas em tóxico-metabólicas (p. ex., álcool, insuficiência renal crônica, hipercalcemia), idiopáticas, genéticas, autoimunes, pancreatite recorrente e aguda grave e pancreatite obstrutiva (p. ex., pâncreas *divisum*, cisto de colédoco).

Achados clínicos

A. História

O diagnóstico frequentemente é retardado pelos sintomas inespecíficos e pela ausência de anormalidades laboratoriais persistentes. Geralmente existe uma história prolongada de dor abdominal alta recorrente, de gravidade variável. Irradiação para as costas é uma queixa comum.

B. Sinais e sintomas

Febre e diarreia são raras. Diarreia, decorrente de esteatorreia, e sintomas de diabetes podem se desenvolver posteriormente na evolução. Má nutrição, decorrente de insuficiência pancreática exócrina adquirida, também pode ocorrer.

C. Achados laboratoriais

Os níveis de amilase e lipase no soro geralmente estão elevados durante as crises agudas precoces, mas frequentemente estão normais na fase crônica. Insuficiência pancreática, refletida por redução do volume e resposta ao bicarbonato, pode ser encontrada durante exame de estimulação pancreática. A insuficiência também pode ser diagnosticada pela determinação da elastase pancreática fecal 1. Mutações do gene tripsinogênio catiônico, do inibidor pancreático secretor da tripsina e do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) estão associados a pancreatites aguda e crônica recorrentes. Níveis elevados de glicemia e da glico-hemoglobina, além de glicosúria, ocorrem frequentemente na doença protraída. Devem ser feitos teste do cloreto no suor, para fibrose cística, e de determinação do nível de α-1 antitripsina, além do nível de cálcio sérico, para hiperparatireoidismo.

D. Exames de imagem

Radiografias do abdome podem mostrar calcificações pancreáticas em até 30% dos pacientes. Ultrassonografia e TC demonstram uma glândula anormal (aumento de tamanho ou atrofia), dilatação ductal e cálculos em até 80% dos casos. TC é o procedimento de escolha para imagens. MRCP e ERCP podem evidenciar dilatação ductal, cálculos, estenoses ou segmentos estenóticos. Ultrassonografia endoscópica está sendo avaliada para o diagnóstico e o estadiamento da pancreatite crônica.

Diagnóstico diferencial

Outras causas de dor abdominal recorrente devem ser consideradas. Causas específicas de pancreatite, como hiperparatireodismo, lúpus eritematoso sistêmico, doença infecciosa, deficiência de α_1-antitripsina, assim como obstrução ductal por tumores, cálculos ou helmintos devem ser excluídas por meio de exames apropriados.

Complicações

Dor abdominal incapacitante, esteatorreia, má nutrição, pseudocistos pancreáticos e diabetes são as complicações a longo prazo mais frequentes. Carcinoma pancreático ocorre mais frequentemente em pacientes com pancreatite crônica, e em até 40% dos pacientes com pancreatite hereditária por volta dos 70 anos de idade.

Tratamento

O tratamento medicamentoso das crises agudas é indicado (ver seção anterior sobre Pancreatite Aguda). Quando existe forte suspeita de obstrução ductal, deve ser tentado um tratamento endoscópico (dilatação com balão, colocação de *stent*, remoção do cálculo ou esfincterotomia). A maioria dos pacientes apresenta recaídas. Enzimas pancreáticas orais sem proteção entérica às refeições podem reduzir episódios dolorosos em alguns pacientes. Tratamento antioxidante está sendo investigado. Pseudocistos podem ser marsupializados para a superfície ou drenados para o estômago ou para uma alça jejunal, caso não regridam espontaneamente. Pancreatojejunostomia lateral ou procedimento de Frey pode reduzir a dor em pacientes pediátricos com um ducto pancreático dilatado, podendo prevenir ou retardar a progressão para um distúrbio pancreático funcional. Pancreatectomia e autotransplante de células de ilhota têm sido usados em casos selecionados de pancreatite crônica.

Prognóstico

Na ausência de uma lesão corrigível, o prognóstico não é bom. Podem ocorrer episódios incapacitantes de dor, insuficiência hepática, diabetes e câncer pancreático.

Bellin MD et al: Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:37 [PMID: 18607267].
Kandula L et al: Genetic issues in pediatric pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:248 [PMID: 16764792].
Witt H: Gene mutations in children with chronic pancreatitis. Pancreatology 2001;1:432 [PMID: 12120220].

MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS E HEPATOBILIARES DA FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística é uma doença com manifestações variadas. Embora o envolvimento pulmonar e pancreático predomine no quadro clínico na maioria dos pacientes (ver Capítulo 18), diversos sistemas orgânicos podem estar envolvidos. O Quadro 21-11 lista as condições gastrintestinais, pancreáticas e

Quadro 21-11 Manifestações gastrintestinais e hepatobiliares da fibrose cística

Órgão	Condição	Sintomas	Idade de apresentação	Incidência (%)	Avaliação diagnóstica	Tratamento
Esôfago	Refluxo gastresofágico, esofagite	Pirose, disfagia, dor epigástrica, hematêmese	Todas as idades	10-20	Endoscopia e biópsia, pHmetria noturna	Bloqueadores H_2, antiácidos, sucralfato, IBPs, procedimento cirúrgico antirrefluxo
	Varizes	Hematêmese, melena	Infância e adolescência	3-5	Endoscopia	Endosclerose, ligadura de varizes, fármacos (ver texto), TIPS, transplante hepático (ver Quadro 21-8)
Estômago	Gastrite	Dor abdominal alta, vômito, hematêmese	Idade escolar e crianças maiores	10-25	Endoscopia e biópsia	Bloqueadores H_2, antiácidos, sucralfato, IBPs
	Hérnia hiatal	Sintomas de refluxo (ver anterior), dor epigástrica	Idade escolar e crianças maiores	3-5	Endoscopia gastrintestinal alta	Como acima. Cirurgia em alguns pacientes
Intestino	Íleo meconial	Distensão abdominal, êmese biliosa	Recém-nascidos	10-15	Exames radiográficos, incidências abdominais simples, enema contrastado evidencia microcólon	Desalojamento da obstrução com enema de gastrografina. Cirurgia se não houver sucesso ou em casos complicados por atresia, perfuração ou vólvulo
	Síndrome de obstrução intestinal distal	Dor abdominal aguda e recorrente; distensão; vômitos ocasionais	Qualquer idade, geralmente idade escolar até adolescência	10-15	Massa palpável no quadrante inferior direito, exames cardiológicos	Enema com gastrografina, solução para lavagem intestinal, dieta, laxantes formadores de massa, ajuste da ingestão de enzimas pancreáticas
	Intussuscepção	Dor abdominal aguda, intermitente; distensão; êmese	Lactentes até adolescentes	1-3	Exames radiográficos, enema baritado	Redução por meio de enema baritado ou ar ou cirurgia, se necessário. Dieta. Laxantes formadores de massa, ajusta da ingestão de enzima pancreática
	Prolapso retal	Desconforto anal, sangramento retal	Lactentes e crianças até 4-5 anos de idade	15-25	Massa visível protraída na região anal	Redução manual, ajuste de dosagem da enzima pancreática, reafirmação de que o problema se resolve por volta dos 3-5 anos de idade
	Intolerância a carboidratos	Dor abdominal, flatulência, diarreia continuada com tratamento de reposição enzimática adequado	Qualquer idade	10-25	Biópsia de mucosa intestinal e análise de dissacarídeos. Teste do hidrogênio no ar expirado com lactose	Redução da ingestão de lactose; lactase; redução da hiperacidificação gástrica se a mucosa apresentar atrofia parcial das vilosidades. Cuidado com doença celíaca concorrente ou infecção por *Giardia*.
	Crescimento bacteriano reduzido do intestino delgado	Dor abdominal, flatulência, diarreia continuada com tratamento de reposição enzimática adequado	Qualquer idade: risco mais elevado com cirurgia intestinal prévia	Desconhecida	Cultura do líquido duodenal, teste do hidrogênio respiratório com glicose	Tratamento probiótico, antibióticos orais (metronidazol, Sulfametoxazol-trimetropima).
Pâncreas	Insuficiência exócrina total	Diarreia, esteatorreia, má nutrição, retardo do desenvolvimento. Deficiência de vitamina lipossolúvel	Recém-nascido até infância	85-90	Avaliação da gordura fecal de 72 h, elastase pancreática fecal 1, testes diretos da função pancreática	Reposição de enzima pancreática, pode necessitar de fórmula elementar, suplementos de vitamina lipossolúvel

(continua)

Órgão	Condição	Sintomas	Idade de apresentação	Incidência (%)	Avaliação diagnóstica	Tratamento
	Suficiência pancreática (insuficiência exócrina parcial)	Diarreia ocasional, leve retardo no crescimento	Qualquer idade	10-15	Avaliação da gordura fecal de 72 h, elastase pancreática fecal	Reposição de enzima pancreática em pacientes selecionados. Suplementos de vitamina lipossolúvel como indicado pela avaliação bioquímica
	Pancreatite	Dor abdominal recorrente, vômito	Criança maior até adolescência Primariamente em pacientes com suficiência pancreática parcial	0,1	Lipase e amilase do soro elevadas, TC, MRCP, ERCP	Adição de enzimas pancreáticas à alimentação, remoção endoscópica de lama biliar ou cálculos, quando presentes, papilotomia endoscópica
	Diabetes	Perda de peso, poliúria, polidipsia	Crianças maiores até adolescência	5-7	Teste de tolerância à glicose e níveis de insulina	Dieta, insulina
Fígado	Esteatose	Hepatomegalia, frequentemente acompanhada de má nutrição, ALT elevada	Recém-nascidos e lactentes, mas pode ser observada em qualquer idade	20-60	US mostrando aumento homogêneo da ecogenicidade. Biópsia hepática	Melhor nutrição, reposição de enzimas pancreáticas, vitaminas e ácidos graxos essenciais
	Fibrose hepática	Hepatomegalia, fígado firme. Pode apresentar AST e ALT anormais	Lactentes e pacientes maiores. Prevalência incerta	10-70	US mostrando aumento homogêneo da ecogenicidade. Biópsia hepática	Como acima. Ácido ursodeoxicólico
	Cirrose biliar	Hepatoesplenomegalia, hematêmese decorrente de varizes esofágicas; hiperesplenismo, icterícia, ascite na evolução tardia	Lactentes até adolescência	5-10	US mostrando fígado nodular, sinais de hipertensão portal. Biópsia de fígado, endoscopia	Melhor nutrição, ácido ursodeoxicólico, endosclerose, ligadura de varizes, ou embolização esplênica parcial, transplante hepático
	Icterícia neonatal	Icterícia colestática, hepatomegalia, frequentemente associada a íleo meconial	Recém-nascidos	0,1-1	Teste do cloreto no soro, biópsia hepática	Suporte nutricional, fórmula especial com óleo contendo triglicérides de cadeia média, reposição de enzimas pancreáticas, suplementos de vitaminas
Vesícula biliar	Vesícula biliar pequena	Nenhum	Congênita — presente em qualquer idade	30	US ou cintigrafia hepatobiliar.	Não há necessidade
	Colelitíase	Dor abdominal recorrente no quadrante superior direito, raramente icterícia	Idade escolar até adolescência	1-10	US	Cirurgia, caso seja sintomática e de baixo risco; nos demais, tentar colelitolíticos
Ductos biliares extra-hepáticos	Obstrução intraluminal (lama, cálculos, tumor)	Icterícia, hepatoesplenomegalia, dor abdominal	Recém-nascidos, depois crianças até adolescência	Rara em recém-nascidos (< 0,1)	US e cintigrafia hepatobiliar, MRCP	Cirurgia em recém-nascidos; ERCP em pacientes maiores ou cirurgia
	Obstrução extraluminal (compressão intra-pancreática, tumor)	Como acima	Crianças maiores a adultos	Rara (< 1)	Como acima	Procedimento cirúrgico de drenagem biliar ou ERCP

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; TC, tomografia computadorizada; ERCP, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; MRCP, colangiopancreatografia por ressonância magnética; IBPs, inibidores da bomba de prótons; TIPS, *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular; US, ultrassonografia.

hepatobiliares que podem afetar os pacientes portadores de fibrose cística, juntamente com seus achados clínicos, incidência, exames diagnósticos mais úteis e tratamento preferencial.

Baker SS et al: Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2005;146:189 [PMID: 15689904].

Borwitz D et al: Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:273 [PMID: 16131979].

Borowitz D et al: Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2004;145:322 [PMID: c15343184].

Corbett K et al: Cystic fibrosis-associated liver disease: A population-based study. J Pediatr 2004;145:327 [PMID: 15343185].

Littlewood JM et al: Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006;41:35 [PMID: 16288483].

Munck A et al: Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2009;8:14 [PMID: 18718819].

SÍNDROMES COM INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Diversas síndromes estão associadas à insuficiência pancreática exócrina. Os pacientes podem apresentar uma história familiar de incapacidade de desenvolvimento, diarreia, fezes gordurosas e ausência de sintomas respiratórios. Exames laboratoriais incluem teste de cloreto no suor normal, elastase pancreática fecal 1 baixa, níveis baixos a ausentes de lipase, amilase e tripsina na intubação duodenal. Cada distúrbio tem diversas características clínicas associadas que auxiliam no diagnóstico. Na síndrome de Schwachmann, a hipoplasia pancreática exócrina com substituição adiposa disseminada do tecido glandular acinar está associada à neutropenia decorrente de uma parada na maturação dos granulócitos. A disostose metafisária e um nível elevado de hemoglobina fetal são achados comuns; deficiência de imunoglobulina e disfunção hepática foram relatadas. TC do pâncreas demonstra substituição gordurosa disseminada. Os níveis sorológicos de tripsinogênio imunorreativo são extremamente baixos.

Outras associações com a insuficiência pancreática exócrina incluem (1) hipoplasia das narinas, aplasia cutânea, surdez (síndrome de Johanson-Blizzard); (2) anemia sideroblástica, retardo do desenvolvimento, convulsões e disfunção hepática (síndrome de Pearson); (3) atresia ou estenose duodenal; (4) má nutrição; e (5) hipoplasia ou agenesia pancreática.

As complicações e sequelas de insuficiência pancreática exócrina são má nutrição, diarreia e incapacidade de desenvolvimento. O grau de esteatorreia pode diminuir com a idade. Lipólise intragástrica pela lipase lingual pode compensar pacientes com função pancreática baixa ou ausente. Na síndrome de Schwachmann, a principal sequela é a baixa estatura. A neutropenia crônica pode resultar em um aumento do número de infecções, e muitos pacientes apresentam neutrófilos com mobilidade diminuída. Nesses pacientes, foi notado um aumento da incidência de leucemia.

Reposição de enzima pancreática e vitamina lipossolúvel é o tratamento necessário para a maioria dos pacientes. O prognóstico parece ser bom para aqueles capazes de sobreviver ao grande número de infecções bacterianas no início de suas vidas e que não apresentam graves defeitos associados.

Chen R et al: Neonatal and late-onset diabetes mellitus caused by failure of pancreatic development: Report of 4 more cases and a review of the literature. Pediatrics 2008;121:1541 [PMID: 18519458].

Dror Y: Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer 2005;45:892 [PMID: 16047374].

Durie PR: Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. Med Clin North Am 2000;84:609 [PMID: 10872418].

Sarles J et al: Pancreatic function and congenital duodenal abnormalities. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:284 [PMID: 8492257].

Seneca S et al: Pearson marrow pancreas syndrome: A molecular study and clinical management. Clin Genet 1997;51:338 [PMID: 9212183].

Toiviainen-Salo S et al: Magnetic resonance imaging findings of the pancreas in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in the SBDS gene. J Pediatr 2008;152(3):434 [PMID: 18280855].

DEFEITO ISOLADO DE ENZIMA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Os lactentes prematuros normais e a maioria dos recém-nascidos produzem pouca ou nenhuma amilase pancreática após refeições ou estimulação hormonal exógena. Esta insuficiência fisiológica temporária pode persistir pelos primeiros 3-6 meses de vida, sendo responsável pela diarreia quando carboidratos complexos (cereais) são introduzidos na dieta.

Deficiência congênita de lipase pancreática e deficiência congênita de colipase são distúrbios extremamente raros, causando diarreia e má nutrição variável, com má absorção de gorduras da dieta e de vitaminas lipossolúveis. O nível de cloreto no suor é normal e não há neutropenia. O tratamento é a reposição oral de enzimas pancreáticas e uma dieta com baixo teor de gordura ou uma fórmula contendo triglicérides de cadeia média.

Insuficiência pancreática exócrina de enzimas proteolíticas (p. ex., tripsinogênio, tripsina, quimotripsina) é causada por deficiência da enterocinase — uma enzima da mucosa duodenal — necessária para ativação das proenzimas pancreáticas. Esses pacientes apresentam má nutrição associada a hipoproteinemia e edema, mas não apresentam sintomas respiratórios, apresentando um teste de suor normal. Eles respondem ao tratamento com reposição de enzima pancreática e alimentação com fórmulas que contêm uma caseína hidrolisada (p. ex., Nutramigen, Pregestimil).

Durie PR: Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. Med Clin North Am 2000;84:609 [PMID: 10872418].

McKenna LL: Pancreatic disorders in the newborn. Neonatal Netw 2000;19:13 [PMID: 11949098].

Quadro 21-12 Tumores pancreáticos

	Idade	Achados principais	Diagnóstico	Tratamento	Condições associadas
Insulinoma	Qualquer idade	Hipoglicemia, convulsões; insulina sérica elevada; ganho de peso; dor abdominal e massa abdominal infrequente	TC, RM, UE, SRS	Cirurgia, diazoxida, SSTA	
Adenocarcinoma	Qualquer idade	Dor epigástrica, massa epigástrica, perda de peso, anemia, obstrução biliar	Ultrassom, TC, RM, UE	Cirurgia	Pancreatite crônica
Gastrinoma	Acima dos 5-8 anos de idade	Sexo masculino, hipersecreção gástrica, sintomas pépticos, úlceras múltiplas, sangramento gastrintestinal, anemia, diarreia	Gastrina de jejum elevada e teste de supressão pós-secreção (> 300 pg/mL), TC, RM, UE, SRS, laparotomia	IBP, ressecção cirúrgica, gastrectomia total, SSTA	Síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome neoplásica endócrina múltipla tipo I, neurofibromatose
VIPoma	Qualquer idade	Diarreia secretória, hipocaliemia, hipocloridria, perda de peso, ruborização	Níveis VIP aumentados; algumas vezes, elevação da gastrina no soro e do polipeptídeo pancreático; SRS	Cirurgia, SSTA, líquidos IV	
Glucagonoma	Pacientes maiores	Diabetes, erupção necrolítica, diarreia, anemia, eventos trombóticos, depressão	Glucagon aumentado, gastrina, VIP, R, SRS	Cirurgia, SSTAr	

TC, tomografia computadorizada; UE, ultrassonografia endoscópica; IV, intravenoso; RM, ressonância magnética; IBP, inibidor da bomba de próton; SRS, cintigrafia receptor da somatostatina; SSTA, análogo da somatostatina; VIP, polipeptídeo intestinal vasoativo.

Stormon MO, Durie PR: Pathophysiologic basis of exocrine pancreatic dysfunction in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:8 [PMID: 12142803].

TUMORES PANCREÁTICOS

Tumores pancreáticos, sejam malignos ou benignos, são raros. Eles se originam mais frequentemente do epitélio ductal ou acinar (adenocarcinoma maligno) ou de componentes (endócrinos) das ilhotas dentro da glândula, como o insulinoma benigno (adenoma) derivado de células β. Outros tumores pancreáticos podem se originar destas células endócrinas pluripotenciais (p. ex., gastrinoma, VIPoma, glucagonoma), produzindo diversos sintomas, porque liberam polipeptídeos biologicamente ativos a partir desta localização ectópica. As características clínicas destes tumores encontram-se resumidas no Quadro 21-12. O diagnóstico diferencial de tumores pancreáticos inclui tumor de Wilms, neuroblastoma e linfoma maligno. Em crianças maiores, a ultrassonografia endoscópica pode ajudar na localização desses tumores.

Doherty GM: Rare endocrine tumours of the GI tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:807 [PMID: 16253902].

Johnson PRV, Spitz L: Cysts and tumors of the pancreas. Semin Pediatr Surg 2000;9:209 [PMID: 11112838].

Papaioannou G et al: Imaging of the unusual pediatric "blastomas" Cancer Imaging 2009;9:1 [PMID: 19237343].

Vossen S et al: Therapeutic management of rare malignant pancreatic tumors in children. World J Surg 1998;22:879 [PMID: 9673563].

REFERÊNCIAS

Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (editors): Liver Disease in Children, 3rd ed. Cambridge University Press, 2007. Kleinman R et al (editors): Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management, 5th ed. BC Decker Inc, 2008.

Wyllie R, Hyams JS (editors): Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 3rd ed. Elsevier, 2006.

22 Rim e trato urinário

Gary M. Lum, MD

AVALIAÇÃO DO RIM E DO TRATO URINÁRIO

HISTÓRIA

Quando há suspeita de doença renal, a história deve incluir:

1. História familiar de doença cística, nefrite hereditária, surdez, diálise ou transplante renal.
2. Doenças crônicas ou agudas prévias (p. ex., infecção do trato urinário, faringite, impetigo ou endocardite).
3. Erupções cutâneas, eritema e artralgias.
4. Atraso no crescimento ou deficit de desenvolvimento.
5. Poliúria, polidipsia, enurese, frequência urinária ou disúria.
6. Documentação de hematúria, proteinúria ou descoloração da urina.
7. Dor (abdominal, ângulo costovertebral ou flanco) ou trauma.
8. Ganho de peso ou edema súbitos.
9. Exposição a toxinas ou drogas.
10. Informações referentes ao recém-nascido com suspeita de doença do trato urinário: estudos ultrassonográficos pré-natais, asfixia neonatal, escores de Apgar, oligo-hidrâmnio, características dismórficas, massas abdominais, padrões miccionais, desenvolvimento anômalo e cateterismo da artéria umbilical.

EXAME FÍSICO

Aspectos importantes do exame físico incluem altura, peso, lesões cutâneas (manchas café-com-leite ou máculas hipomelanóticas), palidez, edema ou deformidades esqueléticas. Anomalias das orelhas, dos olhos ou da genitália externa podem estar associadas a anomalias ou doenças renais. A pressão sanguínea deve ser medida em um ambiente silencioso. O manguito deve cobrir dois terços da parte superior do braço da criança, e os pulsos periféricos devem ser polpados. O abdome deve ser palpado, com especial atenção aos rins, a massas abdominais, à musculatura e à presença de ascite. Um ultrassom é útil para mensurações em lactentes.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA FUNÇÃO RENAL

Análise sérica

Os indicadores padrão da função renal são os níveis séricos de nitrogênio ureico e de creatinina; sua proporção geralmente é 10:1. Essa proporção pode aumentar quando a perfusão renal ou fluxo urinário diminuir, como na obstrução do trato urinário ou na desidratação. Como os níveis séricos de nitrogênio ureico são mais afetados por esses e outros fatores (p. ex., aporte de nitrogênio, catabolismo, uso de corticosteroides) do que os níveis de creatinina, o indicador individual mais confiável da função glomerular é o nível sérico de creatinina. Por exemplo, um aumento na creatinina sérica de 0,5 para 1,0 mg/dL representa uma redução de 50% na taxa de filtração glomerular. O nível sérico de creatinina em crianças pequenas deve estar bem abaixo de 0,8 mg/dL. Apenas adolescentes maiores devem ter níveis acima de 1 mg/dL. Indicadores de possível doença renal menos precisos, mas importantes, são as anomalias séricas de eletrólitos, o pH, o cálcio, o fósforo, o magnésio, a albumina ou o complemento.

Taxa de filtração glomerular

A depuração de creatinina (D_{cr}) endógena em mililitros por minuto estima a taxa de filtração glomerular (TFG). Geralmente, coleta-se a urina de 24 h; entretanto, em crianças pequenas, nas quais a coleta é difícil, uma amostra diurna de 12 h, período no qual a taxa de fluxo urinário é maior, é aceitável. O procedimento para a coleta de uma amostra em um período específico deve ser explicado cuidadosamente para que os pais ou o paciente compreendam perfeitamente a importância de (1) primeiro esvaziar a bexiga (descartando a urina) e anotar o horário; e (2) colocar toda a urina subsequente no frasco de coleta, incluindo a última micção, 12 ou 24 h mais tarde. A confiabilidade da coleta de 24 h pode ser verificada medindo a excreção total de creatinina em 24 h na amostra. A excreção total diária de creatinina (índice de creatinina) deve ser de 14-20 mg/kg. Os índices de creatinina fora desses limites sugerem uma coleta inadequada ou excessiva. O cálculo feito por meio da seguinte fórmula requer medições da

creatinina plasmática ($_{cr}$P) em mg/mL, creatinina urinária ($_{cr}$U) em mg/mL e volume urinário (V) expresso em mL/min:

$$D_{cr} = \frac{{}_{cr}U \; V}{{}_{cr}P}$$

A creatinina é um reflexo da massa muscular corporal. Devido ao fato de que os limites aceitos de D_{cr} normal se baseiam em parâmetros adultos, é preciso fazer uma correção de acordo com o tamanho do paciente para determinar os limites normais para as crianças. A depuração é corrigida para uma área de superfície corporal padrão de 1,73 m^2 na fórmula:

$$C \text{ "corrigida"} = \frac{D_{cr} \text{ do paciente} \times 1{,}73 m^2}{\text{Área de superfície do corpo do paciente}}$$

Embora 80-125 mL/min/1,73 m^2 seja o limite normal para a D_{cr}, estimativas na porção inferior desse limite podem indicar problemas.

Uma fórmula confiável para uma aproximação rápida da D_{cr} se baseia no nível plasmático de creatinina e no comprimento do paciente em centímetros.

$$D_{cr} \text{ (mL/min/1,73m}^2) = \frac{0{,}55 \times \text{altura em cm}}{{}_{cr}P \text{ em mg/dL}}$$

Nota: Como essa fórmula considera a área de superfície corporal, não é necessário fazer uma correção. Use 0,45 × comprimento em centímetros para recém-nascidos e para lactentes com menos de 1 ano. Esse método de cálculo não substitui as determinações da depuração de creatinina, mas é útil quando um nível suspeito de creatinina plasmática precisa ser verificado.

Capacidade de concentração urinária

A incapacidade de concentração urinária causa poliúria, polidipsia ou enurese e, em geral, é o primeiro sinal de insuficiência renal crônica. A primeira urina da manhã deve ser concentrada. A avaliação de outras anormalidades na concentração ou diluição urinária será discutida mais adiante nas seções sobre doenças patológicas específicas, como diabetes insípido.

Exame de urina

Fitas reagentes disponíveis comercialmente podem ser usadas para detectar hemácias, hemoglobina, leucócitos, nitritos e proteína na urina, bem como para estimar o seu pH. Resultados positivos para sangue na urina devem sempre ser confirmados por microscopia, assim como qualquer suspeita de cristalúria. Proteinúria importante (> 150 mg/dL) detectada por fita reagente deve ser confirmada por determinação quantitativa, seja por meio de coleta de urina de 24 h, seja pela proporção proteína:creatinina em uma amostra aleatória.

Em crianças com hematúria ou proteinúria assintomáticas, a pesquisa de uma origem renal terá maior probabilidade de identificar o problema. A proteinúria isolada pode refletir anormalidades urológicas, excreção benigna ou alterações glomerulares. Cilindros eritrocitários sugerem glomerulonefrite (GN), mas a ausência de cilindros não exclui essa doença. Anomalias anatômicas, como doença cística, também podem causar hematúria.

A hematúria benigna, incluindo hematúria familiar benigna, é um diagnóstico de exclusão. Neste grupo, há crianças cuja hematúria é causada por hipercalciúria assintomática. A Figura 22-1 sugere uma abordagem com exames renais adicionais para a detecção de hematúria. A GN será discutida em mais detalhes mais adiante neste capítulo.

A combinação de proteinúria e hematúria é característica de uma doença glomerular mais grave. A determinação quantitativa da proteinúria normalmente é realizada por meio de uma coleta de urina em um período específico (p. ex., durante 24 h). Entretanto, o grau de proteinúria pode ser estimado pela proporção proteína:creatinina em uma amostra aleatória de urina. A proporção proteína:creatinina acima de 0,2 é considerada anormal.

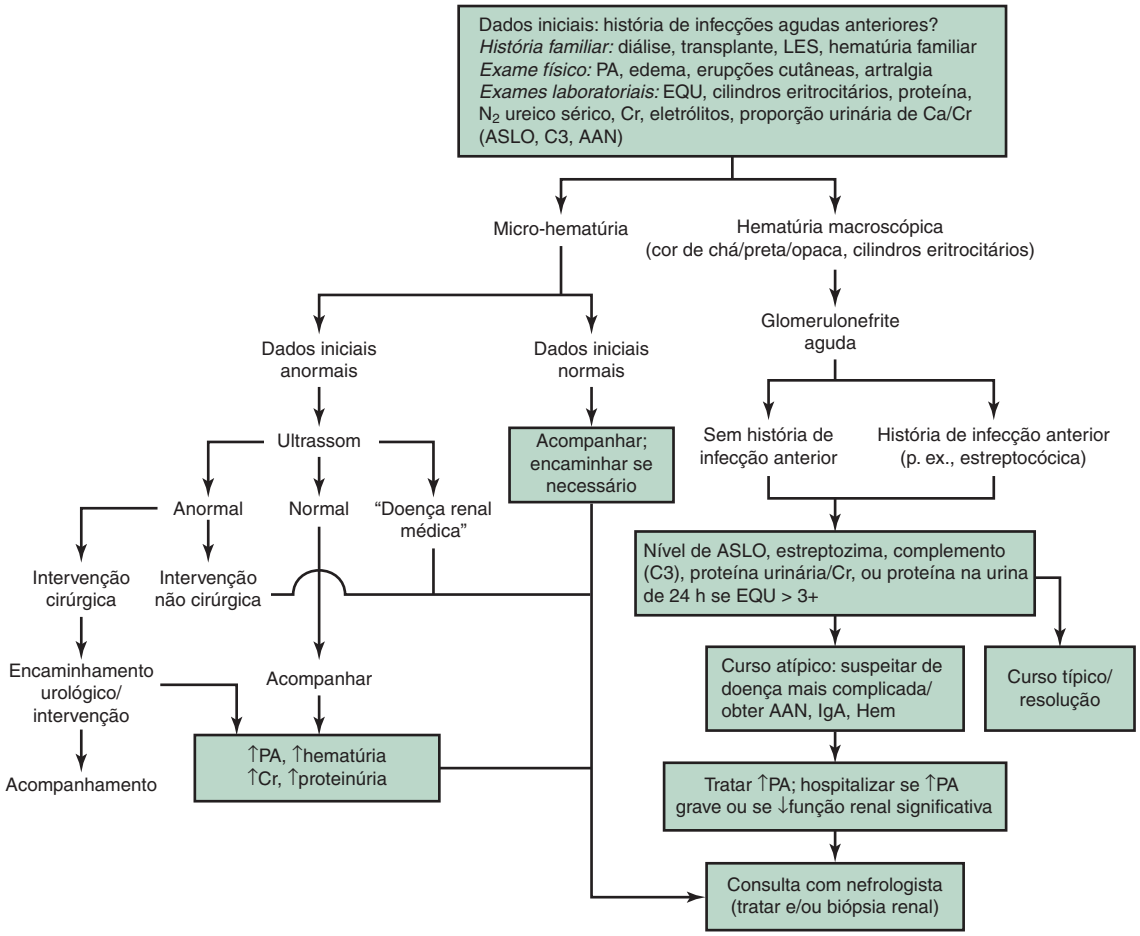
Na avaliação da proteinúria assintomática, deve-se excluir a proteinúria ortostática ou postural. A proteína presente na primeira urina da manhã é comparada com aquela que se forma na urina quando o indivíduo permanece na posição ereta durante o resto do dia. Isso pode ser realizado simplesmente pela comparação das proporções proteína:creatinina das duas amostras de urina. Quando a quantificação for obtida pela avaliação das porções da coleta de urina de 24 h nas posições "ereta" e "supina", um diagnóstico de proteinúria postural benigna será indicado se a coleta de urina na posição ereta contiver 80-100% de toda a excreção da proteína em 24 h, e se não houver outro marcador de doença renal.

Uma abordagem para exames complementares para a detecção de proteinúria isolada é mostrada na Figura 22-2. Observe que o tratamento com corticosteroides é indicado no algoritmo, já que a terapia pode ser iniciada antes do encaminhamento. Outras lesões renais com manifestação proteinúrica serão discutidas mais adiante neste capítulo.

Testes especiais de função renal

As mensurações de sódio, de creatinina e de osmolaridade da urina são úteis para a diferenciação entre as causas pré-renais e renais da insuficiência renal, como necrose tubular aguda. As respostas fisiológicas à diminuição da perfusão renal são a redução do débito urinário, o aumento na osmolaridade urinária, o aumento dos solutos urinários (p. ex., creatinina) e a diminuição do sódio urinário (normalmente < 20 mEq/L). A hipoperfusão prolongada causa aumentos variáveis nas concentrações de creatinina sérica e de nitrogênio ureico, sendo premente diferenciar entre esse estado e a necrose tubular aguda (ver seção sobre Insuficiência Renal Aguda mais adiante).

A presença de certas substâncias na urina pode sugerir disfunção tubular. Por exemplo, a glicose urinária deve ser menor que 5 mg/dL. A hiperfosfatúria ocorre em anomalias tubulares importantes (p. ex., síndrome de Fanconi). A mensuração da concentração de fosfato na amostra de urina de 24 h e a avaliação da reabsorção tubular de fósforo (RTF) ajudam a documentar as doenças tubulares renais, assim como os estados



▲ **Figura 22-1** Abordagem com exames renais complementares para a detecção de hematúria. (Excluir ITU, litíase, traumatismo, distúrbios hemorrágicos, doença falciforme). O complemento encontra-se reduzido em glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (cerca de 30 dias), glomerulonefrite crônica (persistente) e lúpus. AAN, anticorpos antinucleares; ASLO, anticorpo antiestreptolisina; C3, complemento; Ca, cálcio; Cr, creatinina; EQU, exame de urina; Hem, hemograma; IgA, imunoglobulina A; LES, lúpus eritematoso sistêmico; PA, pressão arterial.

hiperparatireóidicos. A RTF (expressa como porcentagem de reabsorção) é calculada conforme a seguir:

$$RTF = 100\left[1 - \frac{{}_{cr}S \times PO_4U}{PO_4S \times {}_{cr}U}\right]$$

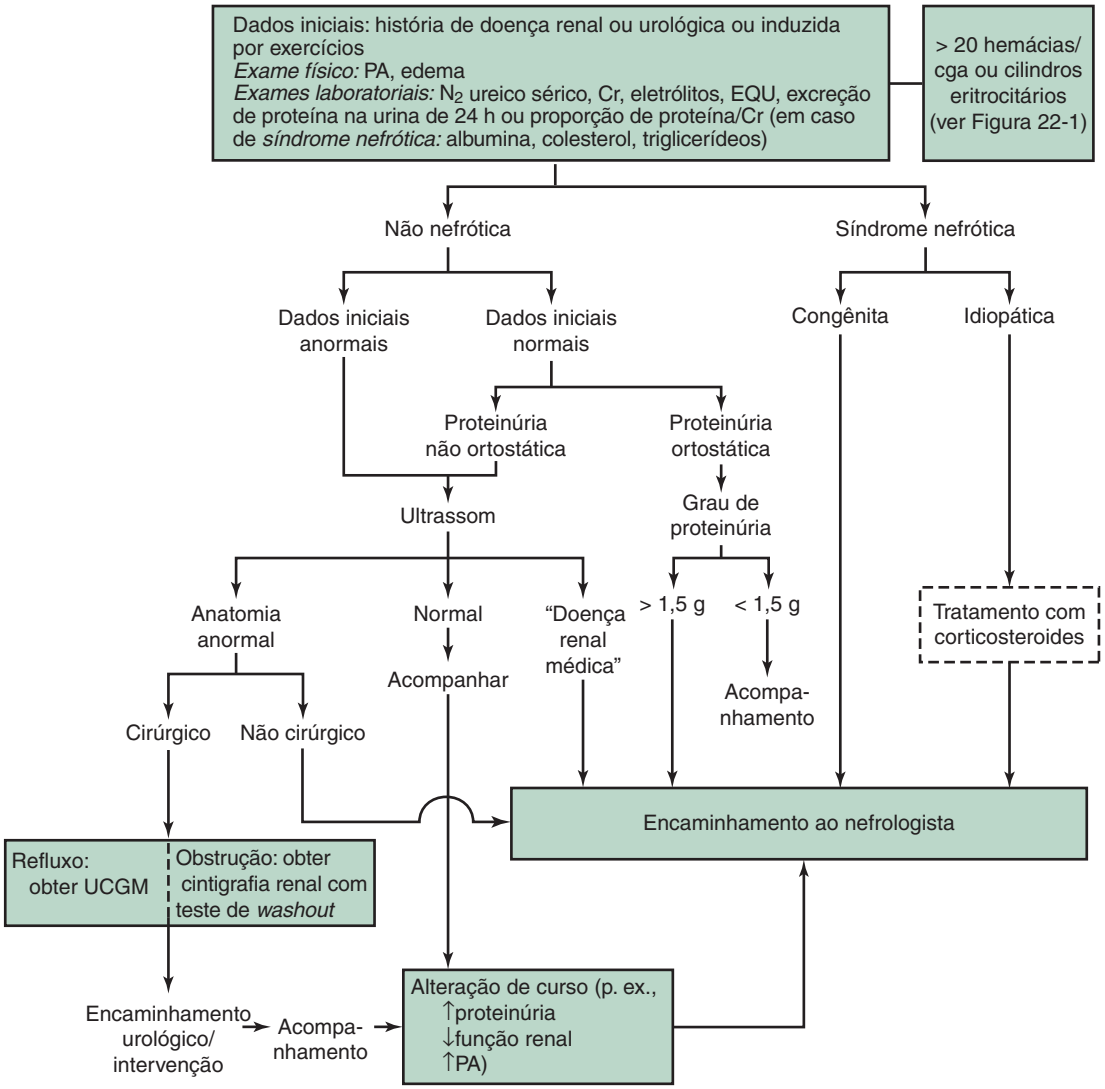
onde ${}_{cr}S$ = creatinina sérica; ${}_{cr}U$ = creatinina urinária; PO_4S = fosfato sérico; e PO_4U = fosfato urinário. Todos os valores de creatinina e fosfato são expressos em miligramas por decilitro, para fins de cálculo. Uma RTF de 80% ou mais é considerada normal, embora isso dependa, até certo ponto, do valor do PO_4S.

A excreção urinária de aminoácidos na doença tubular generalizada indica mais um aumento quantitativo do que uma mudança qualitativa. Doenças que afetam a reabsorção tubular proximal de bicarbonato — entre elas, a acidose tubular renal isolada (ATR), a síndrome de Fanconi (que ocorre em doenças como a cistinose) e a insuficiência renal crônica — serão discutidas mais adiante neste capítulo.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA FUNÇÃO IMUNE

Acredita-se que muitas doenças parenquimatosas renais tenham causa imune, embora os mecanismos sejam amplamente desconhecidos. Exemplos incluem (1) deposição de complexos circulantes antígeno-anticorpo que causam dano direto ou incitam respostas deletênas e (2) formação de anticorpos contra a membrana basal glomerular (rara em crianças).

O complemento sérico total e os componentes do C3 e C4 devem ser determinados quando houver suspeita de lesão renal imunomediada ou de GN crônica. Se clinicamente indicada,



▲ **Figura 22-2** Abordagem com exames complementares para detecção de proteinúria isolada. PA, pressão arterial; Cr, creatinina, CGA, campo de grande aumento; EQU, exame de urina; UCGM, uretrocistografia miccional. Exclui proteinúria postural benigna com proporção de proteína/creatinina urinária na primeira micção matinal (urina recumbente) *versus* micção durante o dia (posição ereta). Normalizará dentro de 1 mês na glomerulonefrite pós-estreptocócica.

deve-se obter pesquisa de anticorpos antinucleares, antígeno de superfície de hepatite B e fator reumatoide. Em casos raros, as determinações de crioglobulinas, fator "nefrítico" C3 ou de anticorpo antimembrana basal glomerular podem ajudar a confirmar um diagnóstico específico. Em algum momento durante a investigação diagnóstica, o diagnóstico pode ser embasado ou confirmado pelo exame histológico do tecido renal.

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

A ultrassonografia renal é uma ferramenta não invasiva útil para detectar doença parenquimatosa renal, anormalidades do trato urinário ou do fluxo sanguíneo renal. A urografia excretora é usada para avaliar a anatomia e a função dos rins, do sistema coletor e da bexiga. Estudos com radioisótopos fornecem informações sobre anatomia renal, fluxo sanguíneo e integridade e função dos sistemas coletores, tubulares e glomerulares. Os cálculos renais são mais bem visualizados por TC.

A uretrocistografia miccional ou cistoscopia é indicada quando houver suspeita de refluxo vesicureteral (RVU) ou obstrução da via de saída da bexiga. A cistoscopia raramente é útil na avaliação da hematúria assintomática ou da proteinúria em crianças.

A arteriografia ou venografia renal é indicada para determinar as anormalidades vasculares (p. ex., estenose da artéria renal) antes da intervenção cirúrgica ou da angiografia transluminal.

Medidas menos invasivas, como ultrassonografia e estudos com Doppler, podem demonstrar fluxo sanguíneo renal ou tromboses. A identificação mais específica de estenoses da artéria renal é obtida pela arteriografia por RM.

BIÓPSIA RENAL

As informações histológicas são úteis para o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico. Uma avaliação satisfatória do tecido renal requer exame por microscopia óptica, de imunofluorescência e eletrônica.

Em caso de necessidade de uma biópsia, um nefrologista pediátrico deve ser consultado. Em crianças, a biópsia renal percutânea com agulha é um procedimento de baixo risco aceitável — evitando os riscos da anestesia geral — quando realizada por um médico experiente. Um cirurgião deve realizar o procedimento de biópsia se houver a necessidade de exposição cirúrgica do rim, se houver fator de risco (p. ex., distúrbio hemorrágico), ou se a opção for por uma biópsia em cunha.

ANOMALIAS CONGÊNITAS DO TRATO URINÁRIO

ANOMALIAS PARENQUIMATOSAS RENAIS

Cerca de 10% das crianças têm anomalias congênitas do trato urogenital, cuja gravidade varia entre assintomática e fatal. Algumas anomalias assintomáticas podem ter complicações significativas. Por exemplo, pacientes com rim em ferradura (rins com fusão nos polos inferiores) têm uma incidência mais alta de cálculos renais. A agenesia unilateral normalmente é acompanhada de hipertrofia compensatória do rim contralateral e, assim, deve ser compatível com função renal normal. Rins ectópicos e supranumerários não têm nenhuma importância. O desenvolvimento urogenital anormal está associado a graus variáveis de disgenesia e disfunção renais, que vão desde formas leves até agenesia renal total. Em recém-nascidos, a agenesia renal bilateral está associada a oligo-hidrâmnio grave, hipoplasia pulmonar, fácies anormal (de Potter) e morte prematura.

1. Disgenesia renal

A disgenesia renal compreende um espectro de anomalias. Na hipoplasia simples, que pode ser uni ou bilateral, os rins afetados são menores do que o normal. Em algumas formas de displasia, há persistência do tecido renal não diferenciado e imaturo. Em algumas displasias, o número de néfrons normais é insuficiente para manter a vida quando a criança atinge um tamanho corporal crítico. A falta de tecido renal pode não ser prontamente perceptível no período neonatal, porque a produção de urina do lactente, embora pobre em termos de concentração, pode ser adequada em volume. Normalmente, a pesquisa de insuficiência renal é iniciada apenas quando há falha no crescimento ou quando há desenvolvimento de insuficiência renal crônica.

Outras formas de displasia renal incluem oligomeganefronia (caracterizada pela presença de apenas alguns glomérulos grandes) e displasias císticas (caracterizadas pela presença de cistos renais). Esse grupo inclui doença microcística (nefrose congênita). Um simples cisto dentro do rim pode não ser clinicamente importante por não predispor ao desenvolvimento policístico progressivo. Uma perda completa de um rim devido ao desenvolvimento multicístico com hipertrofia concomitante e função normal do lado contralateral também pode ter poucas consequências clínicas. Entretanto, até mesmo um simples cisto poderia causar problemas se este se tornasse um local de formação de cálculos, infecção ou sangramento.

2. Doença renal policística

A doença renal policística autossômica recessiva é cada vez mais diagnosticada no ultrassom pré-natal. Na sua forma mais grave, os rins císticos são não funcionais no útero e, portanto, os recém-nascidos podem ter fácies de Potter e outras complicações de oligo-hidrâmnio. Em lactentes e crianças, o aumento de tamanho do rim, causado pelos cistos, pode ser inicialmente reconhecido pela palpação abdominal de massas renais. A hipertensão é um problema precoce. A taxa de progressão de insuficiência renal varia, assim como o retardo de crescimento e outras complicações da insuficiência renal crônica. Dois genes (*ADPKD1* e *ADPKD2*) são responsáveis por 80 e 10% dos casos de doenças autossômicas dominantes de rim policístico, respectivamente. A suscetibilidade dos membros da família é detectada pelos estudos de ligação. O ultrassom renal identifica cistos em cerca de 80% das crianças afetadas até os 5 anos. Crianças com esse diagnóstico precisam de acompanhamento regular para monitorar o desenvolvimento e para tratar a hipertensão, e seus familiares devem receber aconselhamento genético. O tratamento de insuficiência renal terminal consiste em diálise ou transplante renal.

3. Doença cística medular (nefronoftise juvenil)

A doença cística medular é caracterizada por cistos de tamanhos variáveis na medula renal com nefrite intersticial e tubular. As crianças apresentam insuficiência renal e sinais de disfunção tubular (menor capacidade de concentração da urina, síndrome de Fanconi). Essa lesão não deve ser confundida com rim esponjoso medular (ectasia tubular renal) — uma doença frequentemente assintomática que ocorre em adultos.

ANOMALIAS DO TRATO URINÁRIO DISTAL

1. Uropatia obstrutiva

A obstrução da junção ureteropélvica pode ser resultado de anomalias musculares intrínsecas, vasos aberrantes ou bandas fibrosas. A lesão pode causar hidronefrose e geralmente se manifesta em recém-nascidos como uma massa abdominal. A obstrução pode ocorrer em outras partes do ureter, especialmente na sua entrada na bexiga, causando hidroureter proximal e hidronefrose. A cintigrafia renal com radionuclídeo sob efeito diurética (teste de *wash-out*) indica ou exclui a obstrução como causa da hidronefrose. Intrínseca ou extrínseca, a obstrução do trato

urinário deve ser aliviada cirurgicamente o mais breve possível para minimizar o dano aos rins.

Malformações graves da bexiga, como a extrofia, são clinicamente óbvias e constituem um desafio cirúrgico. Mais sutil — porém urgente em termos de diagnóstico — é a obstrução do fluxo urinário causada por valvas uretrais posteriores vestigiais. Essa anomalia, que ocorre quase exclusivamente em indivíduos do sexo masculino, em geral se manifesta em recém-nascidos como anúria ou jato de urina fraco secundário à obstrução grave do fluxo urinário. Os rins e a bexiga podem ser facilmente palpados. Extravasamento proximal à obstrução pode produzir ascite urinária. A drenagem cirúrgica da urina precisa ser feita com urgência para evitar dano irreversível.

A síndrome do ventre em ameixa (*prune-belly*) é uma associação de anomalias do trato urinário com criptorquidia e ausência de musculatura abdominal. Embora as anomalias complexas, especialmente displasia renal, em geral causem morte prematura ou necessidade de diálise ou de transplante, alguns pacientes vivem até a 3ª década com graus variáveis de insuficiência renal. A derivação urinária realizada no momento adequado é essencial para manter a função renal.

Outras malformações complexas e anomalias genitais externas, como a hipospadia, fogem ao escopo deste texto. O desafio em relação às anomalias urológicas que resultam em comprometimento grave e destruição do tecido renal é preservar a função renal remanescente e tratar as complicações da insuficiência renal crônica progressiva. A participação de um especialista em urologia pediátrica no manejo precoce é essencial.

2. Nefropatia de refluxo

O fluxo retrógrado da urina da bexiga até o ureter (refluxo vesicureteral) pode causar cicatrizes renais e subsequente insuficiência renal ou hipertensão, ou ambos, especialmente na presença de infecção urinária. O achado de hidronefrose na ultrassonografia renal sugere refluxo vesicoureteral. Sua presença pode ser confirmada ou excluída por meio de uma uretrocistografia miccional, que também pode ser obtida para excluir o refluxo na avaliação da infecção urinária. O refluxo de baixo grau pode apresentar resolução espontânea na ausência de infecção e, nesse caso, utiliza-se profilaxia antibiótica enquanto se aguarda sinais de resolução. A cirurgia poderá ser necessária no caso de refluxo crônico grave.

HEMATÚRIA E DOENÇA GLOMERULAR

MICRO-HEMATÚRIA

Crianças com hematúria dolorosa devem ser investigadas para detecção de infecção urinária ou lesão direta ao trato urinário. A disúria é comum na cistite ou na uretrite; a associação de dor lombar sugere a possibilidade de pielonefrite; dor com cólica na região do flanco pode indicar a passagem de um cálculo. Sangue vermelho vivo ou coágulos na urina estão associados a doenças hemorrágicas, traumatismo e malformações arteriovenosas. Massas abdominais sugerem a presença de obstrução do trato urinário, doença cística ou tumores das estruturas renais ou perirrenais.

A hematúria assintomática é um desafio, já que dados clínicos e diagnósticos são necessários para decidir se a criança deve ser encaminhada a um nefrologista. O diagnóstico de hematúria não deve basear-se apenas na avaliação da urina com fitas reagentes, mas deve ser verificado também pela contagem microscópica de hemácias. A exclusão da hipercalciúria como causa de hematúria pela razão entre cálcio e creatinina urinários em amostra aleatória é um dos passos iniciais da avaliação da hematúria. Um valor acima de 0,2 requer confirmação com uma coleta de urina de 24 h. A hipercalciúria é a excreção de cálcio maior que 4 mg/kg/dia. A Figura 22-1 mostra a abordagem ambulatorial em relação à hematúria renal. A preocupação com o diagnóstico diferencial é com a possível presença de doença glomerular.

GLOMERULONEFRITE

Os vários tipos de glomerulonefrite (GN) apresentam manifestações semelhantes. O Quadro 22-1 lista os distúrbios mais comumente encontrados no diagnóstico diferencial da GN infantil, incluindo suas anormalidades clínicas e histopatológicas. Doenças glomerulares histopatológicas e clínicas graves, como doença antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture), granulomatose de Wegener e GN idiopática rapidamente progressiva, podem ser consideradas no diagnóstico diferencial de GN aguda, mas esses distúrbios são extremamente raros em crianças.

1. Glomerulonefrite pós-estreptocócica

O diagnóstico de doença pós-estreptocócica é respaldado pelo histórico recente (7-14 dias anteriormente) de infecção por estreptococos β-hemolíticos do grupo A. Se uma cultura positiva não estiver disponível, uma infecção recente pode ser confirmada pelo nível elevado de antiestreptolisina O ou pelos altos níveis de outros anticorpos antiestreptocócicos. Outras infecções podem causar lesão glomerular semelhante; assim, GN "pós-infecção" pode ser um termo melhor para esse tipo de GN aguda. Na maioria dos casos, a recuperação geralmente ocorre em algumas semanas. Se houver dúvida sobre o diagnóstico ou se a função renal de um paciente com GN pós-infecção piorar progressivamente, deve-se realizar uma biópsia renal.

A apresentação clínica da GN geralmente é hematúria macroscópica. A urina pode ter cor de café ou de chá. A análise microscópica da urina revela excesso de hemácias, impossibilitando sua contagem. A microscopia pode revelar cilindros eritrocitários. Se presentes, estes são diagnósticos de GN, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Em geral, há edema (periorbital, facial, nas extremidades), causado pela retenção de sódio e água resultante da alteração na função glomerular. Os sintomas costumam ser inespecíficos. Nos casos acompanhados por hipertensão (um achado comum), pode haver cefaleia. A febre é incomum. A lesão glomerular grave (que geralmente ocorre nas apresentações agudas graves das formas mais crônicas ou destrutivas da GN) pode ser acompanhada de proteinúria significativa (síndrome nefrótica), anasarca, ascite e comprometimento grave da função renal.

A GN pós-estreptocócica típica não tem tratamento específico. A antibioticoterapia é indicada se uma infecção ainda

Quadro 22-1 Doenças glomerulares encontradas na infância

Doença	Curso clínico	Prognóstico
GN pós-infecciosa. O início ocorre 10-14 dias após a doença aguda, em geral causada por estreptococos. As características incluem início agudo, urina cor de chá, insuficiência renal leve a grave e edema	A fase aguda geralmente termina em 2 semanas. A resolução completa ocorre em 95% dos casos. A gravidade da insuficiência renal e da hipertensão varia. A micro-hematúria pode persistir por 18 meses A hipocomplementemia desaparece em 1-30 dias	Excelente. A doença crônica é rara. Proteinúria grave, apresentação ou curso atípico ou hipocomplementemia persistente sugerem outra doença
GN membranoproliferativa. A apresentação varia entre micro-hematúria leve e síndrome GN aguda. O diagnóstico é estabelecido por meio de biópsia renal. A etiologia é desconhecida. Os tipos I e II são mais comuns. A lesão é crônica	O curso pode ser de leve a grave (rápida piora da função renal); pode simular a GN pós-infecciosa. A proteinúria pode ser grave. A redução do sistema de complemento vai de intermitente a persistente. A hipertensão costuma ser significativa	O tipo I pode responder aos corticosteroides. O tipo II (doença por depósitos densos) é menos tratável; a redução na função vai de imediata até 15 anos em 30-50% dos casos não tratados
Nefropatia IgA. A apresentação clássica é a hematúria macroscópica assintomática durante doença aguda não relacionada, com micro-hematúria entre os episódios. Há casos eventuais de síndrome GN aguda. A etiologia é desconhecida. O diagnóstico é feito por biópsia	Noventa por cento dos casos desaparecem em 1-5 anos. Os episódios de hematúria macroscópica se resolvem após a recuperação da doença aguda. A gravidade da insuficiência renal e da hipertensão varia. A proteinúria ocorre em casos mais graves e atípicos	Geralmente bom. Uma pequena porcentagem desenvolve insuficiência renal crônica. A proteinúria no intervalo nefrótico é um mau sinal. Não existe uma medicação universalmente aceita. (Os corticosteroides podem ser úteis nos casos graves)
GN da Púrpura de Henoch-Schönlein. O grau de acometimento renal varia. A micro-hematúria assintomática é bastante comum, mas pode ocorrer síndrome GN. A biópsia renal é recomendada nos casos graves; pode fornecer informações prognósticas	A apresentação varia com a gravidade da lesão renal. Em casos raros, pode progredir rapidamente para insuficiência renal grave. A hipertensão varia. Pode haver proteinúria no intervalo nefrótico e redução grave na função renal	Em geral, o prognóstico é bom. Os pacientes com > 50% de redução na função renal ou proteinúria maior que 1 g/24 h podem desenvolver insuficiência renal crônica. A gravidade dos achados da biópsia renal pode determinar melhor a abordagem em tais casos. Não existe medicação universalmente aceita
GN lúpica. A micro-hematúria e a proteinúria raramente são os primeiros sinais dessa doença sistêmica. O acometimento renal varia, mas pode haver GN grave subsequente com remissões e exacerbações no decorrer do curso da doença	O comprometimento renal vai de leve a grave. A complexidade clínica depende do grau de insuficiência renal e dos outros sistemas afetados. A hipertensão é significativa. As manifestações da gravidade da lesão renal orientam a intervenção terapêutica	O comprometimento renal é responsável pela morbidade mais significativa no LES. O controle da hipertensão afeta o prognóstico renal. A medicação é guiada por sintomas, sorologia e lesão renal. Pode ocorrer insuficiência renal terminal
GN hereditária (p. ex., síndrome de Alport). A transmissão é autossômica dominante/ligada ao cromossomo X, com história familiar marcada por insuficiência renal terminal, especialmente em indivíduos masculinos jovens. Há associação de surdez e anomalias oftalmológicas	Não há síndrome aguda. Indivíduos do sexo feminino geralmente são menos afetados, mas são portadores. A hipertensão e a proteinúria elevada ocorrem com o avanço da insuficiência renal. Não há tratamento conhecido	Proteinúria progressiva e hipertensão ocorrem precocemente, com declínio gradual na função renal em pacientes gravemente afetados. A doença progride para estágio terminal na maioria dos indivíduos do sexo masculino

estiver presente. Problemas com a função renal e a hipertensão resultante podem necessitar de acompanhamento cuidadoso e redução da ingestão de sal, diuréticos ou outros fármacos anti-hipertensivos. Nos casos graves de insuficiência renal, pode haver necessidade de hemodiálise ou de diálise peritoneal. Corticosteroides também podem ser administrados na tentativa de influenciar o curso da GN.

Os achados anormais agudos geralmente desaparecem em 2-3 semanas. O complemento sérico (C3) pode ser normal já no 3º dia ou depois de 30 dias do início. As glomerulonefrites consumidoras de complemento também incluem GN membranoproliferativa (GN crônica com redução persistente do sistema complemento) e GN lúpica. Embora a hematúria microscópica possa persistir por até 1 ano, 85% das crianças recuperam-se completamente. Piora persistente da função renal, anormalidades urinárias por mais de 18 meses, hipocomplementemia persistente e síndrome nefrótica são maus sinais. Se qualquer um deles estiver presente, há indicação de biópsia renal.

2. Nefropatia IgA

Quando a hematúria macroscópica assintomática parece acompanhar uma doença febril aguda menos significativa ou outro evento estressante, o diagnóstico de nefropatia IgA pode ser considerado. Ao contrário da GN pós-infecção, a nefropatia IgA não está associada à infecção estreptocócica anterior, o complemento não se encontra reduzido e, em 50% dos casos, o nível sérico de imunoglobulina A está elevado. Em geral, não há sinais ou sintomas

associados. A hematúria macroscópica desaparece em alguns dias, e não ocorrem sequelas sérias em 85% dos casos. O tratamento não é indicado, e o prognóstico é bom na maioria dos casos. O prognóstico é reservado se houver presença ou desenvolvimento de proteinúria grave, hipertensão ou insuficiência renal. Nesses casos, embora nenhum tratamento seja universalmente aceito, corticosteroides e outros fármacos imunossupressores são utilizados. Ácidos graxos ômega 3 (de óleos de peixe) parecem ser úteis.

3. Púrpura de Henoch-Schönlein

O diagnóstico da púrpura de Henoch-Schönlein baseia-se na presença de um eritema cutâneo maculopapular característico observado principalmente, mas não exclusivamente, nas superfícies dorsais das extremidades inferiores e nádegas. A maioria das crianças apresenta dor abdominal e diarreia com sangue. A artralgia é comum e, dependendo da extensão do comprometimento renal, pode haver hipertensão. As dores articular e abdominal respondem ao tratamento com corticosteroides. O comprometimento renal varia de GN leve com micro-hematúria até GN grave, com graus variáveis de insuficiência renal. A GN com proteinúria grave e insuficiência renal oferece um prognóstico ruim. Vinte por cento de tais casos resultam em insuficiência renal terminal. Não existe um tratamento universalmente aceito, mas os corticosteroides são em geral usados (ver Capítulo 28).

4. Glomerulonefrite membranoproliferativa

A forma "crônica" mais comum de GN na infância é a GN membranoproliferativa. O diagnóstico é estabelecido a partir do aspecto histológico dos glomérulos obtido na biópsia. Há dois tipos histológicos principais de GN membranoproliferativa. Clinicamente, o tipo II tem o pior prognóstico, já que há desenvolvimento de insuficiência renal terminal na maioria dos casos. O tipo I costuma responder ao tratamento com corticosteroides. O componente C3 encontra-se reduzido (em ambos os tipos), podendo ser um marcador útil da resposta ao tratamento.

5. Glomerulonefrite lúpica

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) se baseia em suas inúmeras características clínicas e nos achados laboratoriais, que incluem resultado positivo para o teste de anticorpo antinuclear, redução no nível sérico de complemento e elevação sérica do DNA de cadeia dupla. O comprometimento renal é detectado por meio de graus variáveis de hematúria e proteinúria. Casos mais graves são acompanhados por insuficiência renal e hipertensão. O comprometimento renal importante necessita de tratamento com fármacos imunossupressores e acompanhamento médico regular. Há desenvolvimento de insuficiência renal terminal em 10-15% dos pacientes com LES infantil.

6. Glomerulonefrite hereditária

A GN hereditária mais comumente encontrada é a síndrome de Alport, caracterizada por perda auditiva e GN, que ocorre predominantemente em indivíduos do sexo masculino. É uma forma crônica de GN e, portanto, não apresenta as características clínicas geralmente observadas nos pacientes com processos agudos. Em geral, existe uma história familiar, mas há uma taxa de mutação espontânea de aproximadamente 18%. Em indivíduos com a forma progressiva de GN, ocorre insuficiência renal terminal, em geral na 2ª ou 3ª década de vida. Muito embora não exista atualmente nenhum tratamento para essa doença, o manejo cuidadoso da hipertensão concomitante pode retardar o processo.

Ahn SY, Ingulli E: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: An update. Curr Opin Pediatr 2008;20:157-162 [PMID: 18332711].

Sanders JT, Wyatt RJ: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. Curr Opin Pediatr 2008;20:163-170 [PMID: 18332712].

NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

A nefrite intersticial aguda é caracterizada por inflamação difusa ou focal e edema do interstício renal e comprometimento secundário dos túbulos renais. Essa doença frequentemente está associada ao uso de medicamentos (antibióticos betalactâmicos, como a meticilina).

Pode haver febre, rigidez, dor abdominal ou nos flancos e erupções cutâneas nos casos relacionados a medicamentos. A análise da urina geralmente revela leucocitúria e hematúria. A coloração de Hansel do sedimento urinário em geral indica presença de eosinófilos. A inflamação pode causar piora significativa da função renal. Se o diagnóstico for obscuro devido à ausência de história de exposição a medicamentos ou a toxinas ou à ausência de eosinófilos na urina, uma biópsia renal poderá ser realizada para detectar a inflamação tubular e intersticial característica. A identificação imediata e a remoção do agente causal são cruciais, podendo ser suficientes. O tratamento com corticosteroides é útil em pacientes com insuficiência renal progressiva ou síndrome nefrótica. A insuficiência renal grave requer diálise de suporte.

Gonzalez E et al.: Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008;73:940-946 [PMID: 18185501].

PROTEINÚRIA E DOENÇA RENAL

Raramente a urina está totalmente livre de proteínas, mas a excreção média fica bem abaixo de 150 mg/24 h. Pequenos aumentos na proteína urinária podem acompanhar doenças febris ou esforço e, em alguns casos, ocorrem durante a permanência na posição ereta.

A Figura 22-2 apresenta um algoritmo para a investigação de proteinúria isolada. Na síndrome nefrótica idiopática sem características associadas de GN, pode-se iniciar o tratamento com corticosteroides. Recomenda-se consultoria ou acompanhamento nefrológico, especialmente em pacientes com proteinúria sem causa aparente de difícil manejo ou com recorrência frequente.

NEFROSE CONGÊNITA

A nefrose congênita é uma doença autossômica recessiva rara. Os rins mostram-se pálidos e aumentados e podem apresentar

dilatações microcísticas (doença microcística) dos túbulos proximais e anomalias glomerulares, incluindo proliferação, formações em crescente e espessamento das paredes capilares. A patogênese não está bem esclarecida.

Os lactentes com nefrose congênita geralmente têm baixo peso ao nascer, placenta grande, suturas cranianas afastadas e ossificação tardia. Pode-se observar edema leve após as primeiras semanas de vida. Em seguida, há anasarca, e o abdome pode demonstrar distensão extensa devido à ascite. Proteinúria grave associada à síndrome nefrótica de aparência típica e hiperlipidemia é a regra. A hematúria é comum. Se o paciente sobreviver por tempo suficiente, ocorrerá insuficiência renal progressiva. A maioria dos lactentes afetados sucumbe às infecções nos primeiros meses de vida.

O tratamento prévio à diálise e ao transplante tem pouco a oferecer, a não ser suporte nutricional e manejo da insuficiência renal crônica.

SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA INFANTIL (NEFROSE LIPOIDE, DOENÇA DE LESÃO MÍNIMA)

A síndrome nefrótica é caracterizada por proteinúria, hipoproteinemia, edema e hiperlipidemia. Pode ocorrer em decorrência de qualquer forma de doença glomerular, estando, mais raramente, associada a várias doenças extrarrenais. Nas crianças jovens, a doença geralmente se manifesta como síndrome nefrótica idiopática infantil (nefrose lipoide, doença de lesão mínima), com achados clínicos e laboratoriais característicos, mas sem uma etiologia bem definida.

Achados clínicos

Os pacientes afetados geralmente têm menos de 6 anos de idade quando do início da doença. Em geral, nota-se edema periorbital e oligúria, frequentemente após uma síndrome gripal. Em poucos dias, o aumento do edema — e até mesmo anasarca — torna-se evidente. A maioria das crianças tem poucas queixas, além de vago mal-estar ou dor abdominal. Entretanto, com o "terceiro espaço" do volume plasmático, algumas crianças podem apresentar hipotensão. Com o aumento do edema, pode haver dispneia devido a derrames pleurais.

Apesar da proteinúria grave, o sedimento urinário costuma ser normal, embora a hematúria microscópica possa estar presente. A concentração plasmática de albumina é baixa, e os níveis de lipídeos são elevados. Quando ocorre azotemia, esta geralmente é secundária à depleção do volume intravascular.

A morfologia glomerular é normal, exceto pela fusão dos processos dos podócitos da membrana basal glomerular. Esse achado inespecífico está associado a vários estados de proteinúria.

Complicações

Às vezes, ocorrem infecções (p. ex., peritonite), cuja causa geralmente é pneumocócica. Pode haver hipercoagulabilidade, e há relatos frequentes de fenômenos tromboembólicos. Nos pacientes com doença de lesão mínima, pode-se observar ainda hipertensão, podendo haver insuficiência renal devido à redução da perfusão renal.

Tratamento e prognóstico

Logo que o diagnóstico de síndrome nefrótica idiopática for estabelecido, o tratamento com corticosteroides deverá ser iniciado. Prednisona, 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) é administrada durante 6 semanas em dose diária única. A mesma dose é então administrada em regime de dias alternados durante 6 semanas; depois disso, a dose é gradualmente retirada nos 2 meses subsequentes. O objetivo desse esquema é o desaparecimento da proteinúria. Se não ocorrer remissão durante a fase inicial do tratamento com corticosteroides, uma nova consulta com um nefrologista deverá ser agendada. Se houver remissão, sendo seguida de recidiva, o tratamento deverá ser repetido. Em geral, considera-se biópsia renal quando há pouca ou nenhuma resposta ao tratamento. Deve-se levar em consideração que os achados histológicos talvez não alterem o plano de tratamento, que tem por objetivo eliminar a síndrome nefrótica independentemente da histologia renal subjacente.

A menos que o edema cause sintomas como comprometimento respiratório devido à ascite, os diuréticos devem ser usados com extrema cautela. Os pacientes podem apresentar volume circulante reduzido e também correm risco de trombose intravenosa. O restabelecimento cauteloso do volume circulante com infusão de albumina intravenosa e administração de diuréticos é útil para controlar o edema. Infecções como a peritonite devem ser tratadas imediatamente, a fim de reduzir a morbidade. Aconselha-se imunização com vacina antipneumocócica.

Uma resposta favorável da proteinúria aos corticosteroides e uma resposta favorável subsequente durante a recidiva sugerem um bom prognóstico. A ausência de resposta ou recidiva precoce geralmente indica uma longa série de recidivas. Isso não só pode indicar a presença de nefropatia mais grave, mas também constitui um desafio quanto à seleção do tratamento futuro. O uso de clorambucila ou de ciclofosfamida geralmente é eficaz apenas em crianças que respondem aos corticosteroides. Os pacientes que não respondem à corticoterapia ou que têm recidivas frequentes devem ser encaminhados a um nefrologista pediátrico. O Solu-Medrol ® intravenoso pode ser útil nos casos mais refratários. Quando o uso prolongado de corticosteroides oferece risco de toxicidade, o tratamento concomitante com ciclosporina A ou tacrolimo parece ser útil.

ESCLEROSE GLOMERULAR FOCAL

A esclerose glomerular focal é uma causa da síndrome nefrótica resistente a corticosteroides ou com recidivas frequentes. Sua causa é desconhecida. O diagnóstico é feito por meio de biópsia renal, que mostra glomérulos de aparência normal, bem como alguns glomérulos parcial ou totalmente esclerosados. A lesão oferece implicações prognósticas sérias, pois até 15-20% dos casos podem progredir para insuficiência renal terminal. A resposta ao tratamento com corticosteroides é variável. Em casos difíceis, além de corticosteroides, é usado ciclosporina A ou tacrolimo. Há um número crescente de relatos de que os casos com resposta insatisfatória podem responder ao rituximabe, um anticorpo monoclonal contra o antígeno superficial das células B (CD20). Pode haver recidiva da esclerose glomerular focal após

o transplante renal. A recidiva geralmente é tratada com plasmaférese ou rituximabe (essa medicação tem sido promissora na nefropatia membranosa ou mesangial, bem como na doença de alterações mínimas).

NEFROPATIA MESANGIAL (GLOMERULONEFRITE MESANGIAL)

A nefropatia mesangial é uma outra forma de síndrome nefrótica resistente ao tratamento com corticosteroides. A biópsia renal mostra um claro aumento na matriz mesangial dos glomérulos. Frequentemente, o mesângio expandido contém depósitos de IgM detectáveis na imunofluorescência. A causa é desconhecida. A corticoterapia pode induzir à remissão, mas recidivas são comuns. As opções para tratar esse tipo de síndrome nefrótica são as mesmas descritas anteriormente.

Nefropatia membranosa (glomerulonefrite membranosa)

Embora primariamente de natureza idiopática, a nefropatia membranosa pode ser observada em associação a antigenemia da hepatite B, LES, sífilis congênita e secundária, trombose da veia renal; em doenças imunes, como tireoidite autoimune; e à administração de fármacos, como a penicilamina. A patogênese é desconhecida, mas acredita-se que a lesão glomerular seja consequência da deposição prolongada de complexos antígenos-anticorpos circulantes.

O início da nefropatia membranosa pode ser insidioso ou pode assemelhar-se àquele da síndrome nefrótica idiopática infantil (ver seção anterior). Ocorre mais frequentemente em crianças maiores e em adultos. A proteinúria da nefropatia membranosa responde pouco aos corticosteroides, embora a corticoterapia em baixas doses possa reduzir ou retardar o desenvolvimento da insuficiência renal crônica. O diagnóstico é feito por biópsia renal.

Fine RN: Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. Pediatr Nephrol 2007;22:496 [PMID: 17186280].

Gipson DS et al.: Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009;124:747-757 [PMID: 19651590].

DOENÇAS DOS VASOS RENAIS

TROMBOSE DA VEIA RENAL

Nos recém-nascidos, a trombose da veia renal pode ser uma complicação de sepse ou desidratação. Pode ser observada em lactentes de mães diabéticas; estar associada à cateterização da veia umbilical ou resultar de qualquer doença que produza um estado de hipercoagulabilidade (p. ex., deficiência do fator de coagulação, LES ou trombocitose). A trombose da veia renal é menos comum em crianças maiores e em adolescentes. Pode desenvolver-se após traumatismo ou sem nenhum fator predisponente aparente. A trombose espontânea da veia renal está associada à glomerulonefropatia membranosa. A síndrome nefrótica pode causar ou resultar da trombose da veia renal.

Achados clínicos

A trombose da veia renal em recém-nascidos geralmente se caracteriza pelo desenvolvimento repentino de uma massa abdominal. Se a trombose for bilateral, poderá haver oligúria; o débito urinário pode ser normal na presença de trombo unilateral. Em crianças maiores, dor no flanco, às vezes com massa palpável, é uma manifestação comum.

Não existe um único teste laboratorial para diagnosticar a trombose da veia renal. Em geral, há presença de hematúria; a proteinúria é menos constante. No recém-nascido, pode haver trombocitopenia, mas isso é raro em crianças maiores. O diagnóstico é feito por ultrassonografia e dopplerfluxometria.

Tratamento

A anticoagulação com varfarina é o tratamento de escolha em recém-nascidos e em crianças maiores. No recém-nascido, a administração de varfarina combinada com o tratamento do problema de base geralmente é suficiente. O manejo em outros casos é menos direto. A tendência de recidiva e de embolização levou alguns a recomendar anticoagulação a longo prazo. Se houver suspeita de GN membranosa subjacente, deve-se realizar uma biópsia.

Curso clínico e prognóstico

A taxa de mortalidade da trombose da veia renal nos recém-nascidos depende da causa subjacente. Em tromboses unilaterais, o prognóstico de função renal adequada é bom. A trombose da veia renal pode, em alguns casos raros, apresentar recidiva no mesmo rim ou ocorrer no rim contralateral anos depois do episódio original de formação de trombo. A extensão para a veia cava com embolia pulmonar é possível.

DOENÇA RENAL ARTERIAL

Doença arterial (p. ex., hiperplasia fibromuscular, estenose congênita) é uma causa rara de hipertensão nas crianças. Embora haja poucas pistas clínicas específicas às lesões arteriais subjacentes, deve-se suspeitar dessas lesões em crianças com hipertensão grave, com início aos 10 anos ou antes, ou com visualização retardada na cintigrafia nuclear dos rins. O diagnóstico é estabelecido por arteriografia renal com mensurações seletivas de renina na veia renal. Algumas dessas lesões podem ser tratadas com angioplastia transluminal ou cirurgia (ver seção mais adiante sobre Hipertensão), mas o reparo pode ser tecnicamente impossível em crianças pequenas. Apesar de a trombose das artérias renais ser rara, ela deve ser considerada em um paciente com início agudo de hipertensão e hematúria em contexto compatível (p. ex., em associação com hiperviscosidade ou cateterismo da artéria umbilical). O diagnóstico e o tratamento precoces oferecem a melhor chance de restabelecimento do fluxo sanguíneo renal.

Tullus K: Renovascular hypertension in children. Lancet 2008; 371:1453-1463 [PMID: 18440428].

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA

A síndrome hemolítico-urêmica é a causa glomerular vascular mais comum de insuficiência renal aguda na infância. A forma diarreica geralmente resulta da infecção por cepas de *Shigella* ou *Escherichia coli* produtoras de toxina Shiga (também chamadas de produtoras de verotoxina). A ingestão de carne bovina malcozida ou de alimentos não pasteurizados é uma fonte comum. Existem vários sorotipos, mas o patógeno mais comum nos EUA é *Escherichia coli* O157:H7. A queixa de apresentação mais frequente é diarreia com sangue, seguida de hemólise e de insuficiência renal. A verotoxina circulante causa dano endotelial, que leva a deposição de plaquetas, oclusão microvascular com hemólise subsequente e trombocitopenia. A ativação endotelial microvascular também pode ser induzida por fármacos (p. ex., ciclosporina A); por vírus (HIV); e por infecções pneumocócicas, nas quais a neuraminidase bacteriana expõe o antígeno de Thomsen-Friedenreich nos eritrócitos, nas plaquetas e nas células endoteliais, causando, assim, agregação plaquetária, dano endotelial e hemólise. Casos raros são causados por fatores genéticos (p. ex., redução congênita do complemento C3 e deficiência do fator H).

Achados clínicos

A forma epidêmica inicia com sintomas de dor abdominal, diarreia e vômitos. Em seguida, ocorrem oligúria, palidez e sangramentos, principalmente gastrintestinal. Há desenvolvimento de hipertensão e convulsões em algumas crianças — em especial aquelas que desenvolvem insuficiência renal grave e excesso de líquido. Também pode haver acometimento endotelial importante no SNC.

A anemia é profunda, e fragmentos eritrocitários são observados no esfregaço sanguíneo. Uma contagem elevada de reticulócitos confirma a natureza hemolítica da anemia, mas ela talvez não seja percebida na presença de insuficiência renal. A trombocitopenia é profunda, mas outras anomalias de coagulação são menos consistentes. Os produtos de degradação da fibrina sérica geralmente estão presentes, mas a coagulação intravascular disseminada fulminante é rara. Em geral, há presença de hematúria e proteinúria. O nível sérico de complemento é normal, exceto nos casos relacionados à predisposição congênita.

Complicações

Em geral resultam da insuficiência renal. Problemas neurológicos, especialmente convulsões, podem decorrer da hiponatremia, da hipertensão ou da doença vascular do SNC. Deve-se prever a ocorrência de sangramento grave, necessidade de transfusão e infecções nosocomiais.

Tratamento

Atenção especial ao balanço hidroeletrolítico é essencial. Acredita-se que o uso de agentes antimotilidade e de antibióticos agrave a doença. Os antibióticos podem causar regulação para cima e liberação de grandes quantidades de toxina Shiga. O diagnóstico no momento adequado melhora o prognóstico. Como o fator estimulante da prostaciclina, um potente inibidor da agregação plaquetária, pode estar ausente em alguns casos, a infusão de plasma ou plasmaférese tem sido defendida em casos graves (geralmente naqueles casos com comprometimento grave do SNC). Os inibidores plaquetários também têm sido empregados, mas os resultados não são significativos, principalmente na fase tardia da doença. Contudo, o uso de um inibidor plaquetário no início da doença, na tentativa de interromper o consumo de plaquetas e a oclusão microvascular, pode evitar a necessidade de transfusões de plaquetas e reduzir a progressão da insuficiência renal. As transfusões de hemácias e de plaquetas podem ser necessárias. Embora o risco de sobrecarga volêmica seja significativo, isso pode ser minimizado pela diálise. O tratamento com eritropoietina (epoetina α) pode reduzir a necessidade de transfusão de hemácias. Apesar de não haver um tratamento universalmente aceito, o controle rígido da hipertensão, o suporte nutricional adequado e o uso de diálise quando necessário podem reduzir a morbimortalidade. Se a insuficiência renal for "não oligúrica" e se o débito urinário for suficiente para impedir sobrecarga de líquidos e de eletrólitos, o manejo da insuficiência renal sem o uso de diálise será possível.

Curso clínico e prognóstico

Comumente, as crianças recuperam-se do episódio agudo em 2-3 semanas. Doença renal residual (incluindo hipertensão) ocorre em aproximadamente 30%, e insuficiência renal terminal ocorre em mais ou menos 15%. Portanto, o acompanhamento de crianças em recuperação de síndrome hemolítico-urêmica deve incluir determinações seriadas da função renal por 1-2 anos e monitoração da pressão sanguínea por 5 anos. A mortalidade (em torno de 3-5%) é mais provável na fase inicial, em consequência principalmente de complicações do SNC e cardíacas.

Copelovitch L, Kaplan BS: Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2008;23:1951-1956 [PMID: 17564729].

Iijima K et al.: Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. Clin Exp Nephrol 2008;12:16-19 [PMID: 18175052].

INSUFICIÊNCIA RENAL

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A insuficiência renal aguda é a incapacidade abrupta de excretar urina em quantidade ou composição suficiente para manter a homeostase dos líquidos corporais. A causa mais comum nas crianças é a desidratação. Todavia, sinais de insuficiência renal aguda em um paciente hospitalizado levam a muitas outras possibilidades: perfusão renal comprometida ou isquemia renal, doença renal aguda, comprometimento vascular renal, necrose tubular aguda ou uropatia obstrutiva. O Quadro 22-2 lista tais causas pré-renais, renais e pós-renais.

Quadro 22-2 Classificação da insuficiência renal

Pré-renal
- Desidratação devido a gastrenterite, desnutrição ou diarreia
- Hemorragia, lesão aórtica ou dos vasos renais, traumatismo, doença ou cirurgia cardíaca, trombose renal arterial
- Acidose diabética
- Hipovolemia associada a extravasamento capilar ou síndrome nefrótica
- Choque
- Insuficiência cardíaca

Renal
- Síndrome hemolítico-urêmica
- Glomerulonefrite aguda
- Hipoperfusão renal prolongada
- Nefrotoxinas
- Necrose tubular aguda ou nefropatia vascular
- Necrose renal (cortical)
- Coagulação intravascular: choque séptico, hemorragia
- Doenças dos vasos renais
- Distúrbios iatrogênicos
- Infecções graves
- Afogamento, especialmente em água doce
- Cristalúria: sulfonamida ou ácido úrico
- Hipercalcemia decorrente de tratamento oncológico
- Insuficiência hepática

Pós-renal
- Obstrução devido a tumor, hematoma, valvas uretrais posteriores, estenose da junção ureteropélvica, estenose da junção ureterovesical, ureterocele
- Cálculos
- Traumatismo ao rim solitário ou ao sistema coletor
- Trombose da veia renal

Achados clínicos

A característica principal da insuficiência renal precoce é a oligúria. Embora um diagnóstico etiológico exato possa não ser evidente inicialmente, classificar a oligúria como mostrado no Quadro 22-2 é útil para determinar se uma causa imediatamente reversível está presente.

Se a causa de elevação sérica do nitrogênio ureico e de creatinina ou da oligúria for desconhecida, as entidades que podem ser rapidamente identificadas e tratadas (p. ex., depleção volêmica) devem ser consideradas primeiro. Assim que a perfusão renal for normalizada e não houver evidências clínicas de doença renal *de novo*, pode-se considerar o diagnóstico de necrose tubular aguda (nefropatia vasomotora, lesão isquêmica).

A. Causas pré-renais

A causa mais comum de redução da função renal em crianças é o comprometimento da perfusão renal. Geralmente é secundária à desidratação, embora anomalias da vasculatura renal e baixo desempenho cardíaco também possam estar envolvidos. O Quadro 22-3 lista os índices urinários úteis para diferenciar esses problemas "pré-renais" da verdadeira lesão parenquimatosa renal, como ocorre na necrose tubular aguda.

B. Causas renais

As causas de insuficiência renal intrínsecas aos rins incluem glomerulonefrites agudas, síndrome hemolítico-urêmica, nefrite intersticial aguda e lesão nefrotóxica. O diagnóstico de necrose tubular aguda (nefropatia vasomotora) — que é reservado para aqueles casos nos quais a lesão isquêmica renal é a causa provável — deve ser considerado quando a correção dos problemas pré-renais ou pós-renais não melhorar a função renal e não houver evidências de doença renal *de novo*.

Quadro 22-3 Análises de urina

	Insuficiência pré-renal	Necrose tubular aguda
Osmolaridade urinária	50 mOsm/kg > osmolaridade plasmática	≤ osmolaridade plasmática
Sódio urinário	< 10 mEq/L	> 20 mEq/L
Proporção creatinina urinária:creatinina sérica	> 40:1	< 40:1
Gravidade específica	> 1,020	1,012-1,018

C. Causas pós-renais

A insuficiência pós-renal, geralmente observada em recém-nascidos com anomalias anatômicas urológicas, é acompanhada de graus variados de insuficiência renal. A abordagem do problema nas crianças muito pequenas foi descrita anteriormente no capítulo, mas é preciso sempre ter em mente a possibilidade de obstrução aguda do trato urinário na insuficiência renal aguda, especialmente no caso de anúria de início agudo.

Complicações

A gravidade clínica das complicações depende do grau de comprometimento da função renal e da oligúria. As complicações comuns incluem (1) carga hídrica (hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar), (2) distúrbios eletrolíticos (hiperpotassemia), (3) acidose metabólica, (4) hiperfosfatemia e (5) uremia.

Tratamento

Uma sonda vesical de demora é inserida para garantir o débito urinário. Se o volume de urina for insignificante e a insuficiência renal estiver estabelecida, a sonda deve ser removida, a fim de minimizar o risco de infecção. Os fatores pré-renais ou pós-renais devem ser excluídos ou corrigidos, e o volume circulante normal deve ser mantido com aporte adequado de líquidos. A mensuração rígida do aporte e do débito deve ser mantida, e o aporte deve ser ajustado conforme a redução do débito. A resposta do paciente é avaliada pelo exame físico e pelo débito urinário. A mensuração da pressão venosa central pode ser indicada. Pode-se tentar aumentar o débito urinário com diuréticos como furosemida (1-5 mg/kg, por dose, IV, máximo de 200 mg). A dose eficaz depende do comprometimento da função renal (se < 50%, iniciar tentativa de diurese com dosagem máxima). Se não houver uma resposta dentro de 1 h e o débito urinário

permanecer baixo (< 0,5 mL/kg/h), a dose de furosemida, se ainda não tiver sido maximizada, deve ser elevada para 5 mg/kg. Em alguns casos, a adição de um diurético tiazídico de longa duração como metolazona pode melhorar a resposta. Se não ocorrer diurese com a dosagem máxima, a administração complementar de diuréticos deve ser interrompida.

Se essas manobras estimularem um pouco de fluxo urinário, mas as evidências bioquímicas de insuficiência renal aguda persistirem, a insuficiência renal aguda não oligúrica resultante pode ser mais fácil de manejar. O excesso de líquidos e a diálise podem ser evitados. Entretanto, se os medicamentos e os nutrientes necessários excederem o débito urinário, a diálise será indicada. O uso de diálise antes do desenvolvimento das complicações iniciais da insuficiência renal aguda provavelmente melhore o manejo clínico e o desfecho. É importante ajustar a dosagem da medicação de acordo com o grau de função renal.

A. Diálise aguda: indicações

As indicações imediatas para diálise são (1) hiperpotassemia grave; (2) acidose metabólica refratária (geralmente em uma situação em que o excesso de líquidos impede a administração de bicarbonato de sódio); (3) excesso de líquidos com ou sem hipertensão grave ou insuficiência cardíaca congestiva (uma situação que pode comprometer seriamente a nutrição ou a administração de medicamentos); e (4) sintomas de uremia, geralmente caracterizada por depressão do SNC nas crianças.

B. Métodos de diálise

Em geral, prefere-se a diálise peritoneal em crianças em razão da facilidade de realização e tolerância do paciente. Embora a diálise peritoneal seja tecnicamente menos eficaz que a hemodiálise, a estabilidade hemodinâmica e o controle metabólico podem ser mantidos com mais facilidade, já que essa técnica pode ser aplicada de forma relativamente regular. A hemodiálise deve ser considerada (1) se houver intenção de rápida remoção de toxinas, (2) se o tamanho do paciente indicar que a hemodiálise é menos complicada tecnicamente e bem tolerada hemodinamicamente, ou (3) se houver impedimentos para uma diálise peritoneal eficaz (p. ex., íleo, aderências). Além disso, se o acesso vascular e o uso de anticoagulação não foram empecilhos, pode-se realizar um processo lento e contínuo de hemodiálise (tratamento de reposição renal contínuo).

C. Complicações da diálise

As complicações da diálise peritoneal incluem peritonite, depleção volêmica e complicações da técnica, como extravasamento de dialisado e comprometimento respiratório a partir de líquido dialisado intra-abdominal. A peritonite pode ser evitada pela técnica de assepsia rigorosa. As culturas do líquido peritoneal são obtidas conforme indicação clínica. O extravasamento é reduzido por meio da colocação adequada de cateter e volumes apropriados de dialisado intra-abdominal. A diálise é útil para manter o equilíbrio eletrolítico. Pode-se adicionar potássio (ausente nas soluções padrão de dialisado) conforme a necessidade. O fosfato também está ausente, pois a hiperfosfatemia é um problema esperado na insuficiência renal. No entanto, se a ingestão de fosfato estiver inadequada, a hipofosfatemia deverá ser considerada. A correção do excesso de líquidos é obtida usando-se líquido de diálise osmolar alta. Concentrações maiores de dextrose (máximo de 4,25%) podem corrigir o excesso de líquidos rapidamente, oferecendo risco de hiperglicemia. A remoção de líquidos também pode ser aumentada com trocas mais frequentes do dialisado, mas a rápida transferência osmótica de água pode resultar em hipernatremia.

Até mesmo em lactentes menores, a hemodiálise pode corrigir rapidamente os principais distúrbios metabólicos e eletrolíticos, bem como o excesso de líquidos. O processo é altamente eficaz, mas a velocidade das trocas pode causar problemas, como a instabilidade hemodinâmica. A anticoagulação geralmente é necessária. O monitoramento cuidadoso dos parâmetros bioquímicos adequados é importante. Observe que durante ou imediatamente após o procedimento, a coleta de sangue produzirá resultados duvidosos, uma vez que ainda não haverá um equilíbrio entre os compartimentos extravasculares e o sangue. Um acesso vascular deve ser obtido e cuidadosamente monitorado.

Curso clínico e prognóstico

Se ocorrer oligúria grave, esta irá durar aproximadamente 10 dias. Anúria ou oligúria com duração maior que 3 semanas torna improvável o diagnóstico de necrose tubular aguda e favorece diagnósticos alternativos, como lesão vascular, isquemia grave (necrose cortical), GN ou obstrução. A fase diurética começa com o aumento no débito urinário para grandes volumes de urina isostenúrica contendo níveis de sódio de 80-150 mEq/L. Durante a fase de recuperação, os sinais e sintomas diminuem rapidamente, embora a poliúria persista por vários dias ou semanas. As anomalias urinárias desaparecem completamente em alguns meses. Se não houver recuperação renal, deve-se providenciar diálise crônica e, por fim, transplante renal.

Andreoli SP: Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 2009; 24:253-263 [PMID: 19083019].

Walters S et al.: Dialysis and pediatric acute kidney injury: Choice of renal support modality. Pediatr Nephrol 2009;24:37-48 [PMID 18483748].

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal crônica em crianças geralmente resulta de anomalias no desenvolvimento dos rins ou do trato urinário. Os lactentes com agenesia renal não costumam sobreviver. Dependendo do grau de disgenesia (incluindo desenvolvimento multicístico), a função renal resultante irá determinar o desfecho. O desenvolvimento anormal do trato urinário pode não permitir o desenvolvimento renal normal. A uropatia obstrutiva ou a nefropatia com refluxo vesicureteral grave, sem (ou apesar de) intervenção cirúrgica, continua a causar uma ocorrência significativa de insuficiência renal progressiva em crianças. Nas crianças maiores, as glomerulonefrites crônicas e nefropatias, lesão nefrotóxica irreversível ou síndrome hemolítico-urêmica também podem causar insuficiência renal crônica.

Quando a insuficiência renal crônica é congênita, a incapacidade de concentrar urina resulta em poliúria. Os pacientes afetados geralmente não conseguem desenvolver-se. Sem cuidados médicos, as crianças com insuficiência renal crônica persistente podem apresentar complicações como raquitismo ou anemia.

A insuficiência renal crônica pode ser subsequente à GN aguda ou desenvolver-se com a GN crônica na ausência de um episódio agudo evidente. A falha no crescimento depende da idade à apresentação e da rapidez com que é reduzida a função renal. Algumas glomerulonefrites crônicas (p. ex., GN membranoproliferativa) podem progredir de forma despercebida se anormalidades sutis no sedimento urinário não forem detectadas ou forem ignoradas. Qualquer criança com histórico de GN crônica ou de lesão renal importante precisa de acompanhamento clínico e monitoramento da função renal e da pressão sanguínea frequentes.

Complicações

O tecido renal não afetado remanescente pode compensar a perda gradual de néfrons funcionais na insuficiência renal crônica progressiva, mas as complicações da insuficiência renal aparecem quando a capacidade compensatória está comprometida. Em crianças com função renal reduzida durante o desenvolvimento e incapazes de concentrar a urina, a poliúria e a desidratação são problemas mais prováveis que o excesso de líquidos. O débito deve diminuir gradualmente à medida que a insuficiência renal progride para a fase terminal; entretanto, algumas crianças podem continuar produzindo quantidades razoáveis de urina (mas não de boa qualidade), embora necessitem de diálise. Também pode ocorrer um estado perdedor de sal. Por outro lado, as crianças que desenvolvem insuficiência renal crônica devido a doença glomerular ou lesão renal apresentarão retenção de sódio e água e desenvolverão hipertensão.

A acidose metabólica e o atraso no crescimento ocorrem na fase inicial da insuficiência renal crônica. Distúrbios no metabolismo do cálcio, do fósforo e de vitamina D que resultam em osteodistrofia renal necessitam de atenção imediata. Embora a compensação renal e o nível elevado de hormônio paratireóideo consigam manter uma concentração sérica normal de fosfato no início do processo, essa resposta fisiopatológica à hiperfosfatemia será refletida pelo aumento do hormônio paratireóideo e da fosfatase alcalina.

Os sintomas urêmicos ocorrem na fase tardia da insuficiência renal crônica e incluem desde anorexia, apatia e letargia, até torpor e coma. As anomalias eletrolíticas concomitantes podem ocasionar convulsões. Na maioria das vezes, as convulsões são consequência da hipertensão ou da hipocalcemia não tratadas (especialmente com rápida correção da acidose). A anemia (normocrômica e normocítica a partir da síntese de eritropoietina renal reduzida) é comum. Podem ocorrer disfunção plaquetária e outras anomalias do sistema de coagulação. O sangramento — principalmente gastrintestinal — pode ser um problema. Pode haver pericardite urêmica, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar e hipertensão.

Tratamento

A. Manejo das complicações

O tratamento da insuficiência renal crônica tem o objetivo principal de controlar as complicações relacionadas. Hipertensão, hiperpotassemia, hiperfosfatemia, acidose e anemia são alguns dos problemas que ocorrem precocemente. A acidose pode ser tratada com soluções de citrato de sódio, contanto que a adição de sódio não agrave a hipertensão. A restrição de sódio é aconselhável quando houver hipertensão. A hiperfosfatemia é controlada por restrição alimentar e ligantes de fosfato na dieta (p. ex., carbonato de cálcio). Deve-se administrar vitamina D para manter o cálcio sérico em níveis normais. Quando o nível de nitrogênio ureico exceder aproximadamente 50 mg/dL ou se a criança estiver letárgica ou anoréxica, deve-se restringir a proteína na dieta. A restrição de potássio será necessária quando a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuir para um nível em que o débito urinário apresentar uma redução acentuada. A dieta deve ser mantida para o aporte das necessidades diárias da criança.

A função renal deve ser monitorada regularmente (creatinina e nitrogênio ureico). Os níveis séricos de eletrólitos, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, hemoglobina e hematócrito também devem ser monitorados, a fim de orientar alterações no manejo de líquidos e da dieta, bem como as dosagens de ligante de fosfato, citrato tamponado, vitamina D, medicações para controle da pressão sanguínea e epoetina alfa. A falha no crescimento pode ser tratada com hormônio do crescimento recombinante humano. Essas áreas de tratamento requerem monitoramento cuidadoso, para minimizar os sintomas enquanto se avalia a necessidade de diálise crônica e de transplante.

Deve-se evitar medicamentos que agravam a hipertensão; aumentam a concentração de sódio, potássio ou fosfato; ou aumentam a produção de nitrogênio ureico. O manejo bem-sucedido baseia-se muito na educação do paciente e da família.

Deve-se também prestar atenção às necessidades psicossociais do paciente e da família, à medida que se ajustam à doença crônica, e à necessidade de diálise e de transplante renal.

B. Diálise e transplante

Atualmente, a taxa de sobrevida de enxerto para transplantes renais com doador vivo relacionado é de 90% em 1 ano, 85% em 2 anos e 75% em 5 anos. No transplante com doador cadáver, as taxas de sobrevida são de 76, 71 e 62%, respectivamente. Em geral, a taxa de mortalidade é de 4% para os receptores de rim de doadores vivos relacionados e de 6,8% para receptores de órgãos de doador cadáver. Essas porcentagens são afetadas pela alta mortalidade, que chega a 75% nos lactentes menores de 1 ano, principalmente devido a problemas técnicos e complicações da imunossupressão. Um peso corporal de pelo menos 15 kg está associado a um aumento significativo na taxa de sobrevida. Crescimento adequado e bem-estar estão diretamente relacionados à aceitação do enxerto, ao grau de função normal e aos efeitos colaterais dos medicamentos.

A diálise peritoneal crônica (em ambiente domiciliar) e a hemodiálise preservam a vida de crianças à espera do transplante renal. A melhor forma de medir o sucesso da diálise crônica em crianças é o nível de reabilitação física e psicossocial obtido, como a participação contínua de atividades diárias e frequência às aulas. Embora raramente haja recuperação do crescimento, os pacientes conseguem crescer a uma taxa aceitável, apesar de permanecerem nos percentis mais baixos. O uso de epoetina alfa, hormônio do crescimento e melhor controle da osteodistrofia renal contribuem para um melhor desfecho.

Carey WA et al.: Outcomes of dialysis initiated during the neonatal period for treatment of end-stage renal disease: A North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies special analysis. Pediatrics 2007;119:468 [PMID: 17224455].

Rees L: Long-term outcome after renal transplantation in childhood. Pediatr Nephrol 2009;24:475-484 [PMID: 17687572].

Shroff R, Ledermann S: Long-term outcome of chronic dialysis in children. Pediatr Nephrol. 2009;24:463-474 [PMID: 18214549].

HIPERTENSÃO

A hipertensão em crianças geralmente é de origem renal. É uma complicação previsível da doença parenquimatosa renal, mas pode ser detectada no exame físico de rotina em uma criança normal. A melhor compreensão dos papéis da retenção da água e do sal e da atividade excessiva do sistema renina-angiotensina contribuiu muito para o tratamento; contudo, nem todas as formas de hipertensão podem ser explicadas por esses dois mecanismos.

As causas de hipertensão renal no período neonatal incluem (1) anomalias congênitas dos rins ou da vasculatura renal, (2) obstrução do trato urinário, (3) trombose da vasculatura renal ou dos rins e (4) sobrecarga volêmica. Há relatos de alguns casos de elevações aparentemente paradoxais da pressão sanguínea em situações clínicas nas quais se utiliza tratamento diurético crônico, como na displasia broncopulmonar. Os lactentes hipertensos devem ser examinados para pesquisa de anomalias renais, vasculares ou aórticas (p. ex., trombose, neurofibromatose, coarctação), bem como de distúrbios endócrinos, incluindo feocromocitoma e aldosteronismo remediável por glicocorticoides.

Achados clínicos

Uma criança é considerada normotensa se a média das pressões sistólica e diastólica é menor que o percentil 90º para idade e sexo. O percentil 90º no período neonatal é de aproximadamente 85-90/55-65 mmHg para ambos os sexos. No primeiro ano de vida, os níveis aceitáveis são de 90-100/60-67 mmHg. Há aumentos progressivos com o crescimento, que se aproximam gradualmente dos níveis adultos de 100-120/65-75 mmHg no final da adolescência. A mensuração cuidadosa da pressão sanguínea requer tamanho apropriado do manguito e equipamento confiável. O manguito deve ser largo o suficiente para cobrir 2/3 da porção superior do braço e envolver completamente o braço sem sobreposição na parte inflável da braçadeira. Embora uma criança ansiosa possa apresentar uma elevação na pressão sanguínea, as leituras anormais não devem ser atribuídas de forma precipitada a essa causa. A repetição da medição é útil, especialmente após a criança ter sido acalmada.

Os testes laboratoriais de rotina incluem hemograma, exame de urina e urocultura. A radiografia e a ultrassonografia são usadas para estudar a anatomia do trato urinário, o fluxo sanguíneo para os rins e sua função. Uma biópsia renal (que raramente revela a causa da hipertensão, a menos que haja evidências clínicas de doença renal) sempre deve ser realizada com muito cuidado nos pacientes hipertensos e de preferência após o controle das pressões pelo tratamento. A Figura 22-3 apresenta uma sugestão de abordagem em relação a exames ambulatoriais complementares para a avaliação da hipertensão.

Tratamento

A. Emergências hipertensivas agudas

Uma emergência hipertensiva ocorre quando aparecem sinais de comprometimento do SNC pela hipertensão, como papiledema ou encefalopatia. A presença de hemorragia ou exsudato retiniano indica a necessidade de controle imediato e efetivo da pressão. Em crianças, anomalias nos órgãos-alvo secundárias à hipertensão geralmente não estão presentes. O tratamento varia de acordo com a apresentação clínica. As principais classes de fármacos anti-hipertensivos úteis são (1) diuréticos, (2) bloqueadores α e β-adrenérgicos, (3) inibidores da enzima conversora de angiotensina, (4) bloqueadores do canal de cálcio e (5) vasodilatadores.

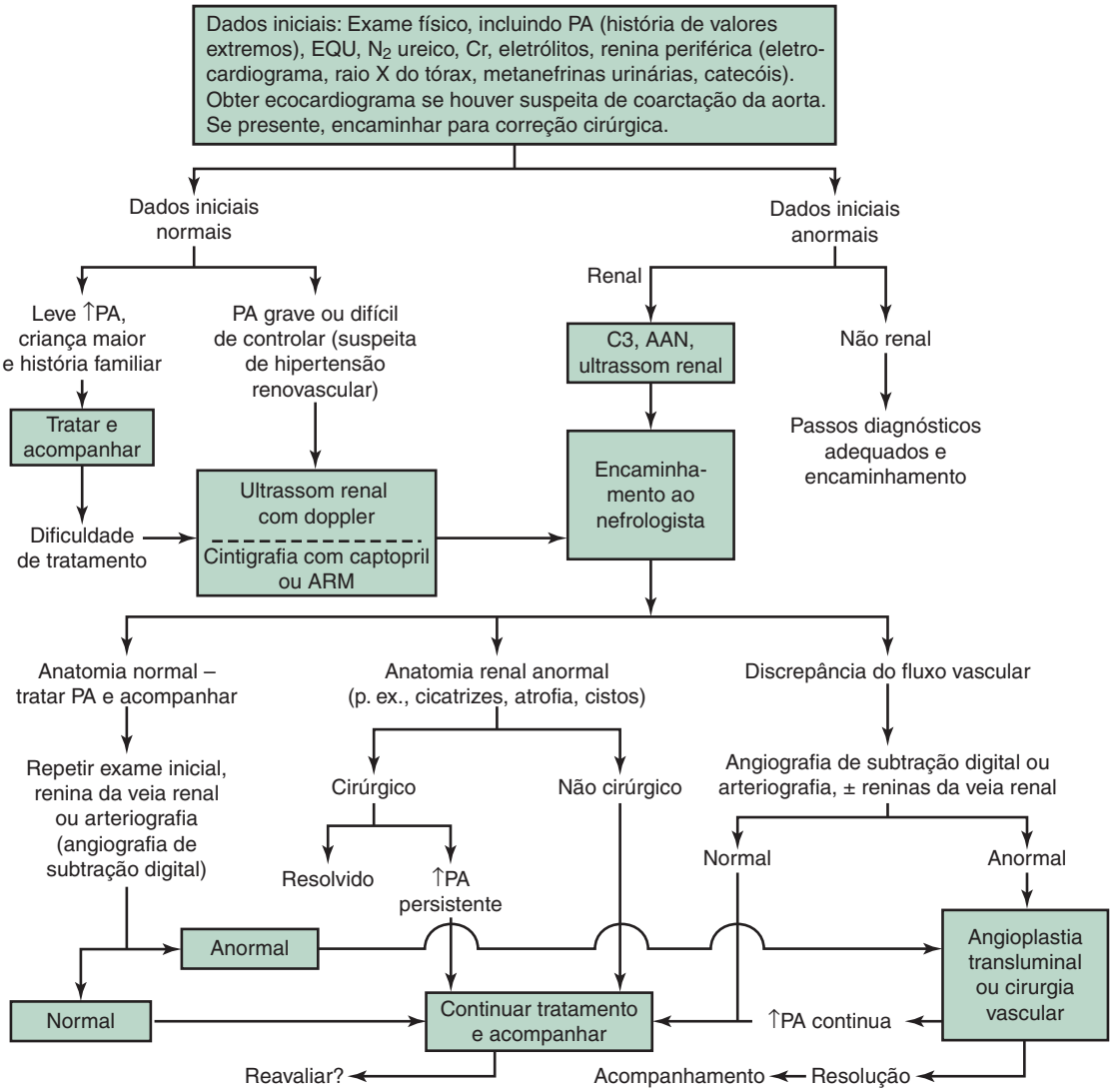
Independentemente do método utilizado para o controle da hipertensão emergencial, deve-se iniciar a administração de medicamentos para controle sustentado, a fim de que a pressão normal seja mantida quando as medidas emergenciais forem interrompidas (Quadro 22-4). Elevações agudas na pressão sanguínea abaixo do percentil 95º para idade podem ser tratadas com anti-hipertensivos orais, com o objetivo de melhora progressiva e controle em até 48 h.

1. Nifedipina sublingual — Este bloqueador do canal de cálcio tem ação rápida e, em doses adequadas, não deve resultar em níveis pressóricos hipotensivos. O líquido pode ser retirado de uma cápsula de 10 mg com uma seringa para aproximação da dosagem pretendida. A dosagem exata para crianças com peso inferior a 10-30 kg é difícil de determinar por esse método, mas 5 mg é um ponto de partida seguro. Como o tratamento é para pressão em elevação, é improvável que os efeitos sejam maiores do que desejado. Crianças maiores com hipertensão maligna necessitam de 10 mg. Em tais casos, a cápsula pode ser simplesmente perfurada e a medicação dissolvida sob a língua do paciente.

Quadro 22-4 Fármacos anti-hipertensivos para tratamento emergencial

Fármaco	Dose oral	Principais efeitos colaterais[a]
Nifedipina	0,25-0,5 mg/kg SL	Rubor, taquicardia
Labetalol	1-3 mg/kg/h IV	Secundários à atividade betabloqueadora
Nitroprusseto de sódio	0,5-10 mg/kg/min — soro	Toxicidade por cianeto, retenção de sódio e água
Furosemida	1-5 mg/kg IV	Secundários à redução volêmica grave, hipopotassemia
Diazoxida	2-10 mg/kg IV em bolo	Hiperglicemia, hiperuricemia, retenção de sódio e água
Hidralazina	0,1-0,2 mg/kg IV	Retenção de sódio e água, taquicardia, rubor

[a]Há relatos de mais efeitos colaterais além daqueles listados.
IV, intravenoso; SL, sublingual.



▲ **Figura 22-3** Abordagem de exames laboratoriais complementares para avaliação de hipertensão. AAN, anticorpo antinuclear; ARM, angiorressonância magnética; C3, complemento; Cr, creatinina; EQU, exame de urina; PA, pressão arterial.

2. Hidralazina intravenosa — Este vasodilatador às vezes é efetivo. A dosagem varia de acordo com a gravidade da hipertensão e deve iniciar com aproximadamente 0,15 mg/kg.

3. Nitroprusseto de sódio — Em uma unidade de tratamento intensivo, este potente vasodilatador é muito efetivo em reduzir a pressão arterial gravemente elevada. A administração de 0,5-10 mg/kg/min reduz a pressão arterial em segundos; a dose deve ser monitorada cuidadosamente. O metabolismo do fármaco resulta na formação de tiocianato; assim, com o uso prolongado, os níveis de tiocianato devem ser monitorados, especialmente na insuficiência renal.

4. Furosemida — Com a administração IV de 1-5 mg/kg, este diurético reduz o volume de sangue e intensifica a eficácia dos fármacos anti-hipertensivos.

B. Hipertensão persistente

Há várias opções disponíveis (Quadro 22-5). Um único fármaco como um betabloqueador (a menos que contraindicado, por exemplo, por doença reativa das vias respiratórias) pode ser adequado para tratar hipertensão leve. Os diuréticos são úteis para tratar a insuficiência renal, mas as desvantagens de um possível desequilíbrio eletrolítico devem ser ponderadas. A monoterapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina é útil, especialmente porque a causa da hipertensão nas crianças é em geral renal. Os bloqueadores do canal de cálcio são cada vez mais úteis e parecem ser bem tolerados pelas crianças. O uso de anti-hipertensivo do tipo vasodilatador requer a administração concomitante de um diurético para contrabalançar o efeito da vasodilatação sobre a elevação do sódio renal, e retenção de água e de um betabloqueador para compensar a taquicardia

Quadro 22-5 Fármacos anti-hipertensivos para tratamento ambulatorial

Fármaco	Dose oral	Principais efeitos colaterais[a]
Hidroclorotiazida	2-4 mg/kg/24 h em dose única ou dividida em 2 doses	Depleção de potássio, hiperuricemia
Furosemida	1-5 mg/kg por dose 2-3 doses por dia	Depleção de potássio e de volume
Hidralazina	0,75 mg/kg/24 h dividida em 4-6 doses	Lúpus eritematoso, taquicardia, cefaleia
Anlodipino	0,2-0,5 mg/kg/dia dividida em 2 doses	Fadiga, cefaleia, rubor facial
Propranolol	0,2-5 mg/kg por dose, 2-3 doses por dia	Síncope, insuficiência cardíaca, hipoglicemia
Minoxidil	0,15 mg/kg por dose, 2-3 doses por dia	Taquicardia, angina, retenção de líquidos, hirsutismo
Captopril	0,3-2 mg/kg por dose, 2-3 doses por dia	Eritema cutâneo, hiperpotassemia, glomerulopatia
Enalapril	0,2-0,5 mg/kg/dia dividido em 2 doses	Proteinúria, tosse, hiperpotassemia
Nifedipina	0,5-1 mg/kg/dia, 3 doses por dia	Rubor, taquicardia
Verapamil	3-7 mg/kg/dia dividido em 2 ou 3 doses	Distúrbio de condução AV

[a]Há relatos de mais efeitos colaterais além daqueles listados.
AV, atrioventricular

de reflexo. Minoxidil, considerado o mais potente dos vasodilatadores orais, pode ser extremamente eficaz no tratamento de hipertensão grave e persistente, mas seu efeito é substancialmente contrabalançado pelos outros efeitos descritos. O hirsutismo é um efeito colateral significativo. O hidrocloreto de hidralazina ainda pode ser o vasodilatador mais utilizado em pacientes pediátricos — mas, de novo, a necessidade de usar dois fármacos adicionais para benefício máximo é reservada para situações graves que necessitam de tratamento com três ou quatro fármacos. Deve-se buscar aconselhamento com um nefrologista pediátrico.

Flynn JT: Hypertension in the young: Epidemiology, sequelae and therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:370 [PMID: 18996836].
Hogg RJ et al.: A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. Pediatr Nephrol 2007;22:695 [PMID: 17216247].

DEFEITOS HEREDITÁRIOS OU DE DESENVOLVIMENTO DOS RINS

Existem muitos defeitos hereditários, de desenvolvimento ou metabólicos dos rins e do sistema coletor. As consequências clínicas incluem anomalias metabólicas, comprometimento do desenvolvimento e crescimento, nefrolitíase, disfunção glomerular renal ou tubular e insuficiência renal crônica. O Quadro 22-6 lista algumas dessas principais patologias; a discussão de patologias mais raras foge ao escopo deste livro.

DISTÚRBIOS DOS TÚBULOS RENAIS

Há três subtipos de acidose tubular renal (ATR): (1) a forma clássica, chamada de tipo I ou ATR distal; (2) a forma perdedora de bicarbonato, chamada de tipo II ou ATR proximal; e (3) tipo IV ou ATR hipercalêmica (rara em crianças), que está associada a hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Os tipos I e II e suas variantes são encontrados mais frequentemente nas crianças. O tipo III é uma combinação dos tipos I e II.

Os principais distúrbios tubulares na infância, como glicinúria, hipouricemia ou glicosúria renal, podem ser decorrentes de um defeito em uma rota de transporte tubular (ver Quadro 22-6).

1. Acidose tubular renal distal (tipo I)

A forma mais comum de ATR distal na infância é a forma hereditária. A apresentação clínica consiste em retardo do crescimento, anorexia, vômitos e desidratação. São observados acidose metabólica hiperclorêmica, hipopotassemia e pH urinário maior que 6,5. A acidose é mais grave na presença de "extravasamento" de bicarbonato. Essa variante de ATR distal com perda de bicarbonato é chamada de tipo III, mas para fins clínicos não precisa ser considerada como uma entidade distinta. A hipercalciúria concomitante pode levar ao raquitismo, à nefrocalcinose, à nefrolitíase e à insuficiência renal.

Outras situações que podem causar ATR distal são listadas entre as entidades apresentadas no Quadro 22-6.

A ATR distal resulta de um defeito no néfron distal, no transporte tubular do íon de hidrogênio ou na manutenção de um gradiente suficientemente alto para a excreção do íon de hidrogênio. Esse defeito pode ser acompanhado por graus de perda de bicarbonato.

O teste clássico para o ATR distal é uma carga ácida de NH_4Cl. O teste é complexo e pode produzir acidose grave. Um teste terapêutico com administração de álcali deve ser usado para excluir ATR proximal (tipo II). A dose de álcali necessária para obter uma concentração plasmática normal de bicarbonato em pacientes com ATR distal é baixa (raramente ultrapassando 2-3 mEq/kg/24 h) — em comparação àquela necessária na ATR proximal (> 10 mEq/kg/24 h). Entretanto, doses mais altas são necessárias se a ATR distal for acompanhada de perda de bicarbonato. A correção da acidose pode resultar na redução das complicações e melhora no crescimento.

A ATR distal em geral é permanente, embora, às vezes, ocorra como uma complicação secundária. Se o defeito não for causado por um distúrbio tubular importante e o dano renal for evitado, o prognóstico será bom.

2. Acidose tubular renal proximal (tipo II)

A ATR proximal, a forma mais comum de ATR na infância, é caracterizada por pH urinário alcalino, perda de bicarbonato na

Quadro 22-6 Defeitos hereditários ou de desenvolvimento do trato urinário

Doenças císticas de origem genética
- Doença policística
- Forma autossômica recessiva (infantil)
- Forma autossômica dominante (adulta)
- Outras síndromes que incluem qualquer uma das formas
- Cistos corticais
- Várias síndromes são conhecidas por apresentarem diferentes manifestações císticas renais, incluindo cistos "simples"; podem não ter efeito significativo sobre a função renal ou estar associadas à doença progressiva
- Cistos medulares
- Rim esponjoso medular
- Doença cística medular (nefronoftise)
- Displasia cística hereditária e familiar
- Nefrose congênita
- Doença "finlandesa"

Doenças renais displásicas
- Aplasia renal (unilateral, bilateral)
- Hipoplasia renal (unilateral, bilateral, total, segmentária)
- Displasia renal multicística (unilateral, bilateral, multilocular, pós-obstrutiva)
- Displasias renais familiares e hereditárias
- Oligomeganefronia

Doenças hereditárias associadas à nefrite
- Nefrite hereditária com surdez e defeitos oculares (síndrome de Alport)
- Síndrome da unha-patela
- Hiperprolinemia familiar
- Síndrome nefrótica hereditária
- Osteólise hereditária com nefropatia
- Nefrite hereditária com síndrome da distrofia torácica asfixiante

Doenças hereditárias associadas à deposição intrarrenal de metabólitos
- Angioceratoma difuso do corpo (doença de Fabry)
- Heredopatia atáxica polineuritiforme (doença de Refsum)
- Várias doenças de depósito (p. ex., monossialogangliosidose G_{M1}, síndrome de Hurler, doença de Niemann-Pick, leucodistrofia metacromática familiar, glicogenose tipo I [doença de von Gierke], glicogenose tipo II [doença de Pompe])
- Amiloidose hereditária (febre mediterrânea familiar, urticária heredofamiliar com surdez e neuropatia, amiloidose familiar primária com polineuropatia)

Doenças renais hereditárias associadas a defeitos no transporte tubular
- Doença de Hartnup
- Anemia de Fanconi
- Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe
- Cistinose (infantil, adolescente, tipos adultos)
- Doença de Wilson
- Galactosemia
- Intolerância hereditária à frutose
- Acidose tubular renal (vários tipos)
- Tirosinemia hereditária
- Glicosúria renal
- Raquitismo resistente à vitamina D
- Pseudo-hipoparatireoidismo

Diabetes insípido resistente à vasopressina
- Hipouricemia
- Doenças hereditárias associadas à litíase
- Hiperoxalúria
- Acidúria L-glicérica
- Xantinúria
- Síndrome de Lesch-Nyhan e variantes, gota
- Nefropatia devido a hiperparatireoidismo familiar
- Cistinúria (tipos I, II, III)
- Glicinúria
- Miscelânea
- Má absorção intestinal hereditária de vitamina B_{12}
- Lipodistrofia total e parcial
- Anemia falciforme
- Síndrome de Bartter

urina e concentração sérica de bicarbonato ligeiramente reduzida. Isso ocorre em consequência de um limiar de bicarbonato mais baixo do que o normal, acima do qual o bicarbonato é detectado na urina. Portanto, a acidificação urinária pode ocorrer quando a concentração sérica de bicarbonato for menor do que esse limiar e o bicarbonato desaparecer da urina; esta capacidade de acidificar a urina reflete uma função tubular distal normal.

A ATR proximal geralmente é um defeito isolado e, no recém-nascido, pode ser considerada um aspecto de imaturidade renal. O início nos lactentes é acompanhado de comprometimento do desenvolvimento e do crescimento, acidose hiperclorêmica, hipopotassemia e, raramente, nefrocalcinose. As formas secundárias resultam de refluxo ou uropatia obstrutiva ou ocorrem em associação a outros distúrbios tubulares (ver Quadro 22-6). A ATR proximal necessita de mais de 3 mEq/kg de álcali por dia para corrigir a acidose. Os níveis séricos de bicarbonato devem ser monitorados semanalmente até que um nível de no mínimo 20 mEq/L seja atingido.

As soluções de citrato (p. ex., Bicitra, Polycitra) são mais facilmente toleradas do que o bicarbonato de sódio. A Bicitra contém 1 mEq/mL de Na^+ e citrato. A Polycitra contém 2 mEq/mL de citrato e 1 mEq cada de Na^+ e K^+. A dosagem diária necessária é dividida em três doses. Pode haver necessidade de suplementação de potássio, já que a adição de sódio no túbulo distal pode exacerbar as perdas de potássio.

O prognóstico é excelente em casos de defeitos isolados, especialmente quando o problema está relacionado à imaturidade renal. O tratamento com álcalis em geral pode ser interrompido após vários meses ou até 2 anos mais tarde. O crescimento deve ser normal, e o aumento gradual no nível sérico de bicarbonato para mais de 22 mEq/L indica a presença de um limiar de bicarbonato maior nos túbulos. Se o defeito fizer parte de uma anomalia tubular mais complexa (síndrome de Fanconi com fosfatúria concomitante, glicosúria e aminoacidúria), o prognóstico irá depender do distúrbio ou da síndrome de base.

SÍNDROME OCULOCEREBRORRENAL (SÍNDROME DE LOWE)

A síndrome de Lowe resulta de várias mutações no gene *OCRL1*, que codifica uma fosfatase do aparelho de Golgi. Os indivíduos masculinos afetados apresentam anomalias nos olhos, no cérebro e nos rins. As características físicas e o grau de retardo mental variam de acordo com a localização da mutação. Além de catarata congênita e buftalmia, o aspecto típico inclui pregas epicantais salientes, proeminência frontal e tendência à escafocefalia. A hipotonia muscular é um achado marcante. As anomalias renais afetam a função tubular e incluem raquitismo hipofosfatêmico com baixos níveis séricos de fósforo, nível sérico de cálcio baixo a normal, níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, ATR e aminoacidúria. O tratamento inclui terapia com álcali, reposição de fosfato e vitamina D. O diagnóstico pré-natal é possível.

ALCALOSE HIPOCALÊMICA CONGÊNITA (SÍNDROME DE BARTTER E SÍNDROME DE GITELMAN)

A síndrome de Bartter é caracterizada por alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica grave, níveis extremamente altos de renina e aldosterona circulantes e ausência paradoxal de hipertensão. À biópsia renal, observa-se marcante hiperplasia justaglomerular.

Acredita-se que a forma neonatal da síndrome de Bartter resulte de mutações em dois genes que afetam o transporte ou de Na^+-K^+ ou de K^+. Estes pacientes apresentam episódios potencialmente fatais de febre e desidratação com hipercalciúria e nefrocalcinose de início precoce. Considera-se que a síndrome de Bartter clássica que se manifesta nos lactentes como poliúria e atraso no crescimento (mas não como nefrocalcinose) resulte de mutações em um gene do canal de cloro. A síndrome de Gitelman ocorre em crianças maiores e é caracterizada por episódios de fraqueza muscular, tetania, hipopotassemia e hipomagnesemia. Essas crianças têm hipocalciúria.

O tratamento com inibidores de prostaglandina e diuréticos poupadores de potássio (p. ex., amilorida combinada com suplementos de magnésio) e potássio pode ser benéfico. Embora o prognóstico seja reservado, alguns pacientes parecem apresentar formas menos graves da doença, compatíveis com maior sobrevida.

CISTINOSE

Existem três tipos de cistinose: adulta, adolescente e infantil. O tipo adolescente é caracterizado por deposição de cistina que, se não tratada, com fosfocisteamina (Cystagon), será acompanhada pelo desenvolvimento de síndrome renal de Fanconi e graus variáveis de insuficiência renal. Em geral, o crescimento é normal. O tipo infantil é o mais comum e o mais grave. As crianças manifestam síndrome de Fanconi no primeiro ou segundo ano de vida e, sem o benefício metabólico do tratamento com Cystagon, progridem para insuficiência renal terminal.

A cistinose resulta de mutações no gene *CTNS*, que codifica um transportador da cistina. Em torno de 50% dos pacientes apresentam uma deleção idêntica. A doença é autossômica recessiva. A cistina é armazenada nos lisossomos celulares em quase todos os tecidos. O acúmulo de cistina causa dano e morte celular, principalmente nos túbulos renais. A insuficiência renal entre as idades de 6 e 12 anos é comum.

Sempre que houver suspeita de cistinose, dever-se-á examinar as córneas com lâmpada de fenda. A deposição do cristal de cistina causa um aspecto de vidro moído quase patognomônico. Os níveis elevados de cistina leucocitária são diagnósticos. O hipotireoidismo é comum.

O tratamento com Cystagon é útil no tratamento de cistinose. Dependendo da progressão da insuficiência renal crônica, o manejo será direcionado para todos os efeitos colaterais da insuficiência renal, com especial atenção ao controle da osteodistrofia renal. A diálise e o transplante podem ser necessários.

Nesterova G, Gahl W: Nephropathic cystinosis: Late complications of a multisystem disease. Pediatr Nephrol 2008;32:863-878 [PMID: 18008091].

DIABETES INSÍPIDO NEFROGÊNICO

A forma recessiva congênita ligada ao cromossomo X do diabetes insípido nefrogênico resulta de mutações no receptor de vasopressina, *AVPR2*. As formas autossômicas (recessiva e dominante) do diabetes insípido nefrogênico são causadas por mutações no gene *AQP2* que codifica uma proteína para o canal de água, aquaporina-2. Aconselhamento genético e teste de mutação encontram-se disponíveis.

Os sintomas são poliúria, polidipsia e comprometimento do desenvolvimento e do crescimento. Em algumas crianças, especialmente se a ingestão de soluto não for restrita, pode haver ajuste para uma osmolaridade sérica elevada. Essas crianças são particularmente suscetíveis a episódios de desidratação, febre, vômito e convulsões.

Pode-se desconfiar do diagnóstico com base no histórico de polidipsia e poliúria refratárias à administração de vasopressina, acetato de desmopressina ou lipressina. O diagnóstico é confirmado por meio de um teste de vasopressina. A restrição hídrica cautelosamente monitorada não aumenta a reabsorção tubular de água acima de 3 mL/min/m^2. A osmolaridade urinária permanece inferior a 450 mOsm/kg, a osmolaridade sérica aumenta e o peso corporal total diminui. A vasopressina deve ser administrada antes da redução ponderal maior que 5% ou antes do aumento da osmolaridade sérica para mais de 320 mOsm/kg. A capacidade de concentração da urina é prejudicada em várias patologias — anemia falciforme, pielonefrite, depleção de potássio, hipercalcemia, cistinose e outras doenças tubulares renais e uropatia obstrutiva — e em consequência de substâncias nefrotóxicas. Crianças em tratamento com lítio devem ser monitoradas quanto ao desenvolvimento de diabetes insípido nefrogênico.

Em lactentes, geralmente é melhor permitir a ingestão de água conforme necessário e restringir o sal. Os níveis séricos de sódio devem ser avaliados regularmente para evitar hiperosmolaridade causada por restrição hídrica inadvertida. No período mais

tardio da infância, a ingestão de sódio ainda deve ser restringida para 2,0-2,5 mEq/kg/24 h.

O tratamento com hidroclorotiazida é útil, e muitos pacientes mostram melhora com a administração de inibidores de prostaglandina, como indometacina ou tolmetina.

Linshaw MA: Back to basics: Congenital nephrogenic diabetes insipdusPediatr Rev 2007;28:372-380 [PMID: 17908859].

NEFROLITÍASE

Os cálculos renais em crianças podem resultar de erros inatos do metabolismo, como os cálculos de cistina na cistinose, glicina na hiperglicinúria, uratos na síndrome de Lesch-Nyhan e oxalatos na oxalose. Os cálculos podem ser secundários à hipercalciúria na acidose tubular distal, e cálculos grandes geralmente são observados em crianças com espinha bífida com paralisia de membros inferiores. O tratamento é limitado ao da patologia principal, se possível. A remoção cirúrgica dos cálculos deve ser considerada apenas no caso de obstrução, dor grave intratável e infecção crônica.

Tanaka ST, Pope JC 4th: Pediatric stone disease. Curr Urol Rev 2009;10:138-143 [PMID: 19239819].

1. Cistinúria

A cistinúria, assim como a doença de Hartnup e diversos outros distúrbios, é principalmente uma anomalia no transporte de aminoácidos através dos epitélios entérico e tubular renal proximal. Existem pelo menos três tipos bioquímicos. No primeiro tipo, o transporte intestinal de aminoácidos básicos e de cistina é comprometido, mas o transporte de cisteína, não. No túbulo renal, os aminoácidos são novamente rejeitados pelo túbulo, mas a absorção de cistina aparentemente é normal. A causa da cistinúria ainda é obscura. Indivíduos heterozigóticos não apresentam aminoacidúria. O segundo tipo é semelhante ao primeiro, exceto pelos fatos de que os indivíduos heterozigóticos excretam o excesso de cistina e lisina na urina e de que o transporte de cistina no intestino é normal. No terceiro tipo, apenas o néfron é afetado. As únicas manifestações clínicas estão relacionadas à formação de cálculos: cólica ureteral, disúria, hematúria, proteinúria e infecção urinária secundária. A excreção urinária de cistina, lisina, arginina e ornitina é elevada.

A forma mais confiável de evitar a formação de cálculos é manter uma depuração de água livre constantemente alta. Isso envolve ingestão significativa de líquidos. A alcalinização da urina é útil. Se essas medidas não evitarem a litíase renal, recomenda-se o uso de tiopronina (Thiola).

Ahmed K et al.: Management of cystinuric patients: Na observational, retrospective, single-centre analysis. Urol Int 2008;80P:141-144 [PMID: 18362482].

2. Hiperoxalúria primária

O oxalato em humanos deriva da desaminação oxidativa de glicina em glioxilato, a partir da via serina-glicolato e a partir do ácido ascórbico. Pelo menos dois blocos enzimáticos foram descritos. O tipo I é uma deficiência de aminotransferase alanina-glioxilato peroxissômica hepato-específica. O tipo II é uma deficiência da glioxilato redutase.

O oxalato em excesso combina-se com o cálcio, formando depósitos insolúveis nos rins, pulmões e em outros tecidos, cujo início se dá na infância. As articulações são eventualmente afetadas, mas o principal efeito é sobre os rins, onde a deposição progressiva de oxalato leva à fibrose e, finalmente, à insuficiência renal.

A suplementação com piridoxina e uma dieta pobre em oxalato foram empregadas como tratamento, mas o prognóstico geral é ruim, e a maioria dos pacientes sucumbe à uremia no início da idade adulta. O transplante renal não apresenta muito sucesso devido à destruição do rim transplantado. Entretanto, resultados promissores foram obtidos com transplante hepático concomitante, corrigindo o defeito metabólico.

A hiperoxalúria também pode ser consequência de doença ileal grave ou de ressecção ileal.

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Estima-se que 8% das meninas e 2% dos meninos terão infecções do trato urinário (ITUs) na infância. As meninas maiores de 6 meses têm mais ITUs que os meninos, ao passo que meninos não circundados menores de 3 meses têm mais ITUs que as meninas. A circuncisão reduz o risco de ITU nos meninos. A densidade de colonização bacteriana uretral e periuretral distal por bactérias uropatogênicas está correlacionada com o risco de ITU em crianças. A maioria das ITUs é uma infecção ascendente. As adesinas específicas presentes nas fímbrias das bactérias uropatogênicas permitem a colonização do uroepitélio na uretra e na bexiga e aumentam a probabilidade de ITU.

Patogênese

A disfunção miccional — relaxamento descoordenado do esfíncter uretral durante a micção — leva ao esvaziamento incompleto da bexiga, aumentando o risco de colonização bacteriana. De forma semelhante, qualquer patologia que interfira no esvaziamento completo da bexiga, como constipação ou bexiga neurogênica, aumenta o risco de ITU. Higiene perineal precária, anomalias estruturais do trato urinário, cateterismo, instrumentação do trato urinário e atividade sexual também aumentam o risco.

A resposta inflamatória à pielonefrite pode produzir cicatrizes parenquimatosas renais. Tais cicatrizes nos lactentes e nas crianças podem contribuir para hipertensão, doença renal e insuficiência renal em um período posterior da vida. Os organismos mais comumente envolvidos na ITU são a flora fecal, mais frequentemente *Escherichia coli* (> 85%), *Klebsiella*, *Proteus*, outras bactérias gram-negativas e, com menor frequência, *Enterococcus* ou estafilococos coagulase-negativos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Recém-nascidos e lactentes com ITU apresentam sinais inespecíficos como febre, hipotermia, icterícia, dificuldade de alimentação,

irritabilidade, vômito, comprometimento do desenvolvimento e crescimento e sepse. Pode-se observar urina de cor intensa, com cheiro fétido, ou turva. As crianças em idade pré-escolar podem ter dor abdominal ou nos flancos, vômito, febre, frequência urinária, disúria, urgência urinária ou enurese. As crianças em idade escolar geralmente apresentam sinais clássicos de cistite (frequência, disúria e urgência urinária) ou pielonefrite (febre, vômitos e dor nos flancos). A sensibilidade costovertebral à palpação é incomum nas crianças jovens, mas pode afetar as crianças em idade escolar. O exame físico deve incluir mensuração da pressão arterial, exame abdominal e exame urogenital. Uretrite, higiene perineal precária, herpes-vírus simples ou outras infecções urogenitais podem ser evidenciados no exame.

B. Achados laboratoriais

A coleta de urina para análise e urocultura é difícil nas crianças devido à frequente contaminação da amostra. Em crianças maiores, com controle esfincteriano e cooperativas, a coleta do jato médio por meio de amostra estéril é satisfatória. Embora a higiene do períneo não melhore a qualidade da amostra, o acocorar-se sobre o vaso sanitário para afastar os grandes lábios vaginais nas meninas, a retração do prepúcio nos meninos e a coleta de urina do jato médio reduzem significativamente a contaminação. Em lactentes e crianças pequenas, o uso de cateter vesical ou de coleta suprapúbica é necessário na maioria dos casos para evitar a contaminação das amostras. Amostras de urina obtidas por saco coletor são úteis apenas se negativas.

O exame da urina indica piúria (> 5 leucócitos/campo de grande aumento) na maioria das crianças com ITU, mas muitas crianças com piúria não têm ITU. Leucócitos da uretra ou vagina podem estar presentes na urina em razão de uma infecção sistêmica. O teste de esterase leucocitária tem forte correlação com piúria, mas apresenta uma taxa semelhante de falso-positivos. A detecção de nitrito urinário por fitas reagentes está altamente correlacionada com o crescimento de organismos intestinais na urocultura. A maioria das crianças pequenas (70%) com ITU tem resultado negativo no teste de nitrito. Elas esvaziam frequentemente a bexiga, e são necessárias várias horas para as bactérias converterem os nitratos ingeridos em nitrito na bexiga. A sensibilidade da detecção de nitrito é mais alta na primeira urina matinal. A coloração de Gram da urina não centrifugada está correlacionada com a obtenção de 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC)/mL ou mais, mas esse teste geralmente não está disponível fora do meio hospitalar.

O padrão-ouro para o diagnóstico continua sendo a cultura de uma amostra de urina coletada adequadamente. As amostras que não forem imediatamente cultivadas devem ser refrigeradas e assim mantidas durante o transporte. Qualquer crescimento é considerado significativo a partir de uma cultura suprapúbica. A obtenção quantitativa de 10^5 CFU/mL ou mais é considerada significativa em espécimes estéreis, e de 10^4-10^5 é significativa nas amostras coletadas com cateter. Em geral, a obtenção de múltiplos organismos indica contaminação, mas algumas amostras contaminadas contêm apenas uma espécie.

A bacteriúria assintomática é detectada em 0,5-1,0% das crianças avaliadas por meio de urocultura. Acredita-se que a bacteriúria assintomática represente a colonização do trato urinário com bactérias não uropatogênicas. O tratamento pode aumentar o risco de ITU sintomática ao eliminar a colonização não patogênica. Portanto, a avaliação de uroculturas em crianças assintomáticas geralmente não é aconselhada. A repetição de uroculturas é útil para diferenciar a bacteriúria assintomática da contaminação da cultura *versus* ITU verdadeira.

A função urinária durante a ITU deve ser avaliada medindo-se o nitrogênio ureico e a concentração sérica de creatinina.

C. Exames de imagem

Como as anomalias urológicas congênitas aumentam o risco de ITU, a avaliação radiológica da primeira ITU tem sido recomendada como procedimento de rotina. Essas recomendações geralmente incluem ultrassonografia renal de rotina e uretrocistografia miccional (UCGM). O refluxo vesicoureteral (RVU) é uma anomalia congênita presente em aproximadamente 1% da população. O RVU é classificado usando-se a escala internacional (I — refluxo para o ureter; II — refluxo para os rins; III — refluxo para os rins com dilatação do ureter apenas; IV — refluxo com dilatação do ureter e leve baqueteamento dos cálices renais; V — refluxo com dilatação do ureter e baqueteamento dos cálices renais). O refluxo é detectado em 30-50% das crianças com 1 ano de vida ou menos. O histórico natural do refluxo é de melhora, e 80% do refluxo de graus I, II ou III desaparecerá ou melhorará significativamente 3 anos após sua detecção.

A UCGM deve ser realizada seletivamente em crianças com primeira ocorrência de ITU. As crianças com suspeita de anomalia urológica devido a jato fraco, gotejamento pós-miccional ou anomalias perineais devem ser avaliadas com UCGM. Os meninos com primeira ocorrência de ITU devem ser avaliados para detecção de valvas uretrais posteriores, uma importante anomalia congênita que necessita de correção cirúrgica. Crianças maiores de 3 anos saudáveis e com crescimento normal geralmente podem ser acompanhadas clinicamente e não precisam de UCGM no caso de primeira ocorrência de ITU. O seu rendimento em adolescentes sexualmente ativos também é muito baixo.

A ultrassonografia renal deve ser realizada em crianças com pielonefrite aguda sem melhora depois de 3-5 dias de tratamento antimicrobiano adequado, de acordo com a suscetibilidade do organismo. O exame é feito para detectar abscessos renais ou perirrenais ou obstrução dos rins.

Tratamento

A. Antibioticoterapia

O manejo de ITU é influenciado pela avaliação clínica. Crianças muito pequenas (com menos de 3 meses) e crianças com desidratação, toxêmicas ou sépticas devem ser hospitalizadas e tratadas com antimicrobianos parenterais. Crianças mais velhas e crianças que não estão gravemente doentes podem ser tratadas ambulatorialmente. O tratamento antimicrobiano inicial baseia-se no histórico prévio de infecção e de uso de antimicrobianos, bem como na localização da infecção no trato urinário.

A cistite sem complicações pode ser tratada com amoxicilina, sulfametoxazol-trimetoprima ou cefalosporina de primeira geração. Esses antimicrobianos concentram-se no trato urinário inferior, com obtenção de taxas de cura altas. Existem diferenças

marcantes nas taxas de resistência antimicrobiana; portanto, o conhecimento das taxas na comunidade local é importante. As crianças com doença mais grave são tratadas inicialmente com cefalosporina de terceira geração ou aminoglicosídeo via parenteral. A escolha inicial do antimicrobiano é ajustada assim que os resultados da cultura e da suscetibilidade forem obtidos. A duração recomendada do tratamento para cistite sem complicações é de 7-10 dias. Para adolescentes sexualmente ativos com cistite, as fluoroquinolonas, como ciprofloxacina e levofloxacina por 3 dias, são eficazes, com bom custo-benefício. O tratamento de curta duração da cistite não é recomendado para crianças, pois é difícil diferenciar entre doença do trato superior e do trato inferior, além de haver relatos de taxas de falha terapêutica mais altas na maioria dos estudos com tratamento de curta duração.

A pielonefrite aguda geralmente é tratada por 10 dias. A duração da terapia parenteral na pielonefrite sem complicações não está bem definida, mas a maioria das crianças pode completar o tratamento via oral assim que os sintomas melhorarem. A repetição da urocultura 24-48 h após o início do tratamento não será necessária se a criança estiver melhorando e sentindo-se bem.

B. Acompanhamento

As crianças com ITU devem ser acompanhadas com exame de urina 1 e 2 meses após a resolução da ITU. A determinação de nitrato por fitas reagentes pode ser feita em casa, pelos pais, com a utilização da primeira urina da manhã de crianças com ITU recidivante frequente.

C. Antimicrobianos profiláticos

Crianças selecionadas com ITU recidivante frequente podem beneficiar-se do uso de antimicrobianos profiláticos. Nas crianças com RVU de alto grau, os antimicrobianos profiláticos podem ajudar a reduzir a ITU, como alternativa à correção cirúrgica, ou no intervalo anterior ao tratamento cirúrgico. Muitos especialistas recomendam a correção cirúrgica do refluxo de alto grau, especialmente o de grau V. O sulfametoxazol-trimetoprima e a nitrofurantoína são aprovados para uso profilático. O emprego de antibióticos de largo espectro leva à colonização e à infecção por cepas resistentes.

Crianças com disfunção miccional geralmente não se beneficiam do uso de antimicrobianos profiláticos; o mais importante é tratar da disfunção miccional de base.

DeMuri GP, Wald ER: Imaging and antimicrobial prophylaxis following the diagnosis of urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2008;27:553-554 [PMID: 18520594].

Williams G, Craig JC: Prevention of recurrent urinary tract infection in children. Curr Opin Infect Dis 2009;22:72-76 [PMID: 19532083].

REFERÊNCIA

Geary DF, Schaefer F: *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1st ed. Mosby, Inc, 2008.

23 Distúrbios neurológicos e musculares

Timothy J. Bernard, MD
Kelly Knupp, MD
Michele L. Yang, MD
Daniel Arndt, MD
Paul Levisohn, MD
Paul G. Moe, MD

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E PROCEDIMENTOS NEURODIAGNÓSTICOS

HISTÓRIA E EXAME

História

Mesmo na era de exames neurodiagnósticos sofisticados, a avaliação de uma criança com um possível distúrbio neurológico começa com uma história cuidadosa e um exame físico geral e neurológico. Os detalhes da história pediátrica padrão e do exame físico são apresentados no Capítulo 8. Uma história cuidadosa permitirá ao médico estabelecer a natureza e a evolução da doença. A progressão da doença — ou seja aguda, crônica, progressiva ou estática, episódica ou contínua — ajudará a determinar a abordagem para a avaliação. Atraso insidioso do desenvolvimento ou fraqueza pode requer uma exploração mais detalhada da história gestacional, familiar e social, assim como dos detalhes do desenvolvimento. Eventos episódicos, como cefaleias ou crises convulsivas, justificam uma maior ênfase em detalhes que precedem ou acompanham tais eventos.

Exame neurológico

O exame físico geral é um aspecto essencial da avaliação. Os parâmetros de crescimento e da circunferência da cabeça devem ser anotados (ver Capítulo 2). Uma avaliação do desenvolvimento por meio de uma ferramenta de exame apropriada faz parte de qualquer avaliação neurológica de um lactente ou criança de idade tenra, podendo ser usada para documentar o estado de desenvolvimento dela. O Capítulo 2 apresenta dados de desenvolvimento adequados à idade (ver Quadros 2-1 e 2-2). Existem à disposição muitos instrumentos para a avaliação de lactentes e crianças. Entre eles está o Denver Developmental Screening Test II (ver Figura 2-12), que é particularmente útil em lactentes e usado com frequência para documentar o estado de desenvolvimento, em vez de ser usado o *screening*. O Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3), é uma ferramenta de exame completada pelos pais, sendo amplamente usada para avaliar lactentes e crianças de idade tenra. A Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-Chat™) é uma ferramenta de triagem para avaliação de crianças de idade tenra entre 16 e 30 meses com risco de distúrbios do espectro autista. As particularidades do exame neurológico são determinadas pela idade da criança e pela sua capacidade de colaborar com o exame. Os reflexos próprios do recém-nascido e do lactente e os automatismos, assim como outras sugestões de exame pertinentes a este grupo etário, foram incluídos no Capítulo 1. A meta do diagnóstico neurológico é a *localização*, isto é, em que local do sistema nervoso se encontra a "lesão"? Como muitos distúrbios neurológicos infantis não são facilmente localizáveis, é possível definir a parte envolvida do sistema nervoso, por exemplo, central *versus* neuromuscular.

O Quadro 23-1 apresenta os componentes do exame neurológico. Grande parte do exame de um lactente ou uma criança de tenra idade assustado é, necessariamente, observacional; portanto, uma abordagem organizada do exame é obrigatória. Jogos podem motivar uma criança de tenra idade ou em idade pré-escolar: arremessar e pegar uma bola, empilhar blocos, pular, correr, contar e desenhar (círculos e linhas) podem reduzir a ansiedade e permitir uma avaliação da coordenação motora fina e grosseira, o equilíbrio e a lateralidade. Na criança mais velha, uma conversa "casual" pode revelar a competência cognitiva e de linguagem, assim como o podem os exercícios de desenhar, escrever, calcular e a ortografia.

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Eletroencefalografia

A eletroencefalografia (EEG) é um método não invasivo que faz o registro da atividade cerebral. Os padrões de fundo da EEG variam com a idade e o estado clínico do indivíduo; por exemplo, lactentes, crianças de tenra idade, adolescentes: vigília, sonolência, sono. A atividade intermitente muitas vezes reflete um distúrbio da função do SNC. Uma EEG tem sua mais importante aplicação clínica no estudo dos distúrbios convulsivos. Uma EEG pode demonstrar uma "atividade epileptiforme", ou seja, padrões associados a crises convulsivas e epilepsia, apesar de não ser necessariamente diagnóstica para ambos. Às vezes, no entanto, os achados de uma

Quadro 23-1 Exame neurológico: criança de tenra idade e outras

Categoria	Operacional	Avalia
Estado mental	Nível de consciência; orientação, linguagem, avaliação do desenvolvimento da função cortical (perguntas específicas para a idade); nível de atividade; emoções	Vias corticais e subcorticais
Nervos cranianos	NC I: omitido na maior parte do tempo (olfato). NC II: pupilas (reflexo à luz), visão (acuidade) campos visuais, fundo do olho. NC III, IV, VI: movimentos extraoculares, pupilas, convergência, (estrabismo?). NC V: sensibilidade facial (superior, média, inferior; V_1, V_2, V_3); motor — move a mandíbula lateralmente, abre e fecha contra resistência. NC VII: superior — fechamento do olho, sobrancelha; inferior — caretas, mostra dentes. NC VIII: voz sussurrada 0,3-6 m cada orelha. Testes com diapasão. NC IX, X: sensibilidade? Movimento do palato ao dizer "ahh" ou abaixador de língua ("reflexo de vômito" — frequentemente omitido) NC XI: virar a cabeça para direita, esquerda; flexão contra uma resistência. NC XII: protrusão da língua, empurra a bochecha para fora. Empurra para esquerda, direita contra resistência (polegar do examinador)	
Motora	Tônus: tronco (lactente) — seguro na posição prona, supina; manipulação membros relaxados; seguro sob os braços. Força: proximal/distal — abdução do ombro/preensão; levanta do chão (quadris); dorsiflexão do pé. 0 = sem movimento; 1 = traços; 3 = contra gravidade; 5 = normal (graduação de força 0-5)	Cérebro: influência "suprassegmentar" Medula: componente "segmentar" do neurônio motor inferior
Reflexos	Reflexos tendinosos: bíceps, tríceps, braquirradial, joelho, tornozelo. Cutâneo: abdominal (cremastérico).	Trato piramidal Medula espinal: arco sensitivo/motor
Posição	Em pé, olhos fechados, abertos, mãos para fora (teste de Romberg): equilíbrio do tronco	Cerebelo (vermis) Colunas posteriores
Marcha	Caminhar (correr em um corredor); calcanhar-hálux (marcha *tandem*) para a frente, para trás. Equilíbrio em cada pé.	Cerebelo (vermis)
Coordenação (tronco, membros)	Manter equilíbrio em cada pé; saltar; movimento dedo-nariz-dedo. Empilhar blocos. Alcançar um chocalho. Movimentos alternados rápidos.	Cerebelo: lobos laterais
Sensitiva	Toque leve, forte (dor), vibração (diapasão no hálux, dedo ou osso), posição (a mesma). Cortical: 2 pontos, discriminar escrita com os dedos, identificação de objeto, posição do membro no espaço, barognosia (peso).	Nervo periférico Coluna posterior Coluna anterior/lateral Lobo parietal

EG são diagnósticos, como no padrão hipsarritmia dos espasmos infantis (síndrome de West), ou no padrão generalizado de três-ciclos-por-segundo-ponta-onda da epilepsia tipo ausência. A disponibilidade de registros de vídeo *timelocked* com EEG aumentou a utilidade desse teste para avaliação de distúrbios periódicos, tornando-o rotineiro em muitos laboratórios de EEG. Além disso, a EEG é usada para a avaliação da alteração do estado mental e de distúrbios relativamente estáticos, como doenças neurodegenerativas, tumores, acidentes cerebrovasculares e outros distúrbios neurológicos que levam à disfunção cerebral.

As limitações da EEG de rotina são consideráveis. Na maioria dos casos, a duração do traçado é inferior a 30 minutos. Consequentemente, eventos que interessam em geral não são registrados. A incapacidade de colaboração de uma criança de tenra idade ou uma criança que reluta com o exame pode inviabilizar a interpretação do traçado. Medicamentos usados para a sedação, principalmente os barbitúricos e as benzodiazepinas, podem produzir artefatos no traçado, podendo atrapalhar a interpretação. Indivíduos que não apresentem uma história de epilepsia, especialmente crianças, podem apresentar uma EEG anormal. Achados eletrencefalográficos, como aqueles observados ocasionalmente na enxaqueca, distúrbios de aprendizagem ou transtornos comportamentais com frequência são inespecíficos e não refletem uma lesão cerebral estrutural. Quando surgem dúvidas em relação à importância de achados eletrencefalográficos, um encaminhamento a um laboratório eletrencefalográfico infantil pode ser apropriado.

Registros ambulatoriais de EEG para pacientes externos se tornaram cada vez mais úteis com o advento da tecnologia digital, que permite o registro do traçado de crianças por meio de aparelhos pequenos enquanto elas estão em casa ou na escola. Em particular, a EEG ambulatorial pode ser útil para avaliar eventos especiais, bem como determinar se estes são devidos a crises epilépticas. Da mesma forma, o registro de EEG durante exames polissonográficos noturnos pode ajudar a diferenciar entre eventos não epilépticos relacionados ao sono e crises epilépticas noturnas originadas com o sono.

Registros da EEG prolongados à beira do leito são úteis para avaliar pacientes com alteração do estado mental e em coma induzido por fármacos (para o tratamento do aumento da pressão intracraniana ou *status* epiléptico), assim como lactentes com encefalopatia hipóxica isquêmica.

O monitoramento contínuo com EEG por vídeo tem permitido que neurologistas especializados no tratamento de crianças com epilepsia avaliem o paciente com epilepsia farmacologicamente não tratável quanto a tratamento cirúrgico. A correlação de vídeo com EEG também mostrou ser útil na caracterização de crises que podem ou não ser crises convulsivas. Quando crianças são admitidas em um hospital, os medicamentos frequentemente são reduzidos ou suspensos, aumentando a probabilidade de registro de um evento. As crianças são admitidas em uma unidade especializada (unidade de monitoramento epiléptico [UME]) por uma semana ou mais. Para crianças que são submetidas à cirurgia para epilepsia, a implantação neurocirúrgica de eletrodos de EEG, com monitoramento prolongado de EEG com vídeo em uma UME, muitas vezes é necessária.

Exames de tomografia computadorizada (TC), potenciais evocados, tomografia com emissão de pósitrons (PET), exames regionais do fluxo sanguíneo cerebral, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética (RM) suplementam o EEG como ferramentas diagnósticas e prognósticas úteis.

Potenciais evocados

Potenciais evocados corticais visuais, auditivos ou somatossensoriais (respostas evocadas) podem ser registrados a partir da superfície do couro cabeludo sobre o córtex temporal, occipital ou frontoparietal, após estimulação repetida da retina por meio de *flashes* luminosos, da cóclea por meio de sons ou de um nervo por estímulo galvânico de frequência e intensidade variável, respectivamente. Médias computadorizadas são usadas para reconhecer e ampliar essas respostas, subtraindo ou suprindo a atividade EEG assíncrona de fundo. A presença ou ausência de ondas de potencial evocado e suas latências (tempo decorrido desde o estímulo até a ponta da onda ou o período entre os picos) influenciam a interpretação clínica. Esses exames já não são feitos rotineiramente para a avaliação da criança com distúrbios neurológicos. Respostas evocadas auditivas são, atualmente, o padrão para a avaliação da audição do recém-nascido. Um paciente não cooperante pode ser avaliado de modo objetivo, o que torna a técnica particularmente útil em lactentes de alto risco e em pacientes autistas ou portadores de retardo mental. Potenciais evocados somatossensoriais intraoperatórios podem ser usados de modo mais rotineiro durante a cirurgia medular ou para auxiliar o cirurgião durante o posicionamento de instrumental para a identificação precoce de lesão medular potencialmente reversível. Técnicas similares são usadas em outras cirurgias com risco de lesão nervosa, como as cirurgias craniofaciais.

Punção lombar

Normalmente, o líquido cerebrospinal é obtido por meio da inserção de uma agulha de tamanho pequeno (p. ex., número 22) através do espaço intervertebral L3-L4 para dentro do saco tecal enquanto o paciente se encontra deitado em decúbito lateral. Após a medida da pressão inicial, o líquido é removido para um exame que visa detectar a presença de infecção, de inflamação, ou evidenciar distúrbios metabólicos (Quadro 23-2). O líquido é enviado para contagem de eritrócitos e leucócitos, determinação das concentrações de glicose e proteína, para reação em cadeia de polimerase (PCR) e para culturas bacterianas e virais. Em alguns casos, técnicas especiais de coloração para micobactérias e fungos fornecem informação adicional. Líquido adicional pode ser encaminhado para exame, visando agentes virais específicos, determinação de concentrações de anticorpos, estudo citopatológico, concentrações de lactato e piruvato, assim como análise de aminoácidos e neurotransmissores. A punção lombar é obrigatória quando existe suspeita de meningite bacteriana. Contudo, é preciso ter cuidado na presença de sinais de aumento da pressão intracraniana (p. ex., papiledema), ou na presença de sinais neurológicos focais que possam indicar um risco substancial de hérnia tentorial ou tonsilar.

PROCEDIMENTOS NEURORRADIOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica não invasiva que permite a visualização do conteúdo intracraniano usando o raio X para cálculo de imagem. Ela consiste em uma série de radiografias de cortes transversais (axiais). A exposição à radiação é aproximadamente a mesma de séries radiográficas do crânio. As imagens de TC registram variações muito pequenas da densidade tecidual usando feixes muito finos de raios X, que permitem a medida da transmissão do fóton através do crânio. São obtidas imagens seriadas que permitem computar a absorção dos raios X e de imagens que aparecem como fatias seriadas. Uma vez que a absorção dos raios X é medida, os ossos interferem na capacidade de visualizar estruturas cranianas, o que é uma limitação significativa. Novas técnicas de imagem permitem uma aquisição rápida de dados, frequentemente sem sedação. O exame por TC tem alta sensibilidade (88-96% das lesões maiores do que 1-2 cm podem ser identificadas), mas tem baixa especificidade (tumor, infecção ou infarto podem parecer iguais). É particularmente útil para a avaliação de traumatismo, permitindo uma visualização excelente do sangue intracraniano. Ele também permite a visualização do sistema ventricular, sendo o método de escolha para a avaliação da hidrocefalia. Também pode ser particularmente útil na determinação da presença de calcificações intracranianas associadas a infecções intrauterinas e tuberosidades em pacientes com esclerose tuberosa. A injeção intravenosa de meio de contraste iodado pode auxiliar na definição de estruturas como o sistema vascular, mas não é usada rotineiramente. A angiografia por tomografia computadorizada (ATC) é possível usando contraste e técnicas especializadas para visualização da anatomia vascular. A ATC pode substituir a angiografia por cateter na avaliação do acidente vascular cerebral (AVC), permitindo a visualização das principais artérias, assim como o local de uma trombose aguda. A exposição à radiação é uma desvantagem de todos os exames tomográficos.

Ressonância magnética

A RM é uma técnica não invasiva que fornece imagens de alta resolução dos tecidos moles. É particularmente útil na avaliação de tecidos intracranianos e da medula espinal. A RM usa as propriedades magnéticas de certos núcleos para produzir sinais

Quadro 23-2 Características do líquido cerebrospinal na criança normal e na presença de infecções e condições inflamatórias do SNC

Condição	Pressão inicial (mmH_2O)	Aspecto	Células/μL	Proteína (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Outros exames	Comentários
Normal	< 160	Claro	0-5 linfócitos; inicialmente 3 mo, 1-3 PMNs; recém-nascidos, até 30 linfócitos, raras hemácias	15-35 (lombar), 5-15 (ventricular); até 150 (lombar) para o período logo após o parto; a partir de 6 meses até 65	50-80 (dois terços da glicose sanguínea); pode estar aumentada após uma convulsão	Índice LCS-IgG[a] < 0,7[a]; LDH 2-27 U/L	Proteína do LCS pode ser de até 170 mg/dP em bebês pequenos para idade ou lactentes prematuros; não há aumento de leucócitos em decorrência de convulsão
Sanguinolento	Normal ou baixa	Sanguinolento (algumas vezes com coágulos)	Leucócitos/ 700 eritrócitos sem indentações	Um miligrama adicional para 800 eritrócitos[b]	Normal	O número de hemácias deve cair entre o primeiro e o terceiro tubos; espere 5 minutos entre os tubos	Líquido lombar baixo, sobrenadante deve ser claro e incolor [c]
Meningite bacteriana aguda	200-750+	Opalescente a purulento	Até milhares, principalmente PMNs; inicialmente, poucas células	Até centenas	Diminuída ou não	Esfregaço e cultura obrigatórios; LDH > 24 U/L; lactato, IL-8, TNF elevado, correlacionado com bom prognóstico	Muito precocemente, a glicose pode ser normal; PCR meningococos e pneumococos no plasma, LCS pode ajudar no diagnóstico
Meningite bacteriana parcialmente tratada	Geralmente aumentada	Claro ou opalescente	Geralmente aumentadas; em geral, com predomínio de PMNs	Elevada	Normal à diminuída	LDH normalmente > 24 U/L; PCR pode ser positivo	Esfregaço e cultura podem ser negativos caso tenham sido usados antibióticos
Meningite tuberculosa	150-750+	Opalescente; rede ou película de fibrina	250-500; precocemente, mais PMNs; depois, predomínio de linfócitos	45-500; contagem de células paralela; aumenta com o decorrer do tempo	Diminuída ou não	Esfregaço para organismos ácido-resistentes; cultura e inoculação de LCS; PCR	Considerar Aids, uma comorbidade comum da tuberculose
Meningite fúngica	Aumentada	Variável; frequentemente claro	10-500; inicialmente, mais PMNs; depois, mais linfócitos	Elevada e aumentando	Diminuída	Preparação com tinta da Índia, antígeno criptococo, PCR, cultura, inoculações, testes de imunofluorescência	Frequentemente superposto em pacientes debilitados ou que recebem tratamento imunossupressor
Meningoencefalite asséptica (meningite viral ou doença parameníngea); encefalite é similar	Normal ou levemente aumentada	Claro a não ser que a contagem celular > 300/μL	Nenhuma a algumas centenas, predomínio de linfócitos; PMNs predominam inicialmente	20-125	Normal; pode estar baixa na parotidite, herpes ou outras infecções virais	LCS, fezes, sangue, lavados da laringe para culturas virais; LDH < 28 U/L; PCR para HSV, CMV, VEB, enterovírus, etc.	Títulos de anticorpos agudos e convalescentes para algumas viroses; na parotidite, até 1.000 linfócitos; amilase no soro frequentemente elevada; até 1.000 células presentes na infecção enteroviral

(continua)

Quadro 23-2 Características do líquido cerebrospinal na criança normal e na presença de infecções e condições inflamatórias do SNC (*continuação*)

Condição	Pressão inicial (mmH_2O)	Aspecto	Células/μL	Proteína (mg/dL)	Glicose (mg/dL)	Outros exames	Comentários
Encefalomielite parainfecciosa (EMAD)	80-450, geralmente diminuída	Geralmente claro	0-50+, predomínio de linfócitos; número baixo, até mesmo 0, na EM	15-75	Normal	Índice LCS-IgG, bandas oligoclonais variáveis; na EM, aumento moderado	Sem microrganismos; casos fulminantes lembram meningite bacteriana
Polineurite	Normal ou ocasionalmente aumentada	Precoce; normal; tardio: xantocrômico quando a proteína está elevada	Normal; ocasionalmente leve aumento	Precoce: normal; tardia: 45-1.500	Normal	Índice LCS-IgG pode estar aumentado; bandas oligoclonais variáveis	Tentar encontrar a causa (infecções virais, toxinas, lúpus, diabetes, etc.)
Carcinomatose meníngea	Frequentemente aumentada	Claro ou opalescente	Identificação citológica de células tumorais	Frequentemente média a moderadamente elevada	Frequentemente diminuída	Citologia	Observada com leucemia, meduloblastoma, melanose meníngea, histiocitose X
Abscesso cerebral	Normal ou aumentada	Geralmente claro	5-500 em 80%; predomínio de PMNs	Geralmente pouco aumentada	Normal; ocasionalmente diminuída	Exame cerebral de imagem (RM)	Contagem celular relacionada com a proximidade meníngea; achados como na meningite purulenta caso ocorra rompimento do abscesso

[a] Índice LCS-IgG = (IgG LCS/IgG soro)/(LCS albumina/albumina soro).
[b] Muitos estudos documentaram problemas usando estas proporções, decorrentes de lise dos leucócitos. Nessas situações, avaliação clínica e punções lombares repetidas podem ser necessárias para excluir meningite.
[c] LCS WBC (previsto) = LCS RBC x (WBC sangue/RBC sangue). Proporção O:P = (WBC LCS observados)/(WBC LCS previstos). Logo, fazer a proporção WBC:RBC. Se a proporção ≤ 0,01 e a proporção WBC:RBC ≤ 1:100, não há meningite.
EMAD, encefalomielite aguda disseminada; Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; CMV, citomegalovírus; LCS, líquido cerebrospinal; EBV, vírus Epstein-Barr; HSV, herpes-vírus simples; IL-8, interleucina-8; LDH, lactato desidrogenase; RM, ressonância magnética; EM, esclerose múltipla; PCR, reação em cadeia da polimerase; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; RBC, hemácias; TNF, fator de necrose tumoral; WBC, leucócitos; RBC, hemácias.

Quadro 23-3 Utilidade dos protocolos de RM

Protocolo	Útil para
T1	Anatomia, mielinização
T2	Alterações patológicas; mielinização
FLAIR	Alterações patológicas
T1 com gadolínio	Distúrbio da barreira hematencefálica
DWI	Isquemia aguda (acidente vascular)
ADC	Isquemia cerebral aguda

ADC, coeficiente aparente de difusão; DWI, imagem ponderada em difusão; FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*.

úteis no diagnóstico (Quadro 23-3). A técnica se baseia na detecção da resposta (ressonância) de núcleos do próton hidrogênio à radiação eletromagnética por radiofrequência. A intensidade dos sinais de RM varia com a relação de água e proteína, e a quantidade de lipídeos no tecido pode fornecer informação sobre os estados histológico, fisiológico e bioquímico de tecidos, além de dados anatômicos gerais. Um avanço recente foi o uso de imãs muito poderosos (3 Tesla), que permitem uma visualização mais detalhada, apesar de a utilidade clínica de exames de RM 3T ainda não ter sido completamente definida. A sedação para exames de RM é necessária a crianças com menos de 6 anos de idade para evitar qualquer artefato de movimento.

A RM evidencia tumores cerebrais, edema, lesões isquêmicas e hemorrágicas, hidrocefalia, distúrbios vasculares, lesões inflamatórias e infecciosas e processos degenerativos. A RM pode ser usada para estudar a mielinização e a desmielinização e, por meio da demonstração de alterações no tempo de relaxação, para estudar distúrbios metabólicos do cérebro, dos músculos e das glândulas. Como o osso não produz artefatos nas imagens, a fossa posterior e seu conteúdo podem ser melhor estudados com RM do que com imagens por TC. Isso permite a representação por imagem dos vasos sanguíneos e dos nervos cranianos. Por outro lado, a menor capacidade da RM de identificar calcificações limita seu uso na investigação de lesões calcificadas, como o craniofaringeoma e a angiomatose leptomeníngea.

Angiografia por ressonância magnética (RMA) ou a venografia por ressonância magnética (RMV) é uma técnica não invasiva utilizada para visualizar grandes vasos sanguíneos extra ou intracranianos (arteriais e venosos) sem injeção de um corante. Esses exames não são tão sensitivos quanto a angiografia convencional, mas não requerem cateterização. Da mesma forma, uma vantagem sobre a ATC (ver seção anterior) é a falta de exposição à radiação.

A representação por imagem pesada em perfusão é realizada com o uso de contraste à base de gadolínio. O protocolo é usado em pacientes com AVC para avaliar a penumbra isquêmica cerebral. De modo similar, a imagem pesada em difusão (DWI) (medindo o movimento aleatório de moléculas de água) pode mostrar uma redução da difusão em áreas de edema citotóxico e, consequentemente, é útil no acidente vascular agudo e nas lesões cerebrais tóxicas ou metabólicas.

Aplicações mais recentes para a avaliação funcional do SNC estão sendo desenvolvidas. Uma técnica de RM recentemente desenvolvida, a espectroscopia por RM (RMS), avalia alterações bioquímicas no tecido do SNC, medindo sinais de atividade celular aumentada e metabolismo oxidativo. Por exemplo, a RMS pode ser usada para identificar tumores cerebrais.

A RM funcional (RMS) é usada para localização de diversas funções cerebrais, como a função da linguagem e a função motora. A oxigenação sanguínea se altera em uma área de interesse. Na avaliação da linguagem, por exemplo, uma área de aquisição da linguagem durante o repouso e, então, durante a execução de uma tarefa pode identificar e lateralizar o córtex da linguagem. As funções motoras e sensoriais também podem ser identificadas dessa maneira. Esta técnica geralmente requer uma equipe, envolvendo um neuropsicólogo e um radiologista, para derivar paradigmas específicos ao exame e à avaliação da imagem, assim como um paciente cooperativo.

Tomografia por emissão de pósitrons

A PET é uma técnica de imagem por medicina nuclear que mede a taxa metabólica em locais determinados dentro do cérebro, produzindo reconstruções tridimensionais para localização de função do SNC. Essas varreduras podem ser registradas também com uma imagem TC tradicional ou RM, permitindo uma localização mais precisa de processos funcionais. Para a medida do metabolismo cerebral local, o substrato radiomarcado mais frequentemente usado é a fluorodeoxiglicose.

A PET é uma técnica adicional de imagem funcional usada para estudar a atividade metabólica cerebral. Estados patológicos estudados incluem epilepsia, infarto cerebral, tumores do SNC e distúrbios degenerativos. Ela demonstrou ser muito útil na avaliação pré-operatória para cirurgia de epilepsia. A zona epileptogênica frequentemente se torna hipermetabólica durante as crises e hipoativa durante o período de tempo entre as crises. A informação a partir de uma varredura PET complementa o EEG, o SPECT e achados de RM para ajudar na tomada de decisão sobre a remoção tecidual. Em lactentes com espasmos infantis, a PET tem ocasionalmente detectado lesões focais, levando, assim, à remoção cirúrgica com sucesso do tecido epileptogênico. PET associada a imagens de TC é usada para tumores sistêmicos e, por consequência, está cada vez mais disponível para uso na avaliação do SNC.

Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

Uma aplicação da imagem por medicina nuclear — a varredura da SPECT — demonstra o fluxo sanguíneo cerebral usando um marcador radioativo (tipicamente tecnécio — 99 m) para produzir cortes múltiplos, similares àqueles obtidos em varreduras de TC. Isso permite uma visualização tridimensional do fluxo sanguíneo vascular. É útil na avaliação de pacientes para cirurgia da epilepsia, auxiliando na identificação de um foco convulsivo quando injetado durante uma crise convulsiva. Em crianças portadoras de tumores cerebrais, a SPECT pode ajudar na diferenciação de recorrência tumoral e alterações pós-tratamento, na avaliação da resposta ao tratamento, na biópsia dirigida e no planejamento do tratamento. O fluxo sanguíneo cerebral regional pode ser avaliado em crianças com acidentes vasculares devidos a estenose vascular e doença de Moyamoya.

Ultrassonografia

A ultrassonografia oferece uma representação por imagem de densidades teciduais varáveis em uma determinada região anatômica, por meio do registro dos ecos de ondas de ultrassom por ela refletidos. Essas ondas, moduladas por pulsações, são introduzidas no tecido através de um transdutor piezelétrico. As muitas vantagens da ultrassonografia incluem a capacidade de avaliar uma estrutura e seu rápido posicionamento com uma aparelhagem de fácil transporte, sem radiação ionizante e a um custo de aproximadamente um quarto dos custos de um exame tomográfico. A sedação em geral é desnecessária, e o procedimento pode ser repetido tantas vezes quantas forem necessárias, sem risco para o paciente. Para a representação de cérebro, geralmente são usados aparelhos de ultrassom com modo de exibição B e representação setorial em tempo real, permitindo um detalhamento ideal nos planos coronal e sagital. Estruturas contíguas podem ser estudadas por meio de uma varredura contínua e reavaliação em uma fita de vídeo. A ultrassonografia tem sido usada para o diagnóstico intrauterino de hidrocefalia e outras anomalias. Em recém-nascidos, o osso craniano fino e a fontanela anterior aberta têm facilitado a representação do cérebro, e a ultrassonografia é usada para examinar e seguir lactentes com menos de 32 semanas de gestação ou com peso inferior a 1.500 g, na busca por hemorragia intracraniana. Outros usos em recém-nascidos incluem a detecção de hidrocefalia, lesões isquêmicas periventriculares, malformações cerebrais e medulares importantes e calcificações decorrentes de infecção intrauterina com citomegalovírus (CMV) ou toxoplasma. Em mãos experientes, o ultrassom de uma medula neonatal pode ser usado como um teste de triagem de anomalias em nível sacrolombar.

Angiografia cerebral

A arteriografia continua sendo um procedimento útil para o diagnóstico de muitos distúrbios cerebrovasculares, em particular nos acidentes cerebrovasculares ou malformações vasculares potencialmente operáveis. Em alguns tumores cerebrais, a arteriografia pode ser necessária para definir a localização precisa do tumor ou o leito vascular, para diferenciar entre tumores ou para diferenciar entre um tumor e abscesso ou infarto. Exames não invasivos de TC, ATC, RM e RMA podem diagnosticar muitos casos de distúrbios estáticos ou de fluxo sanguíneo (p. ex., tromboses sinusais). Se necessária, é feita uma arteriografia invasiva e com maior risco, geralmente por meio de cateterização da artéria femoral — aorta. Como a angiografia usa o aparelho de raios X tradicional para produzir imagens, existe uma exposição significativa à radiação ionizante.

Mielografia

O exame radiográfico da medula pode estar indicado nos casos de tumores da medula espinal, mielite ou nas diversas formas de disrafia espinal, assim como no caso raro de discos intervertebrais herniados em crianças. A RM substituiu amplamente a ultrassonografia, a TC e a mielografia para o exame da medula espinal.

Eletromiografia e exame da velocidade de condução nervosa

O termo distúrbios neuromusculares se refere aos distúrbios que afetam o sistema nervoso periférico (incluindo raízes nervosas, nervos e junção neuromuscular) e/ou os músculos.

A eletromiografia (EMG) e a velocidade de condução nervosa (VCN) são usadas para a avaliação de distúrbios neuromusculares, como a atrofia muscular espinal, a síndrome de Guillain-Barré, os defeitos na transmissão neuromuscular, como a miastenia *gravis* e o botulismo infantil, as miopatias, assim como outros distúrbios. A VCN é capaz de definir tanto as neuropatias adquiridas como as hereditárias. Ocasionalmente, é usada para avaliar leucodistrofias, distúrbios associados à desmielinização central e à periférica.

A VCN é realizada pela introdução de uma corrente fraca nos nervos periféricos através de pequenos discos situados sobre os nervos. Os registros são feitos a partir dos nervos em seu trajeto. A VCN de um nervo pode, então, ser calculada. A EMG registra a atividade elétrica espontânea e voluntária do tecido muscular esquelético. Ela requer a inserção de agulhas finas em músculos selecionados, detectando a atividade muscular em repouso (que não deve apresentar atividade espontânea) e no músculo em contração voluntária. Apesar de desconfortável, o exame não é doloroso, e a sedação raramente é necessária.

Atkinson DS Jr: Computed tomography of pediatric stroke. Semin Ultrasound CT MR 2006;27:207–218 [PMID: 16808219].

Aydin K et al.: Utility of electroencephalography in the evaluation of common neurologic conditions in children. J Child Neurol 2003;18:394 [PMID: 128896973].

Baxter AL et al.: Local anesthetic and stylet styles: Factors associated with resident lumbar puncture success. Pediatrics 2006;117:876 [PMID: 16510670].

Bonsu BK, Harper MB: Accuracy and test characteristics of ancillary tests of cerebrospinal fluid for predicting acute bacterial meningitis in children with low white blood cell counts in cerebrospinal fluid. Acad Emerg Med 2005;12:303 [PMID: 15805320].

Cecil KM, Kos RS: Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. Top Magn Reson Imaging 2006;17:275 [PMID: 17415001].

Dagia C, Ditchfield M. 3T MRI in pediatrics: Challenges and clinical applications. Eur J Radiol 2008;68:309–319 [PMID: 18768276].

Dooley JM et al.: The utility of the physical examination and investigations in the pediatric neurology consultation. Pediatr Neurol 2003;28:96 [PMID: 12699858].

Ellenby MS et al.: Videos in clinical medicine. Lumbar puncture. N Engl J Med 2006;355:e12 [PMID: 17005943].

Glass HC, Wirrell EJ: Controversies in neonatal seizure management. Child Neurol 2009;24:591–599 [PMID: 19218527].

Korff CM, Nordli DR Jr: Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:505–516.

Lowe LH et al.: Sonography of the neonatal spine: Part 2, Spinal disorders. AJR Am J Roentgenol 2007;188:739 [PMID: 17312062].

Nigrovic LE; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. JAMA 2007;297:52–60.

Pearl PL New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. J Inherit Metab Dis 2009;32:204–213 [PMID: 19234868].

Rabie M, Jossiphov J, Nevo Y: Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. J Child Neurol 2007 Jul;22(7):803–808 [PMID: 17715269].

Sood S, Chugani HT: Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. Childs Nerv Syst 2006;22:810 [PMID: 16799821].

DISTÚRBIOS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO EM LACTENTES E CRIANÇAS

ALTERAÇÕES DO ESTADO DE CONSCIÊNCIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Redução ou alteração do funcionamento mental cognitivo e afetivo, assim como do despertar ou da atenção.
- Início agudo.

Considerações gerais

Muitos termos são usados para descrever a sequência desde um estado de alerta total até a completa irresponsividade e o coma profundo, incluindo obnubilação, sonolência, estupor, semicoma, coma leve e coma profundo. Foram usadas diversas escalas para graduar a profundidade da inconsciência (Quadro 23-4). A Escala de Coma de Glasgow, comumente usada, está resumida no Quadro 11-5. Os médicos devem usar um desses quadros para fornecer descrições posteriores nas narrativas de caso (como "abre os olhos com estímulos dolorosos, mas não responde à voz"). Essas descrições ajudam outros observadores a quantificar a inconsciência e avaliar alterações na condição do paciente.

O substrato neurológico da consciência é o sistema ativador reticular do tronco cerebral, subindo até o tálamo e o hipotálamo paraventricular. Lesões corticais amplas, especialmente lesões bilaterais, também podem causar o coma. O termo *síndrome locked-in* descreve pacientes que estão conscientes, mas que não têm acesso à expressão motora ou verbal devido à perda maciça de função motora da porção pontina do tronco cerebral. O *coma vígil* refere-se a pacientes que parecem comatosos, mas que apresentam algum comportamento motor espontâneo, como abertura dos olhos ou movimentos oculares, quase sempre em um nível reflexo. O *estado neurovegetativo persistente* denota uma condição crônica na qual o ciclo de sono e vigília está preservado, mas sem consciência e sem recuperação da função mental.

Tratamento

A. Medidas de emergência

A responsabilidade inicial do médico é a estabilização da criança segundo os critérios básicos da ressuscitação. A via respiratória deve ser mantida aberta com o posicionamento; frequentemente, é considerada a intubação orotraqueal. A respiração e a troca de ar adequada podem ser avaliadas por meio da ausculta; uma assistência respiratória com um balão pode ser necessária. A circulação deve ser avaliada por meio do pulso e da pressão sanguínea. Um acesso intravenoso sempre é necessário. Líquidos, plasma, sangue ou mesmo uma infusão gota a gota de dopamina (1-20 µg/kg/min) podem ser necessários em caso de hipotensão. Os líquidos intravenosos inicialmente administrados devem conter glicose até que exames posteriores descartem a hipoglicemia como causa. Uma criança extremamente hipotérmica ou febril pode necessitar de aquecimento ou resfriamento vigoroso para salvar sua vida. A avaliação de sinais vitais pode indicar o diagnóstico. Respirações lentas e insuficientes sugerem envenenamento por substâncias hipnóticas; a apneia pode indicar envenenamento por cloridrato de difenoxilato. Respirações rápidas e profundas sugerem acidose, possivelmente metabólica; ou causas neurogênicas, como na síndrome de Reye. A hipertermia pode indicar infecção ou choque térmico; a hipotermia pode indicar exposição ao frio, envenenamento por etanol ou hipoglicemia (especialmente na tenra idade).

Os sinais de herniação cerebral iminente são outra prioridade na avaliação inicial. Bradicardia, pressão sanguínea alta e respiração irregular são sinais de aumento grave da pressão intracraniana. Paralisia do terceiro nervo craniano (com desvio do olho para baixo e para fora e uma pupila dilatada [dilatação unilateral

Quadro 23-4 Graduação do coma

	Coma profundo		Coma leve		
	Grau 4	Grau 3	Grau 2	Grau 1	Estupor
Resposta à dor	0	+	Retirada	Retirada	Despertar não mantido
Tônus/postura	Flácido	Descerebrado	Variável	Variável	Normal
Reflexos tendinosos	0	+/–	+	+	+
Resposta pupilar	0	+	+	+	+
Resposta a estímulos verbais	0	0	0	0	+
Outro reflexo de córnea	0	+	+	+	+
Reflexo de vômito	0	+	+	+	+

da pupila]) é um sinal iminente de herniação do lobo temporal ou do tronco cerebral. Esses sinais sugerem a necessidade de leve hiperventilação para reduzir o edema cerebral. Considerar o uso de manitol e atendimento neurocirúrgico imediato, assim como uma tomografia computadorizada do crânio. Se uma herniação de tronco cerebral ou um aumento da pressão for possível, a monitoração intracraniana pode ser necessária. Esse procedimento é descrito com mais detalhes no Capítulo 13. O tratamento inicial de herniação iminente inclui manter a cabeça do paciente levantada (15-30 graus), assegurando uma leve hiperventilação. O uso de manitol, diuréticos, corticosteroides e drenagem do líquido cerebrospinal (LCS) são medidas mais heroicas, abordadas em detalhes no Capítulo 13.

Uma história obtida dos pais ou testemunhas é desejável. Algumas vezes, a única história obtida será do pessoal da ambulância. Um ponto importante é saber se a criança é portadora de uma doença crônica, como diabetes, hemofilia, epilepsia ou fibrose cística. Uma doença aguda recente aumenta a possibilidade de coma causado por uma meningite viral ou bacteriana. O traumatismo é uma causa comum de coma. A falta de uma história de traumatismo, especialmente em crianças, não o exclui. Pode ter ocorrido um traumatismo não acidental ou uma queda não presenciado pelos cuidadores. No coma de causa desconhecida, o envenenamento sempre é uma possibilidade, especialmente em crianças de tenra idade. A ausência de uma história de ingestão de uma substância tóxica ou de uma medicação em casa não exclui um envenenamento como causa.

Em geral, a história é obtida de maneira concorrente com um exame pediátrico ou exame neurológico. A palpação da cabeça e fontanela, a inspeção das orelhas para infecção ou hemorragia e um exame cuidadoso para verificar rigidez de nuca são indicados. Se as circunstâncias sugerirem um traumatismo da cabeça ou pescoço, a cabeça e o pescoço devem ser imobilizados para que qualquer fratura ou deslocamento não seja agravado. A pele deve ser inspecionada para verificar petéquias ou púrpura que possam sugerir bacteriemia, infecção, distúrbios de sangramento ou equimoses traumáticas. O exame do tórax, do abdome e dos membros é importante para excluir hemorragia contida ou fraturas traumáticas.

O exame neurológico quantifica a resposta ao estímulo e a profundidade de um coma, como a responsividade a estímulos verbais ou dolorosos. Os movimentos oculares são espontâneos ou é necessário fazer a manobra dos olhos de boneca (rodando a cabeça rapidamente pare verificar se os olhos seguem o movimento em um paciente sem traumatismo de pescoço)? O exame motor e sensorial deve avaliar assimetrias dos reflexos, sinal de Babinski e evidências de posturas espontâneas ou posturas induzidas por estímulos nocivos (p. ex., postura de decorticação ou descerebração).

Se a causa do coma não for óbvia, devem ser obtidos exames laboratoriais. O Quadro 23-5 lista algumas das causas de coma em crianças. A maioria dos comas em crianças (90%) tem uma causa medicamentosa (*versus* estrutural); a infecção é uma causa frequente (30%). Determinação de uma glicose sanguínea direta (ou Dextrostix), hemograma completo, exame de urina obtida por cateterização, se necessário, pH e eletrólitos (incluindo bicarbonato), ureia sérica e aspartato aminotransferase são exames iniciais. Urina, sangue e conteúdo gástrico devem ser obtidos para triagem toxicológica, se a causa não for óbvia. Hemocultura e punção lombar frequentemente são necessárias para excluir uma infecção do SNC. O papiledema é uma contraindicação relativa para a punção lombar. Com frequência, a hemocultura é obtida, tratamento com antibióticos é iniciado e um estudo de imagem é feito antes de uma punção lombar diagnóstica. Quando há suspeita de meningite e uma punção lombar é retardada ou quando se acredita que ela será danosa, deve-se iniciar a antibioticoterapia, e a punção lombar pode ser feita posteriormente. São exames úteis em casos obscuros de coma: pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono, níveis de amônia, osmolaridade do soro e urina, porfirinas, níveis de chumbo, avaliação toxicológica geral, aminoácidos do soro e ácidos orgânicos urinários.

Quando há suspeita de traumatismo craniano ou aumento da pressão, é necessário um exame tomográfico ou de ressonância magnética em caráter emergencial. Janelas ósseas para o primeiro exame ou radiografias de crânio podem ser feitas na mesma avaliação. A ausência de fratura de crânio não exclui um coma causado por um traumatismo craniano fechado; por exemplo, uma lesão causada pelo ato de sacudir uma criança. Em uma criança com uma fontanela aberta, um ultrassom em tempo real pode ser temporariamente substituído pelos outros exames; exames de imagem mais definitivos caso existam bons especialistas locais. O tratamento da lesão craniana associada a coma é discutido detalhadamente no Capítulo 11.

Em casos raros, um EEG de urgência auxilia no diagnóstico da causa do coma. O estado epiléptico não convulsivo ou um achado focal observado na encefalite herpética (descargas epileptiformes lateralizadas periódicas) e alentecimentos focais como os observados no acidente vascular ou cerebrite são casos nos quais um EEG pode ser útil. O EEG também pode se correlacionar com o estágio do coma e adicionar informação prognóstica. Um EEG deve ser solicitado quando houver suspeita de convulsões. Caso tenham ocorrido convulsões motoras evidentes, é feito o tratamento para o estado epiléptico, usando-se fármacos intravenosos (ver seção posterior sobre Distúrbios Convulsivos).

B. Medidas gerais

Os sinais vitais devem ser monitorados e mantidos. A maioria dos departamentos de emergência e unidades de cuidados intensivos possui fluxogramas que apresentam espaço para a monitoração repetida do coma; uma escala de coma pode ser uma ferramenta útil para este propósito. A resposta do paciente para estímulos vocais ou dolorosos e a orientação temporal, espacial e de situação são monitoradas. Postura e movimentos dos membros, sejam espontâneos ou em resposta à dor, são anotados de modo seriado. O tamanho das pupilas, a simetria e a reação à luz, assim como os movimentos oculares em resposta à manobra dos olhos de boneca ou exames calóricos com água gelada devem ser registrados. Líquidos intravenosos podem ser adaptados à situação, como para o tratamento da acidose, choque ou hipovolemia. Uma aspiração nasogástrica inicial é importante. A bexiga deve ser cateterizada para monitorar a excreção e a análise urinária.

Prognóstico

Cerca de 50% das crianças com causas não traumáticas de coma têm um bom resultado final. Em estudos de adultos avaliados na

Quadro 23-5 Algumas causas do coma na infância

Mecanismo do coma	Causa provável	
	Lactente recém-nascido	Criança mais velha
Anoxia Asfixia Obstrução respiratória Anemia grave	 Asfixia de parto, HIE Aspiração de mecônio, infecção (principalmente vírus sincicial respiratório) Hidropsia fetal	 Envenenamento com monóxido de carbono (MC) Hemólise, perda sanguínea
Isquemia Cardíaca Choque	 Lesões com desvio, coração esquerdo hipoplásico Asfixia, sepse	 Lesões com desvio, estenose aórtica, miocardite Perda sanguínea, infecção
Traumatismo craniano (causa estrutural)	Contusão de parto, hemorragia, traumatismo não acidental (TNA)	Quedas, acidentes automobilísticos, lesões do atletismo
Infecção (causa mais comum na infância)	Meningite gram-negativa, enterovírus, encefalite herpética, sepse	Meningite bacteriana, encefalite viral, encefalite pós-infecciosa, sepse, tifo, malária
Vascular (AVC ou derrame, frequentemente causa desconhecida)	Hemorragia intraventricular, trombose de seio	Oclusão arterial ou venosa com doença cardíaca congênita, traumatismo de cabeça ou pescoço
Neoplasia (causa estrutural)	Rara nessa idade. Papiloma do plexo coroide com hidrocefalia grave.	Glioma de tronco cerebral, aumento da pressão com tumores da fossa posterior.
Fármacos	Sedativos maternos; analgesia pudenda ou paracervical	Dose excessiva, salicilatos, lítio, sedativos, agentes psicotrópicos
Epilepsia	Convulsões motores menores constantes; convulsão elétrica sem manifestações motoras	Estado não convulsivo ou estado de ausência, estado pós-ictal; fármacos administrados para cessar convulsões
Toxinas	Sedativos ou injeções maternas	Arsênico, álcool, MC, pesticidas, cogumelos, chumbo
Hipoglicemia	Traumatismo de parto, progenia diabética, progenia toxêmica	Diabetes, "pré-diabetes", agentes hipoglicêmicos
Aumento da pressão intracraniana (causa metabólica ou estrutural)	Lesão cerebral anóxica, hidrocefalia, distúrbios metabólicos (ciclo da ureia; aminoacidúrias, acidúrias orgânicas)	Encefalopatia tóxica, síndrome de Reye, traumatismo craniano, tumor de fossa posterior
Causas hepáticas	Insuficiência hepática, erros inatos do metabolismo na conjugação da bilirrubina	Insuficiência hepática
Causas renais, encefalopatia hipertensiva	Rins hipoplásicos	Nefrite, aguda (GNA) e crônica, uremia, síndrome urêmica
Hipotermia, hipertermia	Iatrogênica (esfriamento da cabeça)	Exposição ao clima frio, afogamento; choque de calor
Hipercapnia	Anomalias pulmonares congênitas, displasia broncopulmonar	Fibrose cística (hipercapnia, anoxia)
Alterações eletrolíticas Hiper ou hiponatremia Hiper ou hipocalcemia Acidose grave, acidose láctica	 Iatrogênica (uso de $NaHCO_3$), envenenamento por sal (erros de aleitamento) SIADH, síndrome adrenogenital, diálise (iatrogênica) Septicemia, erros metabólicos, síndrome adrenogenital	 Diarreia, desidratação Acidose láctica Infecção, coma diabético, envenenamento, coma hiperglicêmico não cetótico
Purpúrico	Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	CIVD, leucemia, púrpura trombocitopênica trombótica

AGN, glomerulonefrite aguda; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
Modificado e reproduzido com permissão de Lewis J, Moe PG: The unconscious child. Em Conn H, Conn R (editores): *Current Diagnosis,* 5th ed. WB Saunders, 1977.

admissão ou após os primeiros dias do início do coma, uma análise de variáveis múltiplas foi mais útil para avaliação do prognóstico. Sinais neuro-oftalmológicos anormais (p. ex., a ausência de reação pupilar ou de movimentos oculares como resposta à manobra dos olhos de boneca ou teste calórico com água gelada e a ausência de respostas corneanas) foi desfavorável. Uma demora no retorno das respostas motoras, tônus ou abertura ocular também foi desfavorável. Em crianças, a avaliação feita no momento da admissão é quase tão previsível como aquela realizada nos dias seguintes. Aproximadamente dois terços dos

resultados podem ser previstos de forma correta em um estágio precoce com base em gravidade do coma, movimentos oculares, reações pupilares, padrões motores, pressão sanguínea, temperatura e tipo de convulsão. Outras características, como a necessidade de respiração assistida, a presença de aumento da pressão intracraniana e a duração do coma, não são significativamente preditivos. Relatórios publicados sugerem que um coma anóxico (diferente de um coma traumático, metabólico ou tóxico) como aquele causado por um quase afogamento tem um resultado bem mais nefasto.

MORTE CEREBRAL

Muitas associações médicas e de advogados endossaram a seguinte definição para morte: um indivíduo que apresenta (1) cessamento irreversível da função circulatória e respiratória ou (2) cessamento irreversível de todas as funções do cérebro como um todo, incluindo tronco cerebral, está morto. A determinação do óbito deve ser feita de acordo com padrões médicos amplamente aceitos. Representantes de diversas associações pediátricas e neurológicas endossaram as Guidelines for the Determination of Brain Death in Children. Os critérios em lactentes a termo (ou seja, aqueles nascidos após mais de 38 semanas de gestação) podem ser aplicados uma semana após a lesão neurológica. As dificuldades na avaliação de lactentes prematuros e lactentes a termo logo após o nascimento são reconhecidas. O exame e a confirmação devem ser realizados por profissionais médicos experientes no assunto.

Pré-requisitos

Na avaliação de morte cerebral, a história é importante. O médico deve determinar as causas imediatas da morte para assegurar a ausência de condições remediáveis ou reversíveis. Exemplos de tais causas são condições metabólicas, agentes tóxicos, medicamentos sedativos, hipnóticos, condições remediáveis com cirurgias, hipotermia e agentes paralisantes.

Critérios de exame físico

(Ver também Capítulo 13.) Os critérios a seguir são aqueles estabelecidos pela Task Force on Brain Death in Children:

1. **Coexistência de coma e apneia:** O paciente deve apresentar perda completa de consciência, vocalização e atividade voluntária.
2. **Ausência de função do tronco cerebral:** Definida como a seguir: (a) Pupilas em posição média ou completamente dilatadas que não respondem à luz; fármacos podem influenciar e invalidar a avaliação pupilar. (b) Ausência de movimentos oculares espontâneos e aqueles induzidos por movimentos passivos da cabeça de um lado para o outro (reflexo oculocefálico) e à instilação de água gelada no canal auditivo externo (exame calórico; membranas timpânicas intactas devem ser documentadas). (c) Ausência de movimentos da musculatura bulbar, incluindo músculos faciais e orofaríngeos; o reflexo corneano, de vômito, tosse, sucção e os reflexos de busca estão ausentes. (d) Ausência de movimentos respiratórios quando o paciente está desconectado do respirador; o exame de apneia usando métodos padronizados pode ser realizado depois que os demais critérios tenham sido encontrados.
3. **Temperatura e pressão sanguínea:** O paciente não precisa estar significativamente hipotérmico ou hipotenso para a idade.
4. **Tônus:** O tônus é flácido e os movimentos espontâneos ou induzidos estão ausentes, excluindo eventos medulares, como o reflexo de retirada ou a mioclonia medular.
5. **Achados do exame geral:** O exame deve permanecer consistente com morte cerebral durante a observação e o período de teste.

Confirmação

O teste de apneia deve ser executado em um nível de pressão parcial de dióxido de carbono maior do que 60 mmHg e com uma oxigenação normal mantida durante o período do teste. Este nível pode ser alcançado 3-15 minutos depois de desligar o paciente do respirador. O período de observação recomendado para confirmar a morte cerebral (exames repetidos) é de 12-24 h (mais longo em lactentes); causas reversíveis devem ser excluídas. Quando uma causa irreversível for documentada, os testes laboratoriais não serão essenciais. Testes úteis para apoiar a determinação clínica de morte cerebral incluem EEG e angiografia. O silêncio eletrocerebral em um EEG deve persistir por 30 minutos, e as concentrações de fármacos devem ser insuficientes para suprimir a atividade eletrencefalográfica. A ausência de fluxo sanguíneo arterial intracerebral pode ser confirmada por angiografia carotídea e angiografia cerebral com radionuclídeos. A persistência de fluxo sinusal dural não invalida o diagnóstico de morte cerebral.

Potenciais evocados cerebrais, pulsações sanguíneas intracranianas ao ultrassom e TC contrastada com xenônio não foram suficientemente estudados para serem considerados definitivos no diagnóstico de morte cerebral. Em casos raros, foi documentada uma perfusão intracraniana preservada na presença de silêncio eletrencefalográfico, e a situação reversa também tem sido relatada. Exames de morte cerebral devem ser realizados por médicos experientes, familiarizados com esses critérios e com a literatura associada, com ajuda de protocolos/normas aceitos institucionalmente.

Ashwal S et al.: Use of advanced neuroimaging techniques in the evaluation of pediatric traumatic brain injury. Dev Neurosci 2006;28:309 [PMID: 16943654].
Ashwal S, Serna-Fonseca T: Brain death in infants and children. Crit Care Nurse 2006;26:117, 126 [PMID: 16565286].
Atabaki SM: Pediatric head injury. Pediatr Rev 2007;28:215 [PMID: 17545333].
Avner JR: Altered states of consciousness. Pediatr Rev 2006;27:331 [PMID: 16950938].
Hosain SA et al.: Electroencephalographic patterns in unresponsive pediatric patients. Pediatr Neurol 2005;32:162 [PMID: 15730895].
Oropello JM: Determination of brain death: Theme, variations, and preventable errors. Crit Care Med 2004;32:1417 [PMID: 15187532].
Posner JB et al.: *Diagnosis of Stupor and Coma*. Oxford University Press, 2007.
Shemie SD et al.: Diagnosis of brain death in children. Lancet Neurol 2007;6:87 [PMID: 17166805].
Worrall K: Use of the Glasgow Coma Scale in infants. Paediatr Nurs 2004;16:45 [PMID: 15160621].

DISTÚRBIOS CONVULSIVOS (EPILEPSIAS)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Convulsões não provocadas recorrentes.
- Alterações eletrencefalográficas interictais frequentes.

Considerações gerais

Uma convulsão é um distúrbio transitório súbito da função cerebral, manifestado por fenômenos motores, sensitivos, autônomos ou psíquicos involuntários, isolados ou em qualquer combinação, frequentemente acompanhados de alteração ou perda da consciência. As convulsões podem ser causadas por qualquer fator que perturbe a função cerebral. Elas podem ocorrer após uma lesão metabólica, lesão traumática, anóxica ou infecciosa do cérebro (classificadas como convulsões sintomáticas remotas), ou de forma espontânea, sem qualquer lesão do SNC previamente conhecida. Distúrbios genéticos são cada vez mais identificados em muitos pacientes sem causa anteriormente conhecida para as convulsões.

Convulsões repetidas sem uma causa sintomática aguda evidente (p. ex., febre) são definidas como epilepsia. A epilepsia ocorre com mais frequência em indivíduos nos extremos de sua vida. A incidência é maior no período neonatal e mais alta na idade infantil do que posteriormente ao longo da vida, com outro pico nos indivíduos idosos. A prevalência cai por volta dos 10-15 anos de idade. A chance de apresentar uma segunda convulsão após um episódio inicial não provocado em uma criança é de cerca de 50%. O risco de recorrência após uma segunda convulsão não provocada é de 85%. Sessenta e cinco a 70% das crianças com epilepsia apresentarão remissão das convulsões com medicação apropriada.

Classificação

A International League Against Epilepsy (ILAE) estabeleceu classificações para síndromes convulsivas e epilépticas. Convulsões são classificadas como parciais (com início localizado) ou generalizadas (envolvendo todo o cérebro). Síndromes convulsivas e epilépticas podem ter um início parcial com generalização secundária (convulsões parciais com generalização secundária) ou podem ser generalizadas desde o início.

Síndromes epilépticas são definidas por natureza das convulsões (ou seja, localizadas *versus* generalizadas), idade de início, achados eletrencefalográficos e outros fatores clínicos. A epilepsia é classificada como sintomática (a causa é identificada ou presumida), criptogênica (etiologia indeterminada, provavelmente sintomática e em geral decorrente de anormalidades congênitas do SNC) ou idiopática (frequentemente genética). Em geral, a epilepsia sintomática e a criptogenética têm um início precoce. As síndromes epilépticas idiopáticas (genéticas) geralmente são específicas da idade, ocorrendo em qualquer idade da infância precoce até a adolescência, dependendo da síndrome específica. A síndrome epiléptica específica é útil para a definição prognóstica, sendo a epilepsia idiopática mais facilmente controlada e, às vezes, sua remissão mais fácil do que na epilepsia sintomática.

1. Convulsões e epilepsia na infância

A classificação das convulsões é necessária para um diagnóstico preciso, que irá determinar a natureza das convulsões para posterior avaliação e tratamento, ajudando no estabelecimento do prognóstico (Quadros 23-6 e 23-7).

Achados clínicos

A. História, sinais e sintomas

Convulsões são eventos clínicos paroxísticos estereotipados; a chave do diagnóstico geralmente é a história. Nem todos os eventos paroxísticos são epilépticos. Uma descrição detalhada do início da convulsão é importante para determinar se um evento é uma convulsão e se existe um início localizado (crise parcial ou focal). Eventos anteriores, durante e após a convulsão, devem ser descritos (apesar de observadores geralmente se lembrarem de muito pouco exceto a atividade convulsiva generalizada, devido a sua apresentação dramática). Uma aura (na verdade, uma crise parcial simples) pode preceder a convulsão clinicamente aparente, indicando um início focal. O paciente pode descrever uma sensação de medo, adormecimento e formigamento nos dedos ou luzes brilhantes em um dos campos visuais. Os sintomas específicos podem ajudar a definir o local de início da crise (p. ex., *déjà vu* sugere um início no lobo temporal).

Com frequência a criança não lembra ou é incapaz de definir a aura, apesar de a família poder notar alterações no comportamento no início da crise. Videoteipes dos eventos podem ser extremamente úteis.

As famílias podem não se lembrar imediatamente dos detalhes do evento, mas lhes fazer perguntas sobre questões específicas pode ser útil para que informem detalhes necessários à determinação do tipo de crise e, se for uma crise parcial, à determinação do local de início. O paciente ficou extremamente pálido antes de cair? O paciente era capaz de responder a perguntas durante o episódio? O paciente estava inconsciente ou apresentava somente um distúrbio de consciência? O paciente caiu duro no chão ou apresentou uma queda gradual? Houve alguma lesão? Quanto tempo duraram o enrijecimento tônico ou os movimentos clônicos? Em qual local do corpo ocorreu a atividade clônica? A cabeça e os olhos se viraram para qual direção? Estados pós-ictais podem ser úteis para o diagnóstico. O sono pós-ictal ocorre geralmente após crises convulsivas parciais complexas e generalizadas, porém, alterações pós-ictais não são observadas após crises de ausência generalizadas. Houve perda da fala durante a crise (sugerindo uma convulsão do lobo temporal esquerdo) ou o paciente era capaz de responder e falar de maneira breve? Os pais podem relatar atividade motora lateralizada (p. ex., os olhos da criança podem se desviar para um dos lados, ou a criança pode apresentar posturas distônicas de um membro). Atividade motora sem distúrbio da consciência apoia o diagnóstico de crises parciais simples. Distúrbio da consciência e automatismos definem o evento como uma crise parcial complexa.

Contrastando com isso, as convulsões generalizadas primárias geralmente se manifestam com perda aguda da consciência, em geral acompanhada de atividade motora generalizada. Posturas tônicas, atividade tônico-clônica ou mioclonias (espasmos) podem ocorrer. Em crianças com crises de ausência generalizadas,

Quadro 23-6 Convulsões de acordo com idade de início, padrão e tratamento preferido

Tipo de convulsão	Idade de início	Manifestações clínicas	Fatores causais	Padrão EEG	Outros exames diagnósticos	Tratamento e comentários
Convulsões neonatais	Nascimento--2 semanas	Frequentemente sutis; flacidez súbita ou postura tônica, apneia curta e cianose; choro esquisito; olhos virados para cima; piscadas, movimentos da boca ou mastigação; nistagmo, movimentos clônicos ou abalos (focais, multifocais ou generalizados). Algumas convulsões não epilépticas: postura de decerebração ou outras posturas, liberadas em decorrência de inibição frontal. Resposta pobre a fármacos.	Lesões neurológicas (hipoxia/isquemia; hemorragia intracraniana) presentes principalmente nos 3 primeiros dias ou após o oitavo dia; distúrbios metabólicos isolados entre o terceiro e o oitavo dias; hipoglicemia, hipocalcemia, hiper e hiponatremia. Retirada de fármacos. Dependência de piridoxina. Infecções do SNC. Anormalidades estruturais.	Pode estar pobremente correlacionado com convulsões clínicas. Espículas focais ou ritmos lentos; descargas multifocais. Pode ocorrer dissociação eletroclínica: convulsão elétrica sem manifestações clínicas.	Punção lombar; LCS PCR para herpes, enterovírus; Ca^{2+}, PO_4^{3-}, glicose, Mg^{2+}; ureia, triagem de aminoácidos, TORCHS IgM. Ultrassom ou TC/RM para suspeita de hemorragia intracraniana e anormalidades estruturais.	Fenobarbital IV ou IM; se as crises não forem controladas, adicionar fenitoína diazepam IV. Experiência recente com levetiracetam e topiramato. Tratar distúrbio subjacente. Convulsões decorrentes de lesão cerebral frequentemente são resistentes a anticonvulsivantes. Quando existir dúvida, suspender alimentos proteicos até que deficiências enzimáticas do ciclo da ureia ou do metabolismo dos aminoácidos tenham sido excluídas.
Espasmos infantis	3-18 meses	Adução súbita, mas nem sempre simétrica dos membros com flexão da cabeça e tronco; ou abdução e movimentos de extensão (similares ao reflexo de Moro). Ocorrem em salvas, tipicamente ao despertar. Irritabilidade associada, assim como regressão no desenvolvimento.	Sintomáticas em aproximadamente dois terços. Lesão adquirida do SNC em aproximadamente um terço; infecciosa e degenerativa em torno de um terço; criptogênica em aproximadamente um terço. Com início precoce, dependência de piridoxina, distúrbios metabólicos hereditários. Esclerose tuberosa em 5-10%. TORCHS, mutações genéticas homeobox, *ARX* e outras mutações genéticas.	Hipsarritmia; ondas lentas caóticas de alta voltagem ou espículas aleatórias (90%); outras anormalidades em 10%. Raramente normal no início. Normalização precoce do EEG durante a evolução geralmente está correlacionada com redução das convulsões; não é útil do ponto de vista prognóstico em relação ao desenvolvimento mental.	Exame fundoscópico e da pele, estudo da piridoxina. Triagem de aminoácidos e ácido orgânico. Triagem de cromossomos TORCHS, TC ou RM podem ser feitos para (1) estabelecer diagnóstico definitivo, (2) ajudar no aconselhamento genético. Ocasionalmente, a ressecção cirúrgica da malformação cortical pode ser útil.	ACTH gel (40 UI/dia 150 UI/m^2/dia) IM uma vez ao dia. Vigabatrin, especialmente na esclerose tuberosa. Estudo B_6 (piridoxina). Em casos resistentes, topiramato, zonisamida, ácido valproico, lamotrigina, dieta cetogênica. Tratamento precoce leva a um melhor resultado.
Convulsões febris	3 meses-5 anos (máximas 6-18 meses); convulsão febril mais comum (incidência 2%)	Geralmente crises generalizadas, < 15 min; raramente de início focal. Podem levar ao estado epiléptico. Risco de recorrência de uma segunda crise febril é de 30% (50% em crianças com menos de 1 ano de idade); risco de recorrência é o mesmo após estado epiléptico.	Doença febril não neurológica (a temperatura sobe para 30^0 ou mais); fatores de risco: história familiar positiva, creche, desenvolvimento lento, hospitalização neonatal prolongada.	EEG interictal normal, principalmente quando obtido 8-10 dias após a convulsão.	Punção lombar em lactentes ou sempre que houver suspeita de meningite.	Tratar doença de base, febre. Diazepam por via oral, 0,3-0,5 mg/kg, divididos em 3 tomadas diárias durante a doença pode ser considerado. Diastat por via retal para convulsões prolongadas (> 5 min). Profilaxia com fenobarbital ou ácido valproico raramente é necessária.

Epilepsias criptogenéticas generalizadas da infância precoce (síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclônica-astática e síndrome de Dravet)	Em qualquer momento na infância, geralmente 2-7 anos)	Convulsões mistas dependentes da síndrome particular, incluindo tônicas, mioclônicas (contrações semelhantes a um choque de um ou mais grupos musculares, isoladas ou irregularmente repetitivas); ausência atônica ("crises de queda") e atípicas, com episódios de estado epiléptico de ausência.	Causas múltiplas, geralmente resultando de lesão neuronial difusa. História de espasmos infantis; lesão cerebral pré-natal ou perinatal; meningoencefalite viral; distúrbios degenerativos do SNC; anormalidades cerebrais estruturais (p. ex., anormalidades de migração). Síndrome de Doose pode ser genética. Síndrome de Dravet associada à mutação *SCN1A*.	Complexos ponta-onda lentos atípicos (1-2,5 Hz) e descargas de espículas generalizadas de alta voltagem; em geral com frequências de fundo difusamente lentas. Regressão elétrica e espículas rápidas durante o sono.	Como ditado pelo índice de suspeita. Considerar distúrbios metabólicos hereditários, lipofuscinose ceroide neuronial, e outros. Biópsia de pele ou conjuntival para microscopia eletrônica, RM, enzimas lisossomais eritrocitárias, estudos de condução nervosa na suspeita de doença degenerativa.	Dificuldade de tratamento. Topiramato, etosuximida, felbamato, levetiracetam, zonisamida, valproato, clonazepam, dieta cetogênica, estimulação do nervo vago. Evitar fenitoína, carbamazepina, oxicarbamazepia, gabapentina.
Epilepsia de ausência na infância	3-12 anos	Lapsos de consciência ou olhares vagos, durante 3-10 s, frequentemente em salvas. Automatismos de face e mãos; atividade clônica em 30-45%. Frequentemente confundidas com convulsões parciais complexas, mas sem aura ou confusão pós-ictal.	Desconhecido. Componente genético. Circuito talamo-cortical anormal.	Espículas e ondas 3/segundo bilaterais, síncronas e simétricas, de alta voltagem. Normalização correlacionada com controle das convulsões.	Hiperventilação frequentemente provoca as crises. Exames de imagem raramente são úteis.	Etossuximida, ácido valproico. Em casos resistentes, lamictal, zonisamida, topiramato, levetiracetam, acetazolamida, dieta cetogênica.
Epilepsia de ausência juvenil	10-15 anos	Crises de ausência menos frequentes que na epilepsia de ausência da infância. Pode apresentar um maior risco de crises convulsivas.	Desconhecido (idiopático), possivelmente genético.	Espícula onda 3 Hz e descargas atípicas generalizadas.	Nem sempre desencadeadas pela hiperventilação.	O mesmo que na epilepsia de ausência infantil, mas pode ser mais difícil de tratar com sucesso.
Convulsões parciais simples ou focais (motora/sensória/jacksoniana)	Qualquer idade	A convulsão pode envolver qualquer parte do corpo; pode se disseminar com um padrão fixo (marcha jacksoniana), tornando-se generalizada. Em crianças, o foco epileptogênico frequentemente sofre "desvios", e as manifestações epilépticas podem se alterar juntas.	Frequentemente desconhecido; traumatismo de parto, processo inflamatório, acidentes vasculares, meningoencefalite, etc. Se as convulsões estão associadas a deficits neurológicos novos ou progressivos, é provável a existência de uma lesão estrutural (p. ex., tumor cerebral). Na presença de epilepsia parcial contínua (estado epiléptico parcial simples), a síndrome de Rasmussen é provável.	EEG pode ser normal; espículas focais ou ondas lentas em região cortical apropriada; "espículas rolândicas" (espículas centrotemporais) são típicas. Possivelmente genética.	RM, repetir caso as convulsões sejam pouco controladas ou progressivas.	Carbamazepina; oxicarbamazepina, fenitoína, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam e zonisamida. Ácido valproico é um adjunto útil. Se as medicações falharem, a cirurgia pode ser uma opção.

(continua)

Quadro 23-6 Convulsões de acordo com idade de início, padrão e tratamento preferido (*continuação*)

Convulsões parciais complexas	Qualquer idade	Aura precedendo evento maior, aura e convulsão estereotipada para cada paciente e relacionadas à região cerebral da qual se origina a convulsão; por exemplo, convulsões do lobo temporal podem apresentar uma sensação de medo, desconforto epigástrico, odor ou sabor esquisito (geralmente desagradável). A convulsão pode consistir em um olhar vago; movimentos faciais, da língua ou de deglutição, assim como sons roucos; ou diversos automatismos complexos. Geralmente rápida, 15-90 s, seguida de confusão.	Como o anterior. Lobos temporais são especialmente sensíveis à hipoxia: convulsão pode ser uma sequela de traumatismo de parto, convulsões febris, encefalite viral, principalmente herpética. Outras causas remediáveis são pequenos tumores crípticos ou malformações vasculares. Pode ser genética.	Como o anterior.	RM PCR do LCS na situação febril aguda para herpes ou encefalite enteroviral. SPECT, PET, monitoração com vídeo-EEG quando se considera cirurgia para epilepsia.	Como o anterior.
Epilepsia benigna da criança com espículas centrotemporais (BECTD/epilepsia rolândica)	5-16 anos	Convulsões motoras parciais ou generalizadas. Padrões convulsivos similares podem ser observados em pacientes com lesões corticais focais. Geralmente, convulsões parciais simples noturnas da face, da língua, da mão.	História de convulsões ou achados EEG anormais em familiares de 40% dos examinandos afetados e 18-20% dos pais e irmãos, sugerindo transmissão por um gene único autossômico dominante, possivelmente com penetrância idade-dependente.	Espículas centro-temporais ou ondas agudas ("descargas rolândicas") aparecendo de modo paroxístico contra uma atividade EEG de fundo normal.	Raramente há necessidade de TC ou RM.	Com frequência, não há necessidade de medicação, em especial, quando a convulsão é exclusivamente noturna e infrequente. Carbamazepina ou outro agente. (Ver convulsões parciais complexas.) Lamotrigina, topiramato, levetiracetam, zonisamida. Topiramato
Epilepsia mioclônica juvenil (de Janz)	Infância tardia e adolescência, pico ao redor dos 13 anos	Movimentos mioclônicos leves do pescoço e dos músculos flexores do ombro após acordar. Inteligência geralmente normal. Com frequência crises de ausência, assim como convulsões tônico-clônicas generalizadas.	Quarenta por cento dos familiares apresentam mioclonias, especialmente em mulheres; 15% apresentam padrão EEG anormal com ataques clínicos.	EEG interictal mostra uma variedade de sequências ponta-onda ou complexos multiespícula-onda de 4-6 Hz ("espículas rápidas").	Se a evolução for desfavorável, diferenciar de síndromes mioclônicas progressivas por meio de biópsias apropriadas (músculos, fígado, etc.).	Lamotrigina, ácido valproico, topiramato, levetiracetam, zonisamida.
Convulsões tônico-clônicas generalizadas (grande mal) (CTCG)	Qualquer idade	Perda da consciência; movimentos tônico-clônicos, frequentemente precedidos por aura ou choro. Incontinência em 15%. Confusão pós-ictal; sono. Frequentemente mistas com ou mascarando outros padrões convulsivos.	Frequentemente desconhecidos. Componente genético. Pode ser observado com distúrbios metabólicos, traumatismo, infecção, intoxicação, distúrbios degenerativos, tumores cerebrais.	Espículas bilaterais síncronas e simétricas de alta voltagem, espículas ondas (p. ex., 3/segundo). EEG frequentemente normal nos indivíduos com menos de 4 anos de idade. Espículas focais podem se tornar "secundariamente generalizadas").	Como o anterior.	Fenobarbital em lactentes; carbamazepina ou ácido valproico; fenitoína; topiramato, lamotrigina. Combinações podem ser necessárias.

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; BUN, ureia sérica; SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; IM, intramuscular; IV, intravenoso; RM, ressonância magnética; PCR, reação da cadeia da polimerase; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SPECT, tomografia por emissão de fóton único; TORCHS, toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis; WBC, leucócitos.

Quadro 23-7 Síndromes epilépticas benignas na infância

Síndrome	Características
Convulsões neonatais idiopáticas benignas (CNIB)	As assim chamadas crises do 5º dia (97% têm início no 3º-7º dias de vida); 6% das convulsões neonatais; clônicas, multifocais, geralmente fugazes; estado epiléptico ocasional
Convulsões neonatais familiares benignas (CNFB)	Autossômicas dominantes; início entre os 2-90 dias de vida; genes *KCNQ2* ou *KCNQ3*; 86% de recuperação
Convulsões tônico-clônicas generalizadas (CTCG)	Idade de início 3-11 anos; pode haver história familiar ou pessoal de convulsões febris; 50% apresentam um EEG com pontas-onda 3/s; podem haver crises de ausência concomitantes
Crises de ausência na infância	Incidência maior em meninas que em meninos; idade de início 3-12 anos (pico 6-7 anos); 10-200 crises por dia; EEG com ponta-onda 3/s; até 40% apresentam CTCG
Crises de ausência juvenis	Incidência maior em meninos que em meninas; idade de início 10-12 anos; incomuns; crises menos frequentes; EEG com ponta onda 3-4/s: a maioria apresenta CTCG; alguns têm remissão
Epilepsia mioclônica juvenil (síndrome de Janz)	Idade de início 12-18 anos (média 15 anos); movimentos mioclônicos dos membros superiores; quedas são raras; EEG ponta-onda generalizadas 4-6/s; não tratados, 90% apresentam CTCG, geralmente ao despertar; 20-30% apresentam crises de ausência; 25-40% são fotossensíveis; taxa de remissão de 10% (90% não apresentam remissão)
Epilepsia benigna com espículas centrotemporais (EBECT); "epilepsia rolândica"	Idade de início 3-13 anos (a maioria aos 4-10 anos); 80% apresentam somente crises fugazes, 2-5 minutos durante o sono; em geral são convulsões parciais simples (face, linga, mão, bochechas) sensoriais ou motoras; ocasionalmente apresentam CTCG; espículas bilaterais independentes ao EEG; podem não requerer medicação se as convulsões não forem frequentes; remissão na puberdade
Epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais (síndrome de Panayiotopoulos)	6% das crianças com epilepsia; idade de início 3-6 anos em 80% dos pacientes (média de idade 5 anos; variação 1-12 anos); sintomas autonômicos e aura visual podem sugerir enxaqueca

EEG, eletroencefalograma.

a "parada" comportamental pode estar associada a automatismos, como o ato de piscar, mastigação ou movimentos das mãos, tornando difícil a diferenciação entre crises de ausência e crises parciais.

A descrição da semiologia do evento pode ajudar a determinar se a criança apresentou uma crise epiléptica ou um evento não epiléptico que imita ou que foi mal interpretado como uma crise epiléptica. Frequentemente, a criança que apresenta uma primeira crise presumida apresentou crises que passaram despercebidas antes do evento que a trouxe ao médico. Em particular, crises convulsivas parciais e ausências podem não ser reconhecidas, exceto na retrospectiva. Assim, um questionamento cuidadoso sobre eventos anteriores é importante no caso de uma criança que está sendo avaliada devido a convulsões de início recente.

B. Avaliação diagnóstica

A extensão e a urgência da avaliação diagnóstica geralmente são determinadas pela idade da criança, por gravidade e tipo de convulsão, se a criança está doente ou sofre traumatismo e pela suspeita do médico em relação à causa subjacente. Convulsões na tenra infância com frequência são sintomáticas. Consequentemente, quanto mais jovem a criança, mais abrangente deve ser a avaliação diagnóstica (Quadro 23-8).

De modo geral, é aceito que cada criança com crises não provocadas de início recente deve ser avaliada com um EEG, apesar de ele não precisar ser feito de maneira emergencial. Um EEG tem pouca probabilidade de fornecer informação clinicamente útil em uma criança com uma convulsão febril. Outros estudos diagnósticos devem ser usados seletivamente.

Anormalidades metabólicas raramente são encontradas na criança que apresentou convulsões e está bem. A não ser que exista uma suspeita clínica forte de condições médicas graves (p. ex., uremia, hiponatremia, hipocalcemia etc.), exames laboratoriais "de rotina" raramente fornecem informação clinicamente significativa. Estudos especiais podem ser necessários em circunstâncias que sugerem uma etiologia sistêmica aguda para uma convulsão, por exemplo, na presença de insuficiência renal aparente, septicemia ou em abuso de substância.

Exames emergentes que representam o cérebro por meio de imagens geralmente são desnecessários na ausência de evidências de traumatismo ou anormalidades agudas ao exame. Uma RM de rotina deve ser realizada em todas as crianças com distúrbio cognitivo ou motor significativo ou que apresentem anormalidades de etiologia desconhecidas ao exame neurológico, um início de convulsão parcial (focal) ou um EEG que não representa uma epilepsia parcial benigna da infância ou epilepsia generalizada primária, devendo ser seriamente considerado em lactentes com menos de 1 ano de idade.

A criança com uma convulsão febril simples ou uma única convulsão generalizada não provocada e exame normal não necessita de exames de imagem. Anormalidades clinicamente significativas são encontradas de modo raro em exames de imagem de crianças com síndromes epilépticas idiopáticas, como epilepsia focal benigna da infância (BECTS ou epilepsia rolândica) e crises de ausência com exame neurológico normal e EEG diagnóstico normal. Por outro lado, em crianças com síndromes epilépticas sintomáticas, como espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut, a RM (o exame preferido) pode ser anormal em 60-80% dos pacientes. Evidência de epilepsia relacionada com a localização é uma indicação para RM cerebral. Exames de imagem não são necessários em crianças com BECTS, mas com outras crises focais seu resultado é de 15-30%, com achados que apoiam o diagnóstico (p. ex., displasia cortical focal), sendo úteis na definição do prognóstico. Outras indicações para RM incluem dificuldades no controle das convulsões, achados neurológicos progressivos em exames seriados, piora dos achados focais ao EEG ou outra evidência de disfunção neurológica progressiva, mesmo quando um exame de imagem inicial tiver sido normal.

Quadro 23-8 Avaliação diagnóstica nas convulsões

Após a primeira convulsão	
No lactente em boas condições	Imagem emergencial na persistência de exame neurológico anormal (especialmente com paresia de Todd) ou quando houver suspeita de traumatismo (excluir traumatismo não acidental). EEG (pode ser postergado, a não ser que haja dúvidas sobre estado epiléptico não convulsivo). Se houver suspeita clínica, cálcio, meia ou outros.
Na criança mais velha em boas condições	Como anterior.
No lactente doente	Dependendo da apresentação, considerar TC, Ca^{2+}, Mg^{2+}, CBC, BUN, glicose, eletrólitos, cultura sanguínea, punção lombar realizada de emergência. EEG não emergencial (emergencial se houver suspeita de estado epiléptico não convulsivo). Possivelmente RM.
Na criança mais velha doente	Dependendo da apresentação, considerar TC, CBC, BUN, punção lombar. EEG não emergencial. Possivelmente RM.
Convulsão tônico-clônica generalizada	Parâmetro: somente EEG. Circunstâncias podem sugerir a necessidade de avaliação toxicológica, cálcio, glicose, CBC, BUN, eletrólitos, punção lombar e outros caso haja suspeita de infecção (principalmente HSV).
Para epilepsia de início recente	
Lactente (<1 ano de idade)	Exame por imagem (RM é o exame preferido); EEG. Avaliação de distúrbios decorrentes de erros natos do metabolismo: punção lombar incluindo a determinação de glicose, lactato e glicina no CSF (e soro); aminoácidos e ácidos orgânicos no soro e na urina; análise cromossômica de alta resolução; outros exames genéticos conforme indicados em cada paciente
Criança mais velha	EEG; exame por imagem (RM). Outra avaliação dependendo da síndrome epiléptica. Considerar CBC e AST antes de iniciar o tratamento
Crise de ausência na infância	Somente EEG.
Epilepsia generalizada sintomática/criptogênica (Lennox-Gastaut e variantes; epilepsia mioclônica)	EEG. Avaliação para causas de retardo mental: RM; aminas e ácidos orgânicos do soro e da urina; análise cromossômica de alta resolução; outros exames genéticos de acordo com indicações para o paciente, lipofuscinoses ceroides neuroniais (NCL). Considerar enzimas lisossomais, punção lombar, incluindo glicose (CSF e soro), lactato, glicina, neurotransmissores, ácidos graxos de cadeia longa, pele ou biópsias conjuntivais.
Espasmos infantis	Considerar o complexo da esclerose tuberosa (incluindo lâmpada de Wood, exames de imagem renais e cardíacos). Avaliação para epilepsia generalizada sintomática.
Epilepsia focal criptogenética	EEG incluindo monitoração por vídeo, se necessário, para esclarecimento diagnóstico. RM com atenção para possível displasia cortical focal.
Epilepsia focal idiopática (BECTS)	EEG.

AST, aspartato aminotransferase; BECTS, epilepsia benigna com espículas centro-temporais; BUN, ureia sérica; CBC, hemograma completo; CSF, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; EEG, eletroencefalograma; HSV, herpes-vírus simples; RM, ressonância magnética por imagem.

C. Eletroencefalografia

O uso apropriado do EEG requer a consciência de suas limitações, assim como de sua utilidade. As limitações do EEG mesmo para a epilepsia (sua maior utilidade) são consideráveis. Um EEG de rotina capta a atividade elétrica durante um período de tempo muito curto, em geral 20-30 minutos. Assim, ele é primariamente útil para definir a atividade interictal (exceto para o registro fortuito de uma convulsão clínica ou no caso de convulsões facilmente provocáveis, como a ausência epiléptica). Uma convulsão é um fenômeno clínico; um EEG mostrando atividade epileptiforme pode confirmar ou até mesmo estender o diagnóstico clínico, mas só ocasionalmente é diagnóstico.

1. Valor diagnóstico — O maior valor de um EEG nos distúrbios convulsivos é ajudar a classificar os tipos de convulsões e as síndromes epilépticas. Isso pode ajudar no prognóstico e na seleção do tratamento apropriado (ver Quadro 23-5). Convulsões hipomotoras (ausências e crises parciais complexas) às vezes são difíceis de distinguir. Os padrões EEG que diferenciam essas crises são úteis, neste caso. A presença de um padrão EEG convulsivo misto em uma criança que apresenta, clinicamente, convulsões generalizadas ou somente crises focais, pode levar à identificação de síndromes epilépticas específicas e ajudar o médico a escolher anticonvulsivantes eficazes para os tipos de convulsão identificados pelo EEG. De modo similar, o EEG pode ajudar no diagnóstico de convulsões em um lactente jovem com manifestações clínicas mínimas ou atípicas; o EEG pode demonstrar hipsarritmia (espículas de alta amplitude e ondas lentas com um traçado de fundo caótico) nos espasmos infantis ou o padrão de pontas-ondas lentas 1-4/s da síndrome de Lennox-Gastaut. O EEG pode mostrar alentecimentos focais que, se forem constantes e, particularmente, na presença de manifestações convulsivas focais e achados neurológicos anormais, alertarão o médico sobre a presença de uma lesão estrutural. Neste caso, um exame de imagem do cérebro pode estabelecer a causa e ajudar a determinar a investigação posterior e o tratamento.

O EEG não é forçosamente anormal em uma criança com epilepsia. Após uma crise convulsiva, são observados EEGs normais em um terço das crianças com menos de 4 anos de idade. O EEG inicial é normal em cerca de 20% das crianças epilépticas mais velhas e em cerca de 10% dos epilépticos adultos. Essas porcentagens são mais baixas quando são obtidos traçados seriados. Espículas focais e descargas ponta-onda generalizadas são observadas em 30% de familiares próximos não epilépticos de pacientes portadores de epilepsia.

2. Valor prognóstico — O EEG feito após convulsões febris e após a primeira convulsão não prediz claramente crises subsequentes e, por isso, não é útil nessas situações. Hipsarritmia ou padrões lentos de ponta e onda apoiam o diagnóstico de espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut, respectivamente. Ambas são expressões de disfunção cerebral difusa (encefalopatia epilética) e geralmente têm um significado grave. Atividade central-temporal (espículas rolândicas) e atividade occipital ponta-onda (paroxismos occipitais) são os correlatos EEG de epilepsia focal idiopática na infância.

Após tratamento com sucesso, EEGs anormais podem se tornar normais e ajudar na decisão de suspender os medicamentos. A normalização do EEG na epilepsia de ausências na infância confirma a eficácia do tratamento. A normalização também pode ser observada em lactentes com espasmos infantis que foram tratados com sucesso e, menos comumente, em crianças com encefalopatias epilépticas.

O EEG deve ser repetido quando a gravidade e a frequência das convulsões aumentam, apesar de um tratamento anticonvulsivante adequado, quando o padrão clínico das convulsões se altera significativamente ou quando se desenvolvem deficits neurológicos progressivos. O aparecimento de novos alentecimentos focais ou difusos pode indicar uma lesão progressiva ou distúrbio neurodegenerativo.

O EEG pode ser útil para determinar quando interromper o tratamento anticonvulsivante. A presença ou ausência de atividade epileptiforme no EEG antes da retirada dos anticonvulsivantes após um período livre de convulsões de 2 anos (em um paciente tomando mediação) demonstrou se correlacionar com o grau de risco de recorrência das convulsões.

Diagnóstico diferencial

É extremamente importante ser preciso no diagnóstico de epilepsia, não fazendo o diagnóstico sem provas cabais. Para os leigos, a epilepsia muitas vezes tem conotações de lesão cerebral e limitação da atividade. Uma pessoa assim diagnosticada pode ser excluída de certas atividades no decorrer de sua vida. Em geral é muito difícil alterar um diagnóstico impreciso firmado durante muitos anos.

A má interpretação de comportamentos infantis é o motivo mais comum para um erro de diagnóstico. Convulsões psicogênicas são bem menos comuns na criança do que nos adultos, mas também devem ser considerados mesmo na criança jovem ou portadora de distúrbios cognitivos. Os comportamentos mais frequentemente mal interpretados são a falta de atenção em crianças em idade escolar com distúrbios de atenção, estereotipias em crianças com distúrbios do autismo, movimentos relacionados ao sono, hábitos de movimento, como bater a cabeça e a chamada masturbação infantil (muitas vezes denominada movimentos de gratificação), assim como refluxo gastresofágico em lactentes muito jovens (frequentemente deficientes).

Alguns dos eventos não epilépticos comuns que imitiam um distúrbio convulsivo estão listados no Quadro 23-9.

Complicações e sequelas

A. Impacto psicossocial

Distúrbios emocionais, especialmente a depressão, mas também a ansiedade, o medo e os sentimentos de culpa e inadequação, frequentemente assolam os pais e a criança com epilepsia. Estigma real ou percebido, bem como questões relativas à "divulgação" da situação, são comuns. Existe um risco aumentado de suicídio em indivíduos portadores de epilepsia. As escolas muitas vezes limitam de modo inapropriado as atividades de crianças com epilepsia, estigmatizando-as com essas limitações.

A epilepsia que começa na idade infantil tem um impacto sobre a vida adulta. Adultos com epilepsia de início precoce apresentam menos probabilidade de terminar o ensino médio, têm menos chance de empregos adequados e são menos propensos a se casar. Epilepsia persistente resulta em uma dependência significativa; mesmo quando a epilepsia é tratada com sucesso, pacientes com epilepsia de longa duração em geral não se tornam independentes, em decorrência de restrições para dirigir e de segurança.

Psicoses podem ser observadas em pacientes com epilepsia, geralmente em crianças mais velhas e adultos.

B. Retardo cognitivo

Convulsões não tratadas podem ter um impacto sobre a cognição e a memória. A encefalopatia epiléptica (i.e., uma involução da capacidade cognitiva e do desenvolvimento, associada a convulsões não controladas) ocorre principalmente em crianças pequenas com epilepsias catastróficas, como os espasmos infantis e a síndrome de Lennox-Gastaut. Não está claro se crises parciais persistentes têm um impacto sobre o desenvolvimento. É menos provável que a atividade epileptiforme interictal contribua com o distúrbio cognitivo, apesar de problemas epileptiformes crescentes demonstrarem causar problemas cognitivos leves em alguns distúrbios previamente classificados como benignos, como a epilepsia benigna com espículas temporais centrais (BECTS). No entanto, a atividade epileptiforme contínua durante o sono está associada à síndrome de Landau-Kleffner (afasia epiléptica adquirida).

A pseudodemência pode ocorrer em crianças com epilepsia mal controlada, porque suas convulsões interferem no seu aprendizado. A depressão é uma causa comum de distúrbio da função cognitiva em crianças com epilepsias. Em doses terapêuticas usuais, a possibilidade de anticonvulsivantes causarem tal interferência é pouco provável. Porém, todos os fármacos antiepilépticos possuem algum risco de impacto adverso sobre a cognição. Em particular, o fenobarbital, assim como topiramato, valproato e outros podem estar implicados.

Retardo mental e distúrbios do espectro autista podem ser parte do mesmo processo patológico que causa as convulsões, mas ocasionalmente podem piorar quando as crises são frequentes, prolongadas e acompanhadas por hipoxia.

Quadro 23-9 Eventos paroxísticos não epilépticos

Crises de perda de fôlego (cianóticas ou pálidas)

Cianóticas: idade 6 meses-3 anos. Sempre precipitadas por traumatismo ou medo.

Cianose; algumas vezes, enrijecimento, convulsão tônica (ou movimentos clônicos) (convulsão anóxica). O paciente pode dormir após a crise. História familiar positiva em 30%. Eletroencefalograma (EEG) normal. O tratamento é a interpretação, acalmando os pais.

Pálidas: sem causa precipitante externa (talvez dor interna, cólicas ou medo?). A palidez pode ser seguida de convulsão (anóxica-isquêmica), mediada pelo vago (batimentos cardíacos mais lentos), semelhante à síncope do adulto. EEG normal; a estimulação do vago pode levar à lentidão cardíaca (pano frio sobre a face) durante o EEG. Também pode ser observada em crianças com crises cianóticas.

Tiques (síndrome de Tourette)

Abalos ou movimentos estereotipados simples ou complexos, tosses, grunhidos, fungadelas. Pioram em repouso ou com estresse. Podem ser suprimidos durante a consulta médica. História familiar frequentemente positiva para tiques ou transtorno obsessivo compulsivo. O diagnóstico é clínico. Ressonância magnética (RM) e EEG são negativos. Medicamentos podem ser benéficos.

Parasomnias (terrores noturnos, somnilóquio, sonambulismo, "sentar-se na cama")

Idade 3-10 anos. Geralmente ocorrem no primeiro ciclo de sono (30-90 minutos após ter ido dormir), com choro, gritos e descarga autonômica (pupilas dilatadas, transpiração, etc.). Podem durar somente alguns minutos ou são prolongadas. A criança volta a dormir e não lembra do evento no dia seguinte. Estudos do sono (polissonografias e EEG) são normais. Somnilóquios, sonambulismo e "sentar na cama" sao despertares fragmentários. Quando a crise é registrada, o EEG mostra despertar do sono profundo, mas o comportamento parece ser de vigília. A criança deve ser protegida contra traumatismo e, gradualmente, deve ser acalmada e recolocada na cama. Medicamentos podem ser cogitados em raras instâncias.

Pesadelos

Pesadelos ou sonhos vívidos ocorrem em ciclos subsequentes do sono, frequentemente nas primeiras horas da manhã, e em geral são parcialmente lembrados no dia seguinte. O comportamento bizarro e medroso algumas vezes pode ser confundido com convulsões parciais complexas, mas ocorre durante o sono REM (movimentos oculares rápidos), ao passo que a epilepsia geralmente não. Em casos extremos ou difíceis, um EEG durante todo o sono noturno pode ajudar a diferenciar entre convulsões e pesadelos.

Enxaqueca

Uma variante de enxaqueca pode estar associada a um estado confusional agudo. Pródromos comuns de enxaqueca de manchas na frente dos olhos, tontura, defeitos de campo visual e estado confusional agitado podem estar presentes. História de outra enxaqueca mais típica com cefaleia grave e vômito, mas sem confusão, pode ajudar no diagnóstico. Cefaleia grave com vômito quando a criança sai da crise pode ajudar a distinguir a crise da epilepsia. Outras manifestações convulsivas praticamente nunca são observadas (p. ex., movimentos tônico-clônicos, queda, perda completa da consciência). Na enxaqueca, o EEG geralmente é normal e raramente apresenta anormalidades epileptiformes com frequência observadas em pacientes com epilepsia. Enxaqueca e epilepsia algumas vezes estão ligadas: isquemia superficial causada pela enxaqueca algumas vezes leva à epilepsia tardia. Seriam ambas canalopatias?

Mioclonia noturna benigna

Comum em lactentes, podendo durar até a idade escolar. Abalos focais ou generalizados (os últimos também denominados abalos hípnicos ou abalos do sono) podem ocorrer no início do sono e persistir por toda a noite. Um registro em vídeo para o médico pode ajudar no diagnóstico. EEG feito durante os abalos é normal, demonstrando que esses movimentos não são epiléticos. O tratamento consiste em tranquilização dos pais.

Tremores

Ataques de tremores ou tremores de frio podem ocorrer na tenra idade, podendo ser os precursores do tremor essencial. Frequentemente, a história familiar é positiva para tremor. Tremores de frio podem ser muito frequentes. EEG é normal. Não há obnubilação nem perda da consciência.

Refluxo gastresofágico (síndrome de Sandifer)

Observada mais comumente em crianças com paralisia cerebral ou lesão cerebral; o refluxo ou conteúdo gástrico ácido pode causar dor, que não pode ser descrita pela criança. Pode ocorrer uma postura não habitual (distônica ou outra) da cabeça e do pescoço ou tronco como se fosse uma tentativa aparente de esticar o esôfago ou fechar a abertura. Não há perda de consciência, mas rolamento ocular, apneia e vômitos ocasionais podem simular uma convulsão. Um exame seriado do trato gastrintestinal superior, um deglutograma e algumas vezes até mesmo um EEG (normal durante o episódio) podem ser necessários para diferenciar de convulsões.

Masturbação infantil/movimentos de gratificação

Raramente em crianças, movimentos repetitivos de balanço ou atrito podem simular convulsões. O lactente pode parecer não contactuante, pouco responsivo ao meio ambiente e pode apresentar sinais autonômicos (p. ex., transpiração, pupilas dilatadas) que podem ser confundidos com convulsões. A observação por um indivíduo especializado, algumas vezes uma avaliação em ambiente hospitalar, podem ser necessárias para distinguir de convulsões. EEG é normal entre ou durante os ataques. A interpretação do achado e a tranquilização dos pais podem ser as únicas atitudes de tratamento necessárias.

Crise conversiva/convulsões psicogênicas não epilépticas

Até 50% dos pacientes com pseudoconvulsões apresentam epilepsia. Os episódios podem envolver contorções, movimentos semelhantes ao ato sexual, movimentos tônicos, movimentos bizarros e de luta, ou mesmo irresponsividade aparentemente súbita. Muitas vezes existe um traumatismo psicológico permanente. Com frequência, mas não invariavelmente, as crianças apresentam retardo do desenvolvimento. As crises devem ser frequentemente observadas ou registradas em videotape em uma situação controlada para diferenciá-las da epilepsia, mas algumas vezes são tão bizarras que podem ser facilmente diferenciadas. Um EEG normal durante uma crise é uma característica diagnóstica chave. Algumas vezes, as pseudocrises podem ser precipitadas por meio de sugestão com injeção de sorofisiológico em uma situação controlada. A combatividade é comum; autoflagelação e incontinência são raras.

Crises temperamentais e ataques de fúria

Algumas vezes confundidas com epilepsia. A criança frequentemente tem amnésia ou se queixa de amnésia para eventos ocorridos durante a crise. Os ataques geralmente são precipitados por frustração ou medo; com frequência, são verbal ou fisicamente condicionados e podem cessar com modificação comportamental ou isolamento. Os EEGs em geral são normais, mas raramente são obtidos durante um ataque. Eletrodos posicionados na região temporal anterior podem ajudar a excluir anormalidades temporais ou frontais laterais. As últimas podem ser algumas vezes observadas nas convulsões parciais complexas. A melhora dos ataques com psicoterapia, terapia do meio ambiente ou modificação comportamental exclui a epilepsia.

Vertigem paroxística benigna

Ataques fugazes de vertigem em que a criança parece assustada, pálida e agarra os pais. Os ataques duram 5-30 s. Algumas vezes, é possível identificar nistagmo. Não há perda de consciência. Em geral, a criança está bem e volta imediatamente a brincar. Os ataques ocorrem em salvas e então desaparecem por vários meses. Os ataques geralmente são observados em lactentes e crianças em idade pré-escolar dos 2-5 anos de idade. EEG é normal. Quando testes calóricos podem ser obtidos (o que é muito difícil nessa faixa etária), podem eventualmente ser observadas anormalidades com hipofunção unilateral. Medicamentos geralmente não são desejáveis ou necessários.

Transtornos de atenção ou *starring spells*

Professores podem referir ausências ou convulsões tipo pequeno mal em crianças que ficam com o olhar parado ou que parecem preocupados na escola. Na história, o fato de essas crises não ocorrerem em casa pode ser útil (p. ex., antes do desjejum, uma hora comum para o aparecimento de crises de ausência). A falta de outra epilepsia na história da criança ou da família muitas vezes é útil. Essas crianças algumas vezes têm dificuldades escolares e cognitivas ou transtornos da aprendizagem. Em geral, é possível tirar a criança da crise com um comando firme. Algumas vezes, é preciso um EEG para confirmar a não ocorrência de crises de ausência. Um EEG ambulatorial de 24 h para registrar crises durante as atividades escolares diárias da criança ocasionalmente pode ser necessário.

C. Traumatismo e óbito

Traumatismos físicos, principalmente lacerações da região frontal e do queixo, são frequentes nas crises astáticas ou acinéticas (as assim chamadas crises de queda ao solo ou *attack drops*), tornando necessário o uso de capacetes protetores. Nos demais distúrbios convulsivos na idade infantil, os traumatismos como resultado direto de uma convulsão não são comuns, apesar de afogamentos, lesões relacionadas com o trabalho em cozinhas e quedas de alturas permanecerem sendo um risco para todas as crianças com epilepsia ativa. Por isso, é extremamente importante ressaltar as "precauções convulsivas", em especial a segurança na água. Banheiros são locais particularmente perigosos para pessoas portadoras de epilepsia não controlada, uma vez que os ambientes em geral são pequenos e têm muitas superfícies duras. Banhos de chuveiro são preferidos a banhos de imersão, pois diminuem a probabilidade de afogamento. Uma supervisão apropriada é recomendada.

Morte súbita inexplicada na epilepsia (SUDEP, em inglês) é um evento muito raro. O maior medo dos pais de uma criança com uma epilepsia de início recente é a possibilidade de óbito ou lesão cerebral. Apesar de crianças com epilepsia apresentarem um maior risco de óbito, SUDEP é rara (1-2:10.000 pacientes-ano). Praticamente a totalidade da mortalidade de crianças com epilepsia está relacionada ao distúrbio neurológico de base, e não com as convulsões. Crianças com epilepsia não controlada com medicamentos, especialmente com epilepsia sintomática (associada a uma etiologia de SNC identificável), apresentam o maior risco de SUDEP. Até o momento, não existe uma estratégia comprovada para prevenir SUDEP, além do controle das convulsões. O mecanismo da SUDEP não é claro, mas em geral é mais frequentemente associado à arritmia cardíaca induzida por uma convulsão ou insuficiência respiratória súbita. Tentativas vigorosas para controlar distúrbios convulsivos intratáveis permanecem como a abordagem mais importante. Identificar distúrbios com ameaça à vida (p. ex., identificação de pacientes com arritmias cardíacas, especialmente síndrome de QT prolongado) como causa de epilepsia mal diagnosticada é muito importante.

Tratamento

O tratamento ideal para as convulsões é a correção das causas específicas. Contudo, mesmo quando um distúrbio bioquímico, um tumor, meningite ou outra causa específica for tratada, as medicações anticonvulsivantes podem continuar sendo necessárias.

A. Primeiros socorros

Os cuidadores devem ser instruídos a proteger os pacientes contra lesões autoinfligidas. Para prevenir a aspiração, é útil virar a cabeça da criança para o lado. A introdução vigorosa de um cabo de uma colher, um depressor da língua ou um dedo na boca aberta de um paciente durante uma convulsão ou a tentativa de restringir movimentos tônico-clônicos podem causar lesões mais graves que uma mordida na língua ou hematomas nos membros, além de se transformar em um perigo de asfixia. Os pais frequentemente estão preocupados com o desenvolvimento de cianose durante crises convulsivas generalizadas, mas é muito raro ocorrer uma hipoxia clinicamente significativa. Ressuscitação boca a boca raramente é necessária e dificilmente seria eficaz.

Para crises prolongadas (aquelas que duram mais de 5 minutos), pode ser administrado um tratamento domiciliar agudo com benzodiazepinas, como o gel retal de diazepam (Diastat) ou midazolam intranasal, para evitar o desenvolvimento do estado epilético. Diastat demonstrou ser seguro mesmo quando administrado por profissionais não médicos, incluindo professores e cuidadores, desde que apropriadamente instruídos.

B. Tratamento com fármaco antiepiléptico

1. Escolha do fármaco — Tratamento com o fármaco apropriado à situação clínica, como esquematizado no Quadro 23-9.

2. Estratégia de tratamento — A criança que apresentou uma crise isolada tem uma chance de recorrência de 50%. Por isso, em geral não é necessário iniciar um tratamento com DAE (AED, *antiepileptic drug*) até que o diagnóstico de epilepsia tenha sido estabelecido, ou seja, até que ocorra uma segunda convulsão. O tipo de convulsão e a síndrome epiléptica irão determinar qual o fármaco a ser usado (ver Quadro 23-9). Inicie com uma única medicação em dosagem moderada e aumente a dosagem até que as crises tenham sido controladas. Se as crises não forem controladas com a dosagem máxima tolerada de uma das principais DAEs, mude gradualmente para outra medicação antes de optar por um tratamento com duas medicações. Politerapia (i.e., o uso de mais do que duas medicações juntas) raramente é eficaz para justificar os riscos consideráveis de efeitos nocivos decorrentes do impacto sinérgico de medicações múltiplas.

Dosagens e níveis sorológicos usuais de DAEs comumente prescritas se encontram listados no Quadro 23-9. Existem variações individuais, tanto em tolerância quanto em eficácia. Uma certa variação terapêutica também pode ocorrer com o método usado para determinação dos níveis, e níveis publicados nem sempre refletem a eficácia e a tolerância clínica do fármaco.

Na maioria dos casos, as doses, os níveis e os efeitos adversos de fármacos mais novos baseiam-se na experiência clínica relatada, e não em informação científica adequada proveniente de estudos clínicos. Algumas medicações não foram aprovadas para crianças pelo FDA. As bulas para cada medicamento apresentam as indicações, os potenciais efeitos adversos, as precauções, etc. O médico deve estar familiarizado com as informações atualmente publicadas em relação à dosagem específica, assim como aos potenciais efeitos adversos.

3. Aconselhamento — Oriente os pais e o paciente sobre o fato de que o uso prolongado de DAEs não levará a um alentecimento mental significativo ou permanente (apesar de a causa de base das convulsões poder levar a isso) e informe que a prevenção de crises convulsivas por 1-2 anos reduz substancialmente as chances de recorrência. Informe-os também que as DAEs são administradas para evitar futuras convulsões e que devem ser tomadas de acordo com a prescrição. Alterações nas medicações ou dosagens não devem ser feitas sem o conhecimento do médico. A retirada súbita e não supervisionada de DAEs pode precipitar a ocorrência de convulsões graves ou mesmo do estado epiléptico. As medicações devem ser mantidas em locais onde não possam ser ingeridas por crianças pequenas ou pacientes com intenção suicida.

Crianças mais velhas devem ser encorajadas a controlar sua própria medicação, mas frequentemente é necessária uma certa supervisão pelos pais para garantir a adesão ao tratamento.

Quadro 23-10 Guia para o uso de DAE (2009)

Medicação/dose alvo [Dose pediátrica mg/kg/d]	Níveis sorológicos-alvo (μg/mL)	Idiossincrasia	Relacionadas à dose	Específica da idade/outras
Carbamazepina 1.000-2.000 [10-30]	4-12	Dermatológica (erupção, incluindo Stevens-Johnson), rara, hematológica, hepática	Vertigem, distúrbio visual (diplopia), leucopenia	Hiponatremia em adultos; leucopenia; indução hepática; mioclonia em pacientes com S/W generalizadas
Clobazam 5-80 [2 anos, 0,5-1; 2-16 anos, 5-40]	—		Ataxia, sedação	Reação paradoxal com comportamento agressivo, sintomas de abstinência com suspensão abrupta
Etossuximida 1.000 [15-40]	40-100	Leucopenia, LES. Síndrome nefrótica, erupção	Sedação, desconforto GI	Comportamental
Felbamate 2.300-3.600 [45-60]	30-100	Anemia aplástica, insuficiência hepática, erupção (rara)	Anorexia, insônia, cefaleia, irritabilidade	Anemia aplástica; interação com medicamentos
Gabapentina 1.800-3.600 [30-100]	4-20	Erupção (rara)	Sonolência, irritabilidade, ganho de peso	Excreção renal, sem interação com medicamentos
Lacosamida 200-400	—	Intervalo PR prolongado, reação de hipersensibilidade	Tontura, ataxia, náusea, diplopia	? Interfere com a plasticidade neuronial
Lamotrigina 300-500 [1-15] (dose depende da medicação concomitante)	3-20	Erupção, reação de hipersensibilidade	Ataxia, diplopia, GI, cefaleia	Erupção (1-5% em crianças), Stevens-Johnson
Levetiracetam 1.200-2.400 [20-60]	5-50	Não relatada até o momento	Sonolência, ataxia	Agitação, agressão, depressão
Oxicarbamazepina 1.200-2.400 [15-45]	MHD — 10-55	Erupção (25% de reatividade cruzada com CBZ)	SNC, diplopia	Hiponatremia (3% dos adultos)
Fenitoína 200-600 [4-8]	10-20	Erupção (5-10%), hematológica, hepática, linfadenopatia, outras	Estética, SNC, ataxia, nistagmo	LFTs elevados, indução, redução da vitamina D, degeneração cerebelar?
Fenobarbital 60-120 [2-6]	15-40	Erupção, Stevens-Johnson, LES	Sonolência, irritabilidade	Possíveis efeitos cognitivos irreversíveis, indução hepática
Primidona 750-2.000 [5-20]	4-12	Erupção	Sedação, irritabilidade, desconforto GI	Similar ao PB
Rufinamida 400-3.200 [10-45]	—	Reação de hipersensibilidade	Sedação, cefaleia, transtorno de comportamento, intervalo QT prolongado	
Tiagabina 32-56 [0,25-1,25]	5-70	Psiquiátrica	SNC, tremor, fraqueza, refluxo GE, dificuldade de marcha	
Topiramato 200-400 [5-25]	3-25	Erupção (rara), glaucoma agudo (raro)	Sonolência, distúrbio de memória, cálculos renais, anorexia, parestesia	Distúrbio cognitivo e da linguagem (especialmente medicações múltiplas); oligo-hidrose
Ácido valproico 750-1.500 [20-60]	50-150	Insuficiência hepática; pancreatite	Tremor, ganho de peso, alopecia, sedação e alterações cognitivas, trombocitopenia, tempo de sangramento prolongado	Insuficiência hepática (1/500 indivíduos com menos de 2 anos de idade e medicação múltipla), LFTs elevados; desconforto GI com xarope, inibição de enzima hepática; teratogenicidade
Vigabatrin Max 3.000 [40-100]	—	Redução do campo visual, sedação, SNC	Sintomas psiquiátricos (raros), redução do campo visual	Especialmente eficaz para espasmos infantis e esclerose tuberosa
Zonisamida 200-600 [4-10]	10-30	Erupção, hematológica, hepática	Cálculos renais, anorexia, sonolência	Oligo-hidrose em crianças; sensibilidade cruzada com medicamentos à base de sulfa

CBZ, carbamazepina; SNC, sistema nervoso central; GE, gastresofágico; GI, gastrintestinal; LFT, teste de função hepática; MHD, mono-hidroxi derivado; SOPC, síndrome dos ovários policísticos; LES, lúpus eritematoso sistêmico; S/W, descargas ponta-onda.

***Atenção*:** Para fármacos mais recentes, as doses, os níveis e os efeitos adversos são baseados em experiência clínica relatada, e não em informação científica a partir de estudos clínicos, na maioria dos casos. Algumas medicações não têm a aprovação do FDA para crianças. A bula de cada medicamento apresenta os potenciais efeitos adversos, precauções e assim por diante.

Medicamentos invariavelmente são esquecidos em algumas ocasiões. O preparo de uma única dose é razoável, mas o preparo de doses múltiplas deve ser desencorajado.

4. Acompanhamento — Avaliações regulares de acompanhamento do paciente são apropriadas em intervalos que dependem do grau de controle, da causa das convulsões e das propriedades tóxicas das DAEs usadas. Hemogramas e exames da função hepática (aspartato aminotransferase; AST) são periodicamente obtidos de pacientes tomando DAEs mais antigas, como valproato, fenitoína e carbamazepina. A reavaliação neurológica periódica é importante. EEGs repetidos são úteis para confirmar a ausência de crises em crianças com epilepsia tipo ausência e síndrome de West, mas de outra maneira geralmente não são tão úteis quanto a medicação eficaz.

5. Tratamento a longo prazo e descontinuidade do tratamento — DAEs devem ser mantidas até que o paciente esteja livre de crises por pelo menos 1-2 anos. Em aproximadamente 75% dos pacientes, as convulsões não ocorrem novamente. Variáveis como baixa idade de início, EEG normal, etiologia idiopática e facilidade de controle das crises têm um prognóstico favorável, ao passo que etiologia sintomática, início tardio, EEG epileptiforme continuado, dificuldade em estabelecer um controle inicial das convulsões, politerapia, convulsões tônico-clônicas ou mioclônicas generalizadas, assim como um exame neurológico anormal estão associadas a um maior risco de recorrência. A maioria das DAEs (exceto os barbitúricos e clonazepam) pode ser retirada em um período de 6-8 semanas. Parece não haver uma vantagem em relação a uma retirada mais lenta.

Convulsões recorrentes afetam até 25% das crianças que estão sendo submetidas à retirada de medicações. A recorrência das convulsões é mais provável nos 6-12 meses de descontinuidade medicamentosa. Por consequência, devem ser reinstituídas medidas de segurança, incluindo restrições para dirigir. Se as convulsões recorrem durante ou após a retirada, o tratamento com DAEs deve ser reinstituído e mantido por pelo menos mais 1-2 anos. A grande maioria das crianças alcançará novamente a remissão de suas convulsões.

6. Níveis sanguíneos das DAEs

A. Comentários gerais — A maioria das DAEs leva duas a três vezes do tempo de sua vida média para alcançar os níveis sorológicos indicados no Quadro 23-9. Isso deve ser considerado quando os níveis sanguíneos são avaliados depois que as DAEs são iniciadas ou depois de mudanças de dosagem. Os indivíduos apresentam variações em seu metabolismo e características farmacocinéticas particulares. Estes, assim como fatores externos, incluindo, por exemplo, ingestão alimentar ou doença, também afetam o nível sanguíneo. Por isso, o nível alcançado em um miligrama por quilograma varia entre os pacientes. A experiência e a pesquisa clínicas na determinação dos níveis sanguíneos de DAE demonstraram que existe alguma correlação entre (1) dose da medicação e nível sanguíneo, (2) nível sanguíneo e efeito terapêutico e (3) nível sanguíneo e alguns efeitos tóxicos.

B. Níveis eficazes — Os níveis sorológicos alvo listados no Quadro 23-9 são aqueles com os quais é possível obter o controle de crises na maioria dos pacientes sem que ocorra toxicidade. O nível para um determinado indivíduo não varia somente com a composição metabólica (incluindo defeitos bioquímicos), mas também com a natureza e o grau de gravidade das convulsões ou de sua causa básica, além de demais medicações que estão sendo tomadas, entre outros fatores. Quando o controle é atingido com um nível mais baixo, a dosagem não deve ser aumentada unicamente para atingir o nível da variação terapêutica. Da mesma maneira, efeitos tóxicos colaterais podem ocorrer com níveis diferentes, inclusive dentro da variação terapêutica. Reduzir a dosagem pode resolver o problema, mas às vezes a medicação precisa ser suspensa, ou outra medicação deve ser adicionada (ou ambos). Alguns efeitos tóxicos graves, incluindo reações alérgicas e toxicidade hepática ou da medula óssea, independem da dosagem.

C. Interação de DAEs — Os níveis sanguíneos de DAEs mais antigas podem ser afetados por outros fármacos, mas isso é menos frequente nas medicações mais modernas. Adicionalmente à interação farmacocinética, podem ser observadas interações farmacodinâmicas, com maiores efeitos colaterais, apesar de níveis "terapêuticos". Da mesma forma, efeitos adversos notados com a introdução de uma segunda medicação podem ser decorrentes de interações verdadeiras do fármaco, e não da toxicidade da medicação recentemente introduzida.

D. Indicações para determinação de níveis sanguíneos — Raramente existe uma indicação para a determinação rotineira de níveis sanguíneos de DAEs. Assim, os níveis devem ser determinados por motivos específicos. Depois que uma medicação foi introduzida e o controle das convulsões foi alcançado, pode ser útil determinar o nível eficaz para aquele paciente. A monitoração do nível sanguíneo também é útil quando o controle esperado com uma dosagem usual não é atingido, quando as convulsões recorrem em um paciente com crises previamente bem controladas ou quando existe uma dúvida sobre a adesão ao tratamento recomendado ("não adesão"). Um nível baixo pode indicar dosagem inadequada, interação de fármacos ou a não adesão com o regime prescrito. Um nível alto pode indicar metabolismo ou excreção mais lenta ou interação de fármacos.

Os níveis sanguíneos são mais comumente investigados quando existem sinais e sintomas de toxicidade, em especial quando mais de uma medicação está sendo usada ou quando a dosagem de uma única medicação foi alterada. Os níveis sanguíneos podem ser a única medida para detecção de intoxicação tóxica em um paciente comatoso, criança muito jovem ou criança com grave distúrbio cognitivo. Níveis tóxicos também ocorrem com abuso de medicamento e na presença de doença hepática ou renal. A determinação dos níveis sanguíneos é desnecessária quando o controle convulsivo do paciente é satisfatório e quando o paciente não apresenta sinais ou sintomas tóxicos.

7. Efeitos colaterais das DAEs — (Ver também Quadro 23-10.)

A. Reações idiossincrásicas — Erupção alérgica grave geralmente requer a descontinuidade de um fármaco. O risco de uma erupção alérgica significativa é de 5-10% com carbamazepina, lamotrigina, oxicarbamazepinas, fenobarbital e fenitoína. A síndrome de Stevens-Johnson é um risco em qualquer criança com uma erupção cutânea decorrente de DAEs, apesar de o grau desse risco não ser claro. Nem toda erupção cutânea em uma criança recebendo uma DAE está relacionada à medicação. Se uma DAE é suspensa e a erupção desaparece, o reinício do uso do fármaco em uma dosagem mais baixa pode ser justificado para observar se a erupção ocorre novamente.

Toxicidade hepática, pancreatite, discrasias sanguíneas, cálculos renais e outros **efeitos sistêmicos** adversos foram relatados com diversos medicamentos. Não está claro se o controle de rotina é eficaz para prevenir essas complicações do tratamento. Não obstante, o exame laboratorial de rotina frequentemente é realizado por médicos que tratam pacientes com epilepsia.

Muitos anticonvulsivantes podem ter um efeito adverso sobre a saúde óssea, levando a uma redução da densidade óssea. O controle e a intervenção de rotina, assim como a monitoração dos níveis de vitamina D podem estar indicados. Algumas autoridades também defendem a suplementação de rotina com vitamina D e cálcio.

B. Tratamento — Toxicidade emergente — Sinais de **toxicidade da medicação relacionados com a dose**, como ataxia, costumam desaparecer com reduções relativamente pequenas na dose do medicamento. A exceção é a fenitoína, na qual as ligações proteicas e a cinética de ordem zero, como é chamada, podem dificultar os ajustes da dose.

A **sedação** é o efeito colateral que ocorre no tratamento com DAE. O efeito sedativo de muitas medicações pode ser evitado por meio de um aumento lento da dose, para chegar a uma dose moderada, durante várias semanas.

O conhecimento dos potenciais efeitos colaterais pode permitir um **aconselhamento antecipado**. A hiperplasia gengival secundária à fenitoína pode ser minimizada com uma boa higiene dentária, mas ocasionalmente requer uma gengivectomia. A hipertricose associada à fenitoína não regride quando a medicação é suspensa. O risco de ganho de peso com valproato e gabapentina e o de perda de peso com topiramato, zonisamida e felbamato devem ser discutidos no início do tratamento. Hidratar-se adequadamente e evitar aquecimento excessivo em dias de calor pode evitar a hipotermia associada a hipo-hidrose em alguns pacientes tratados com topiramato e zonisamida.

C. Tratamentos alternativos

1. Hormônio adrenocorticotrófico e corticosteroides

A. Indicações — O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é indicado para o tratamento dos espasmos infantis. A utilidade de outro tipo de imunoterapia não está clara. A duração do tratamento com ACTH é guiada pelo desaparecimento de crises clínicas e pela normalização do EEG. Não podem ser feitas recomendações específicas em relação a dosagem e duração do tratamento, e muitos protocolos foram defendidos com uma dose inicial variando de 20 UI/dia a 150 UI/m^2/dia. ACTH frequentemente é mantido em dose completa por 2 ou mais semanas de tratamento e, então, caso as convulsões tenham cessado, é reduzido por um período de tempo variável, geralmente de algumas semanas. Se as convulsões reaparecerem, a dosagem será aumentada até atingir o último nível eficaz. Alguns neurologistas empregam tempos de duração mais longos, mantendo o paciente com a dosagem eficaz de ACTH por até 6 meses, antes de tentar a retirada. No entanto, não existem fortes evidências de que períodos de tratamento mais longos sejam mais benéficos.

Corticosteroides orais e imunoglobulina intravenosa (IGIV) são ocasionalmente usados para a epilepsia resistente a fármacos. Contudo, os regimes de dosagem e as indicações não foram bem estabelecidos. A síndrome de Landau-Kleffner (afasia epiléptica adquirida) parece responder ao tratamento com esteroides por via oral.

B. Dosagens — Para o ACTH (Acthar Gel), iniciar com 40-80 IU/dia ou até 150 UI/m^2/dia por via intramuscular em uma dose única matinal. Os pais podem ser ensinados para administrar as injeções. Para a prednisona, iniciar com 2-4 mg/kg/dia por via oral, divididos em duas ou três doses.

C. Precauções — Deve-se administrar potássio adicional, estar atento a infecções, controlar uma possível hipertensão e abordar o aspecto cushingoide e seu desaparecimento. Não retirar os corticosteroides orais de maneira súbita. Efeitos colaterais em algumas séries ocorrem em até 40% dos pacientes, especialmente com doses mais altas do que as aqui listadas (usadas por algumas autoridades no assunto). Com o tratamento a longo prazo, pode ser necessária uma profilaxia contra a infecção por *Pneumocystis*. É necessário fazer um acompanhamento cuidadoso e frequente. Serviços que prestam atendimento domiciliar de enfermagem podem ser muito úteis no controle de dados, como a monitoração da pressão sanguínea, do peso e dos potenciais efeitos adversos.

2. Dieta cetogênica — Uma dieta rica em gorduras e pobre em proteínas e carboidratos irá resultar em cetose, porque ácidos graxos passam a substituir a glicose como fonte de energia para o metabolismo celular. Esse tipo de dieta demonstrou reduzir e até mesmo controlar as convulsões em algumas crianças. Uma dieta cetogênica deve ser recomendada para crianças com epilepsia resistente à medicação, particularmente naquelas com epilepsias sintomáticas generalizadas (convulsões astáticas e mioclônicas e crises de ausência) não responsivas ao tratamento com fármacos. Outros tipos de convulsões também podem responder ao tratamento dietético. Essa dieta deve ser monitorada com muito cuidado para assegurar a quantidade suficiente de proteínas necessárias à manutenção corporal e ao crescimento, assim como a suplementação apropriada com vitaminas e minerais. A proporção de calorias derivadas de gordura em relação às calorias derivadas de carboidratos e proteínas geralmente é de 4:1, mas pode ser reduzida, se necessário, para a tolerância. A adição de triglicérides de cadeia média à dieta induz mais rapidamente à cetose do que um alto nível de gorduras dietéticas e, assim, requer uma menor restrição de carboidratos. No entanto, triglicérides de cadeia média frequentemente não são bem tolerados.

Relatórios recentes sugerem eficácia com a dieta Atkins ou uma dieta com índice glicêmico baixo em crianças mais velhas e hiperativas que não aceitam a dieta cetogênica. Uma fórmula comercial está disponível para crianças que recebem alimentação por sonda. O mecanismo de ação anticonvulsivante da dieta cetogênica ainda não foi compreendido. Porém, é a cetose, e não a acidose, que aumenta o limiar convulsivo. Existe alguma controvérsia sobre o que é mais importante para o controle das convulsões: glicose baixa, cetonas altas ou outros fatores.

A dieta cetogênica requer uma forte adesão e frequentemente é difícil para as famílias, pois as crianças não podem participar de refeições familiares ou ocasiões especiais (p. ex., festas de aniversário nas quais se serve bolo). É necessária a completa cooperação de todos os membros da família, incluindo o paciente, caso ele tenha idade suficiente. No entanto, quando esse método leva ao controle das convulsões, a aceitação da dieta geralmente é excelente. O acesso a outros pacientes por meio da internet tem proporcionado um aumento na variedade de refeições para as famílias.

Como acontece com todos os tratamentos, a dieta cetogênica pode levar a potenciais efeitos adversos. Esses incluem acidose e hipoglicemia, particularmente no início da dieta. Por isso, é prudente internar a criança para o início da dieta depois que tenham sido feitos estudos laboratoriais para excluir doenças metabólicas subjacentes. Cálculos renais, pancreatite e acidose podem ocorrer. Além disso, os teores de vitaminas e minerais necessários devem ser seguidos cuidadosamente para evitar deficiências, principalmente de carnitina, ferro e vitamina D.

3. Estimulação do nervo vago — A estimulação do nervo vago (ENV) é um dispositivo de marca-passos implantado debaixo da clavícula, à esquerda, e ligado ao nervo vago esquerdo. É estabelecido um ciclo de estimulação elétrica do nervo (tipicamente 30 segundos de estimulação a cada 5 minutos). Essa estimulação tem um efeito antiepiléptico, reduzindo as convulsões em pelo menos 50% em mais da metade das crianças assim tratadas. Além disso, um modo de emergência que é ativado pelo uso de um imã pode interromper uma convulsão (i.e., um efeito anticonvulsivante). Muitos pacientes também experimentam uma melhora de aprendizado e comportamento com o uso desse dispositivo. Com a tecnologia atual, a bateria dentro do estimulador dura 7 anos ou mais em muitos pacientes.

D. Cirurgia

Uma avaliação para cirurgia de epilepsia está indicada em todas as crianças com epilepsia parcial não tratável farmacologicamente. A avaliação e a cirurgia devem ser feitas em centros especializados em cirurgia de epilepsia e que tenham um cirurgião especializado, assim como uma equipe de médicos e outros prestadores de serviços.

A primeira cirurgia para o tratamento da epilepsia ocorreu há 100 anos, e, atualmente, a cirurgia se estabeleceu como o tratamento apropriado de adultos e crianças com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. A avaliação para um possível tratamento cirúrgico deve começar assim que ficar claro que a criança não responde ao tratamento padrão e quando há evidências de convulsões de início focal (geralmente depois de duas ou três tentativas medicamentosas terem falhado). Avanços na tecnologia permitem a definição e a remoção do foco epileptogênico mesmo em crianças muito jovens. Atualmente, muitos centros têm acesso à monitoração por meio de EEG com vídeo, PET e técnicas não invasivas similares, que podem ser usadas para identificar lesões, como displasias corticais acessíveis à ressecção. O controle das crises convulsivas é relatado em 80% ou mais das crianças tratadas cirurgicamente. Alguns pacientes, com encefalite de Rasmussen ou acidentes vasculares perinatais extensos, podem ser candidatos a uma hemisferectomia. Cada vez mais, a cirurgia está sendo realizada em crianças com esclerose tuberosa após a identificação de um foco epileptogênico.

A ressecção do corpo caloso permanece como uma opção para crianças que sofrem de crises de queda não controladas. Nesses casos, geralmente, observa-se uma redução acentuada de lesões decorrentes de convulsões com queda ao solo.

E. Abordagem geral da criança com epilepsia

1. Educação — O diagnóstico inicial de epilepsia (duas ou mais convulsões não provocadas) frequentemente é devastador para as famílias. O paciente e seus pais devem receber ajuda para entender a natureza da epilepsia e seu tratamento, incluindo etiologia, prognóstico, questões de segurança e opções de tratamento. Muitas crianças — mesmo algumas com 3 anos — são capazes de cooperar com o médico quando se trata de problemas para o controle das convulsões.

Excelentes materiais educacionais estão disponíveis para as famílias com uma criança com epilepsia, sejam impressos ou *on-line*. Dois *websites* excelentes são: http://epilepsyfoundation.org e http://epilepsy.com. Materiais sobre epilepsia — incluindo panfletos, monografias, filmes e videoteipes adequados para crianças e adolescentes, pais, professores e profissionais da área médica — podem ser adquiridos pela Epilepsy Foundation: 8301 Profissional Place, Landover, MD 20785; (800) 332-1000. A organização local da fundação e outras organizações comunitárias são capazes de fornecer orientação e outros serviços. Em muitas cidades, existem grupos de apoio para crianças mais velhas e adolescentes e para seus pais, assim como para outros interessados.

2. Privilégios e precauções na vida diária — *Sem convulsões e sem efeitos colaterais* é um lema estabelecido pela Epilepsy Foundation. A criança deve ser encorajada a viver uma vida tão normal quanto possível. Crianças devem ser engajadas em atividades físicas apropriadas a sua idade e grupo social. Depois de ser estabelecido um controle das convulsões, a natação pode ser permitida com um sistema de duplas ou cobertura adequada com salva-vidas. Mergulho com aparelhos, atividades de ginástica envolvendo alturas e escaladas sem equipamento de segurança não devem ser permitidos. Não há contraindicações absolutas para qualquer outro tipo de esporte, apesar de alguns médicos se pronunciarem contra esportes de contato. Treinamento físico e esportes geralmente são mais bem vindos do que restringidos. O ato de dirigir é discutido na próxima seção.

A perda de sono deve ser evitada. Transtornos emocionais necessitam de tratamento. A ingestão alcoólica deve ser evitada, pois pode precipitar convulsões. Infecções devem ser prontamente atendidas. Outros distúrbios neurológicos devem ser prontamente informados ao médico.

Apesar de ser necessário fazer qualquer esforço para o controle das convulsões, isso não deve interferir na capacidade funcional da criança. Algumas vezes, é melhor a criança apresentar uma ocasional convulsão leve do que ser submetida a uma sedação tão pesada que impeça suas funções em casa, na escola ou ao brincar. Um tratamento e um ajuste medicamentoso frequentemente requerem arte e muita coragem por parte do médico. Alguns pacientes com convulsões infrequentes, em especial se tiverem apenas convulsões parciais noturnas (p. ex., convulsões rolândicas), podem prescindir DAEs.

3. Dirigir — O ato de dirigir é algo importante para a maioria dos jovens com idades entre 15 e 16 anos; as restrições variam de Estado para Estado.* Na maioria dos Estados, uma permissão de aprendizagem ou carteira de motorista será emitida para um indivíduo com epilepsia caso ele esteja sob cuidados médicos e livre de convulsões por pelo menos 1 ano (apesar de as restrições variarem de Estado para Estado nos EUA e em outros países),

* N. de T. Essa idade e essas restrições ocorrem nos EUA. No Brasil, a idade mínima para dirigir é 18 anos.

desde que o tratamento ou os problemas neurológicos fundamentais não interfiram na capacidade de dirigir. Um guia sobre essa e outras questões legais pertinentes a pessoas com epilepsia é publicado pela Epilepsy Foundation, e seu departamento legal deve ser capaz de fornecer informação adicional.

4. Gestação — Contracepção (especialmente a interação de contraceptivos orais com algumas DAEs), gestação e parto, potencial teratogenicidade das DAEs e assistência à gestação devem ser discutidos o mais cedo possível com a jovem adolescente portadora de epilepsia. O uso diário de preparados de vitamina contendo ácido fólico é recomendado. Para a adolescente grávida com epilepsia, o atendimento por um obstetra familiarizado com o uso de DAEs na gestação é apropriado. A paciente deve ser advertida contra a interrupção de seus medicamentos durante a gestação. A possibilidade de efeitos teratogênicos das DAEs, como fendas faciais (risco aumentado de duas a três vezes), deve ser avaliada em relação ao risco de convulsões. Todas as DAEs parecem ter algum risco de teratogenicidade, apesar de o valproato apresentar um risco particularmente alto para disrafia espinal. Pode ser necessário ajustar as doses com frequência durante a gestação, uma vez que o volume sanguíneo se expande. A determinação frequente dos níveis pode ajudar nos ajustes.

5. Intervenção escolar e plano de resposta a convulsões — A lei federal exige que as escolas trabalhem junto com os pais para estabelecer um plano de ação às crianças com epilepsia. Um modelo para tal plano está disponível no site da Epilepsy Foundation: http://epilepsyfoundation.org. Esses planos geralmente requerem a aprovação do médico da criança. As escolas, algumas vezes, relutam em administrar Diastat ou ativar o estimulador do nervo vago. Frequentemente, a informação do médico, em especial aquela obtida do *website* da Epilepsy Foundation, alivia a ansiedade. Autoridades escolares devem ser encorajadas a evitar restrições desnecessárias e a abordar as necessidades emocionais e educacionais de todas as crianças portadoras de deficiências, incluindo a epilepsia. Os afiliados locais da Epilepsy Foundation muitas vezes podem apoiar as famílias em suas interações com a escola.

2. Estado epiléptico

Estado epilético é uma convulsão clínica ou elétrica com duração de pelo menos 15 minutos ou uma série de convulsões sem recuperação completa por um período de 30 minutos. Após 30 minutos de atividade convulsiva, ocorrem hipoxia e acidose, com esgotamento dos reservatórios energéticos, edema cerebral e lesão estrutural. Eventualmente, pode ocorrer febre alta, hipotensão, depressão respiratória e até mesmo o óbito. Estado epiléptico é uma emergência médica. Com o início do tratamento em casa para convulsões prolongadas, o tratamento é comumente uma atividade 5 minutos após o início de uma convulsão. Isso está mudando a definição do estado epiléptico.

Estado epiléptico é classificado como (1) convulsivo (o estado epilético tônico-clônico com ou sem grande mal) e (2) não convulsivo (caracterizado pelo estado mental ou comportamental alterado, com componentes motores sutis ou ausentes). Estado de ausência ou estupor ponta-onda e o estado epiléptico parcial complexo são exemplos do tipo não convulsivo. Um EEG pode ser necessário para ajudar no diagnóstico do estado não convulsivo, porque algumas vezes os pacientes parecem estar meramente torporosos e não apresentam movimentos convulsivos típicos.

Quadro 23-11 Tratamento do estado epiléptico

1. ABCs
   a. Via respiratória: manter via respiratória oral; intubação pode ser necessária.
   b. Respiração: oxigênio.
   c. Circulação: avaliar pulso, pressão sanguínea; auxiliar com líquidos IV, fármacos. Monitorar sinais vitais.
2. Iniciar líquidos contendo glicose IV (a não ser que o paciente esteja fazendo dieta cetogênica); avaliar glicose no soro; eletrólitos, HCO_3^-, hemograma completo, ureia, níveis de anticonvulsivantes.
3. Pode ser necessário monitorar gasometria arterial, pH.
4. Administrar glicose 50% se o nível sorológico de glicose for baixo (1-2 mL/kg).
5. Iniciar tratamento com medicações IV; a meta é controlar o estado epiléptico em 20-60 minutos.
   a. Diazepam, 0,3-0,5 mg/kg durante 1-5 minutos (20 mg no máximo); pode ser repetido em 5-20 minutos; ou lorazepam, 0,05-0,2 mg/kg (menos eficaz com doses repetidas, tempo de ação mais longo que diazepam).
      [a]Midazolam; IV, 0,1-0,2 mg/kg; intranasal, 0,2 mg/kg.
   b. Fenitoína, 10-20 mg/kg IV (não IM) durante 5-20 minutos; 1.000 mg no máximo); monitorar com pressão sanguínea e ECG. Fosfenitoína pode ser administrada mais rapidamente na mesma dosagem e pode ser administrada IM; prescrever 10-20 mg de "equivalente de fenitoína".
   c. Fenobarbital, 5-20 mg/kg (algumas vezes, dose mais alta em recém-nascidos ou em pacientes intubados com estado epiléptico refratário).
6. Corrigir distúrbios metabólicos (p. ex., sódio baixo, acidose).
7. Outras abordagens com medicações no estado refratário:
   a. Repetir fenitoína, fenobarbital (10 mg/kg). Monitorar níveis sanguíneos. Apoio respiratório, se necessário, pressão sanguínea.
   b. [a]Midazolam gota a gota: 1-5 µg/kg/min (até 20 kg/min). Valproato de sódio, disponível como 100 mg/mL para uso IV; administrar 15-30 mg/kg durante 5-20 minutos.
   c. Levetiracetam pode ser útil (20-40 mg/kg/dose IV)
   d. Coma induzido por pentobarbital. Propofol. Anestésico geral.
8. Considerar causas subjacentes:
   a. Distúrbio estrutural ou traumatismos: RM ou TC.
   b. Infecção: punção lombar, cultura sanguínea, antibióticos.
   c. Distúrbios metabólicos: considerar acidose láctica, toxinas e uremia. Pode ser necessário avaliar níveis. Triagem toxicológica. Administração criteriosa de líquidos.
9. Administrar a medicação de manutenção (caso o diazepam isoladamente tiver sido suficiente para interromper o estado epilético): fenitoína (10 mg/kg); fenobarbital (5 mg/kg); dose diária IV (ou por via oral) dividida a cada 12 h.

[a]Mais dados de apoio.
BUN, ureia sérica; TC, tomografia computadorizada; ECG, eletrocardiograma; IM, intramuscular; IV, intravenoso; RM, ressonância magnética.

Achados clínicos

Uma criança com estado epiléptico pode apresentar febre alta com ou sem infecção intracraniana. Estudos mostraram que 25-75% das crianças com uma convulsão inicial apresentarão estado epiléptico. O estado epiléptico pode ser o reflexo de uma

lesão aguda ou distante. Tumor e acidente vascular, que são causas comuns de estado epiléptico em adultos, são causas incomuns na infância. Cinquenta por cento dos estados epilépticos pediátricos são devidos a distúrbios agudos (25%) ou crônicos (25%) do SNC. Infecção e distúrbios metabólicos são causas comuns de estado epilético em crianças. A causa é desconhecida em 50% dos pacientes, mas muitos desses pacientes estarão febris. Na criança com epilepsia conhecida, deve ser considerada a não adesão à medicação. Existe uma pequena subpopulação de crianças com epilepsia que apresenta episódios frequentes de estado epiléptico. Estado epiléptico ocorre mais comumente em crianças de 5 anos de idade ou mais jovens (85%). A idade mais comum é 1 ano ou menos (37%); a distribuição é a mesma para cada ano seguinte (aproximadamente 12% por ano).

Tratamento

Para opções terapêuticas, ver Quadro 23-11.

3. Convulsão febril

Os critérios para a convulsão febril são (1) idade de 3 meses a 6 anos (a maioria ocorre entre os 6 e 18 meses de idade), (2) febre acima de 38,8°C e (3) SNC sem infecção. Mais de 90% das convulsões febris são generalizadas, duram menos de 5 minutos e ocorrem precocemente na doença que causa a febre. Convulsões febris ocorrem em 2-3% das crianças. Doenças respiratórias agudas estão mais comumente associadas às convulsões febris. Gastrenterite, especialmente quando causada pela *Shigella* ou *Campylobacter*, e infecções do trato urinário são causas menos comuns. Exantema súbito é uma causa rara, porém clássica. Um estudo envolveu causas virais em 86%. Imunizações também podem ser uma causa. Especialmente em crianças pequenas, é importante excluir uma infecção do SNC como causa; essas crianças não são classificadas como portadores de uma convulsão febril.

O estado epiléptico raramente irá ocorrer durante uma convulsão febril. Convulsões febris (1-3%) dificilmente levam a convulsões não provocadas recorrentes (epilepsia) na infância mais tardia e na vida adulta (o risco está aumentado em duas a três vezes em comparação com crianças que não apresentaram convulsões febris). As chances de desenvolver uma epilepsia posterior são maiores quando as convulsões febris têm características complexas, como uma duração maior do que 15 minutos, mais de uma convulsão no mesmo dia ou características focais. Outros fatores adversos são estado neurológico anormal precedendo as convulsões (p. ex., paralisia cerebral ou retardo mental), início precoce da convulsão febril (antes de 1 ano de idade) e história familiar de epilepsia. Mesmo na presença de fatores adversos, o risco de epilepsia após convulsões febris encontra-se na variação de somente 15-20%, apesar de aumentar se houver mais de um fator de risco presente. Convulsões febris recorrentes ocorrem em 30-50% dos casos. Consequentemente, as famílias devem ser preparadas para esperar por mais convulsões. Em geral, a recorrência de convulsões febris não piora o resultado a longo prazo.

Epilepsia generalizada com convulsões febris *plus* (EGCF+) é uma forma autossômica dominante de epilepsia, descrita primeiramente em 1997. O fenótipo com mais frequência observado de EGCF+ inclui o início de convulsões febris múltiplas e persistentes na infância, por volta dos 6 anos de idade, e convulsões não provocadas (afebris), incluindo ausência, convulsões mioclônicas ou atônicas e, raramente, epilepsia mioclônica-astática. Originalmente associada a uma mutação em *SCN1B,* sabe-se hoje que EGCF+ apresenta outras alterações de canais de íons.

Achados clínicos

A. Avaliação diagnóstica

A criança com uma convulsão febril deve ser avaliada para a fonte da febre, em particular para excluir uma infecção do SNC. Exames de rotina, como eletrólitos no soro, glicose, cálcio, radiografias do crânio ou estudos de imagem do cérebro, raramente são úteis. Uma contagem de leucócitos superior a 20.000/μL ou um desvio extremo para a esquerda pode estar correlacionado com bacteriemia. Um hemograma completo e hemoculturas podem ser apropriados. O sódio sérico frequentemente está um pouco baixo, mas não o suficiente para necessitar de tratamento ou para causar convulsão. Meningite e encefalite devem ser consideradas. Sinais de meningite (p. ex., abaulamento da fontanela, rigidez de nuca, estupor e irritabilidade) podem estar ausentes, especialmente em uma criança com menos de 18 meses de idade.

B. Punção lombar

Após o controle da febre e o cessamento da convulsão em andamento, o médico deve decidir se irá fazer uma punção lombar. O fato de a criança ter apresentado uma convulsão febril prévia não exclui uma meningite como causa do episódio recorrente. Quanto mais jovem a criança, mais importante é o procedimento, pois os achados físicos são menos confiáveis para o diagnóstico de uma meningite. Apesar de o resultado ser baixo, uma punção lombar deve ser feita se a criança tiver idade inferior a 18 meses, se a recuperação for lenta, se não for encontrada outra causa para a febre ou se um acompanhamento muito próximo do caso não for possível. Ocasionalmente, uma observação no Pronto Atendimento por algumas horas torna a punção lombar desnecessária. Um achado negativo não exclui a possibilidade de uma infecção emergente do SNC durante a mesma doença febril. Às vezes, é necessário realizar um segundo procedimento.

Tratamento e prognóstico

Anticonvulsivantes profiláticos não são recomendados depois de uma convulsão febril.

Se as convulsões febris forem complicadas ou prolongadas, ou se a orientação médica não puder aliviar a ansiedade familiar, uma profilaxia anticonvulsivante pode estar indicada, e a medição apropriadamente escolhida pode reduzir a incidência de convulsões febris recorrentes. Somente o fenobarbital e o ácido valproico mostraram ser eficazes na prevenção de convulsões febris; fenitoína e carbamazepina não o são. Fármacos antiepilépticos mais modernos ainda não foram estudados. Diazepam administrado ao primeiro sinal de febre e durante a duração da doença febril (0,5 mg/kg duas ou três vezes ao dia por via oral ou retal) pode ser eficaz, mas levará à sedação da criança e, possivelmente, complicará

a avaliação de uma origem para a febre. Diazepam profilático também é limitado pelo fato de a convulsão ser frequentemente a primeira evidência de febre associada a uma doença aguda. Diastat (diazepam retal na forma de gel) pode ser usado para prevenir o estado epiléptico febril em uma criança com uma convulsão febril prolongada (com duração superior a 5 minutos), frequentemente o maior motivo de preocupação.

Fenobarbital 3-5 mg/kg/dia como dose única ao deitar é uma profilaxia barata a longo prazo. Porém, em cerca de um terço das crianças de tenra idade tratadas com fenobarbital, observa-se um transtorno de comportamento considerável. Com frequência, um aumento gradual da dose (p. ex., começando com 2 mg/kg/dia na primeira semana e aumentando para 3 mg/kg/dia na segunda semana e assim por diante) reduz os efeitos colaterais e a não adesão ao tratamento. Um nível plasmático de 15-40 mg de fenobarbital é desejável. O uso intermitente de fenobarbital não é recomendado, uma vez que as convulsões febris ocorrem tipicamente no início da doença febril e também porque diversas doses de fenobarbital devem ser administradas para a obtenção de níveis sanguíneos adequados.

Valproato de sódio é uma alternativa com menos sequelas comportamentais, mas que pode apresentar maiores riscos para a criança jovem. Em lactentes, a suspensão líquida comumente usada tem uma meia-vida curta e causa mais distúrbios gastrintestinais do que as cápsulas do tipo *sprinkle*. A dosagem é de 15-60 mg/kg/dia em doses divididas. São necessários estudos laboratoriais preventivos. A criança com menos de 2 anos apresenta um risco maior de toxicidade hepática. Pode ocorrer trombocitopenia, particularmente na presença de uma doença aguda.

Medidas para controlar a febre, como compressas ou banhos mornos, antipiréticos e administração de antibióticos para doenças comprovadamente bacterianas, são medidas razoáveis, mas não demonstraram ser capazes de prevenir convulsões febris recorrentes.

Convulsões febris simples não têm qualquer consequência adversa a longo prazo. Um EEG pode ser considerado se a convulsão febril for complicada, focal ou se apresentar alguma outra característica, mas tem pouco valor prognóstico. Nas convulsões febris não complicadas, o EEG geralmente é normal. De modo ideal, o EEG deve ser feito no mínimo uma semana após a doença, para evitar alterações transitórias decorrentes da febre ou da própria convulsão. Em crianças mais velhas, podem ocorrer descargas ponta-onda com 3 ciclos/segundo, sugestivas de uma propensão genética à epilepsia. No lactente jovem, os achados do EEG raramente ajudam na avaliação da chance de recorrência de convulsões febris ou no prognóstico a longo prazo.

Aldenkamp AP et al.: Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. Neurology 2006;67(Suppl 4):S49 [PMID: 17190923].

Barkovich AJ et al.: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005;65:1873 [PMID: 16192428].

Bartha AI et al.: Neonatal seizures: Multicenter variability in current treatment practices. Pediatr Neurol 2007;37:85 [PMID: 17675022].

Berg AT et al.: How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. Ann Neurol 2006;60:73 [PMID: 16685695].

Berg AT et al.: Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: Influences of etiology, syndrome, and seizure control. Pediatrics 2004;114:645 [PMID: 15342834].

Berkovic SF et al.: Denovo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: A retrospective study. Lancet Neurol 2006;5:488 [PMID: 16713920].

Bough KJ, Rho JM: Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia 2007;48:43 [PMID: 17241207].

Bruhn K et al.: Screen sensitivity in photosensitive children and adolescents: Patient-dependant and stimulus-dependant factors. Epileptic Disord 2007;9:57 [PMID: 17307713].

Camfield P, Camfield C: Sudden unexpected death in people with epilepsy: A pediatric perspective. Semin Pediatr Neurol 2005;12:10 [PMID: 15929460].

Caplan R et al.: Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. Epilepsia 2005;46:720 [PMID: 15857439]. Caraballo RH et al.: Ketogenic diet in patients with myoclonicastatic epilepsy. Epileptic Disord 2006;8:151 [PMID: 16793577].

Ceulemans BP et al.: Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: From febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. Pediatr Neurol 2004;30:236 [PMID: 15087100].

Chahine LM, Mikati MA: Benign pediatric localization-related epilepsies. Epileptic Disord 2006;8:243 [PMID: 17150437]. Chin RF et al.: Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever.Arch Dis Child 2005;90:66 [PMID:15613516].

Deltour L et al.: Children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) show impaired attentional control: Evidence from an attentional capture paradigm. Epileptic Disord 2007;9:32 [PMID: 17307709].

Dion MH et al.: Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. Epilepsia 2007;48:593 [PMID: 17326790].

Donati F et al.; Oxcarbazepine Cognitive Study Group: Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. Neurology 2006;67:679 [PMID: 16924022].

Evans D et al.: Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full-term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001240 [PMID: 17636659].

Ferrie C et al.: Panayiotopoulos syndrome: A consensus view. Dev Med Child Neurol 2006;48:236 [PMID: 16483404].

Gerstner T et al.: Valproic acid induced encephalopathy–19 new cases in Germany from 1994 to 2003–a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. Seizure 2006;15:443 [PMID: 16787750].

Glauser TA et al.: Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. Epilepsia 2007;48:1117 [PMID: 17442002].

Glauser TA et al.: Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. J Child Neurol 2007;22:693 [PMID: 17641254].

Goh S et al.: Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. Neurology 2005;65:235 [PMID: 16043792].

Grosso S et al.: Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. Seizure 2007;16:345 [PMID: 17368928].

Guillet R, Kwon J: Seizure recurrence and developmental disabilities after neonatal seizures: Outcomes are unrelated to use of phenobarbital prophylaxis. J Child Neurol 2007;22:389 [PMID: 17621516].

Hedera P et al.: Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. Epilepsia 2006;47:1622 [PMID: 17054683].

Hirtz D et al.: Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2003;60:166 [PMID: 12552027].

Holmes GL, Stafstrom CE, Tuberous Sclerosis Study Group: Tuberous sclerosis complex and epilepsy: Recent developments and future challenges. Epilepsia 2007;48:617 [PMID: 17386056].
Jansen FE et al.: Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: A systematic review. Epilepsia 2007;48:1477 [PMID: 17484753].
Koenig SA et al.: Valproic acidinduced hepatopathy: Nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. Epilepsia 2006;47:2027 [PMID: 17201699].
Korinthenberg R, Schreiner A: Topiramate in children with West syndrome: A retrospective multicenter evaluation of 100 patients. J Child Neurol 2007;22:302 [PMID: 17621500].
Kossoff EH et al.: A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. Epilepsia 2006;47:421 [PMID: 16499770].
Kossoff EH et al.: Ketogenic diets: An update for child neurologists. J Child Neurol 2009:24:979 [PMID: 19535814].
Loring DW, Meador KJ: No kidding. High risk of cognitive difficulty in new-onset pediatric epilepsy. Neurology 2009 [Epub ahead of print] [PMID: 19675308].
Mackay MT et al.; American Academy of Neurology, Child Neurology Society: Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62:1668 [PMID: 15159460].
Majorie JF et al.: Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. Seizure 2005;14:10 [PMID: 15642494].
Mancardi MM et al.: Familial occurrence of febrile seizures and epilepsy in severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI) patients with SCN1A mutations. Epilepsia 2006;47:1629 [PMID: 17054684].
Obeid M et al.: Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup Eur J Paediatr Neurol 2009:13:102 [PMID: 18692417].
Ozdemir D et al.: Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. Seizure 2005;14:129 [PMID: 15694567].
Pfeifer HH, Thiele EA: Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. Neurology 2005;65:1810 [PMID: 16344529].
Posner EB et al.: A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. Seizure 2005;14:117 [PMID: 15694565].
Ramos-Lizana J et al.: Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. Eur J Paediatr Neurol 2009 [Epub ahead of print] [PMID: 19541516].
Rankin PM et al.: Pyridoxine-dependent seizures: A family phenotype that leads to severe cognitive deficits, regardless of treatment regime. Dev Med Child Neurol 2007;49:300 [PMID: 17376142].
Rennie J, Boylan G: Treatment of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F148 [PMID: 17337664].
Rho JM, Rogawski MA: The ketogenic diet: Stoking the power-house of the cell. Epilepsy Curr 2007;7:58 [PMID: 17505556].
Riikonen R: The latest on infantile spasms. Curr Opin Neurol 2005;18:91 [PMID: 15791136].
Riviello JJ et al.: Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006 67:1542 [PMID: 17101884].
Sabaz M et al.: The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. Neurology 2006;66:557 [PMID: 16505311].
Sadleir LG, Scheffer IE: Febrile seizures. BMJ 2007;334:307 [PMID: 17289734].
Sazgar M, Bourgeois BF: Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol 2005;33:227 [PMID: 16194719].
Shoemaker MT, Rotenberg JS: Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. J Child Neurol 2007;22:95 [PMID: 17608315].
Shostak S, Ottman R: Ethical, legal, and social dimensions of epilepsy genetics. Epilepsia 2006;47:1595 [PMID: 17054679].
Sillanpaa M, Schmidt D: Natural history of treated childhoodonset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. Brain 2006;129:617 [PMID: 16401617].
Silverstein FS, Jensen FE: Neonatal seizures. Ann Neurol 2007;62:112 [PMID: 17683087].
Singh RK, Gaillard WD: Status epilepticus in children. Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9:137 [PMID: 19268037].
Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures: Febriles seizures: Clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 2008:121:1281 [PMID: 18519501].
Sullivan JE, Dlugos DJ: Idiopathic generalized epilepsy. Curr Treat Options Neurol 2004;6:231 [PMID: 15043806].
Than KD et al.: Can you predict an immediate, complete, and sustained response to the ketogenic diet? Epilepsia 2005;46:580 [PMID: 15816955].
Troester M. Rekate HL: Pediatric seizure and epilepsy classification: Why is it important or is it important? Seminars in Pediatric Neurology 2009;16:16 [PMID: 19410152].
Tuchman R: Autism and epilepsy: What has regression got to do with it? Epilepsy Curr 2006;6:107 [PMID: 17260027].
van Gestel JP et al.: Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. Neurology 2005;65:591 [PMID: 16116121].
Verrotti A et al.: Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: Its effectiveness for febrile seizure recurrence. Eur J Paediatr Neurol 2004;8:131 [PMID: 15120684].
Vining EP: Struggling with Rasmussen's syndrome. Epilepsy Curr 2006;6:20 [PMID: 16477319]. Waruiru C, Appleton R: Febrile seizures: An update. Arch Dis Child 2004;89:751 [PMID: 15269077].
Wheless JW: Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. J Child Neurol 2009:24:24S [PMID: 19666880].
Wheless JW et al.: Treatment of pediatric epilepsy: Expert opinion, 2005. J Child Neurol 2005;(Suppl 1):S1 [PMID: 16615562].
Zaccara G et al.: Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. Epilepsia 2007;48:1223 [PMID: 17386054].
Zupanc ML: Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. J Child Neurol 2009;24:6S [PMID: 19666878].
Zupanc ML: Neonatal seizures. Pediatr Clin North Am 2004;51:961 [PMID: 15275983].

SÍNCOPE E PERDAS DE CONSCIÊNCIA (DESMAIO)

Desmaio é uma perda transitória da consciência e do tônus postural decorrente de isquemia cerebral ou anoxia. Vinte a cinquenta por cento das crianças (desde o nascimento até os 20 anos de idade) desmaiam em algum momento. Pode existir um pródromo de tontura, obnubilação, náusea, o assim chamado pré-pródromo, sudorese e palidez. Após caírem, as crianças apresentam enrijecimento ou apresentam movimentos tônicos durante a inconsciência, uma convulsão anóxico-isquêmica que imita a epilepsia. A observação ou a submissão a uma punção venosa são precipitantes comuns de desmaio, assim como posição em pé por períodos prolongados, fadiga, doença, superaquecimento, desidratação, fome e atividades de atletismo com um pulso inicial lento. A história familiar é positiva para episódios semelhantes em 90% dos pacientes.

Quadro 23-12 Classificação de síncope na infância

Vasovagal, neurocardiogênica (mediada por via neural)
Ortostática
Relacionada ao atletismo
Pálida por perda de fôlego
Situacional (estresse, coleta de sangue)
Cardíaca
Obstrutiva
Arritmia
QTc prolongado
Hipercianótica (p. ex., na tetralogia de Fallot)
Quadros que imitam síncope
Enxaqueca com confusão e estupor
Convulsão
Hipoglicemia
Histeria
Hiperventilação
Vertigem

Classificação

Noventa e cinco por cento dos casos de síncope são do tipo vasovagal-vasodepressivo ou neurocardiogênico (Quadro 23-11). Vasodilatação, alentecimento cardíaco e hipotensão causam isquemia cerebral transitória (1-2 minutos) e resultam em desmaio do paciente. O paciente desperta em 1-2 minutos, mas a recuperação completa pode durar uma hora ou mais. Além dos fatores precipitantes já citados, existem alguns mais raros, que incluem escovação do cabelo, tosse, micção, alongamento do pescoço e estresse emocional. Angina ou palpitações também podem ocorrer. Uma lesão obstrutiva, como estenose aórtica, miocardiopatia, doença coronariana ou arritmia, pode ser a causa. A provocação de um pródromo típico de sudorese, visão tipo túnel e tontura ajuda a confirmar uma causa neurocardiogênica, e eventos atípicos devem ser avaliados para identificar uma convulsão. Outros tipos de crises que podem imitar a síncope estão listados no Quadro 23-12.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A avaliação de desmaios inclui uma história familiar e pessoal detalhada, assim como um exame físico com ênfase na pressão sanguínea, na história cardíaca e nas características neurológicas. No adolescente, uma queda na pressão sanguínea superior a 30 mmHg após permanecer em pé por 5-10 minutos ou uma pressão sistólica de base inferior a 80 mmHg sugere hipotensão ortostática.

B. Achados laboratoriais e de imagem

A hemoglobina deve ser avaliada quando a história sugere a presença de uma anemia. A eletrocardiografia (ECG) deve ser feita em todos os pacientes para investigar uma etiologia cardíaca, especialmente a síndrome do QT prolongado. Dada a alta taxa de mortalidade de causas puramente cardíacas, os médicos encarregados dos cuidados primários devem ter um limiar muito baixo para encaminhamentos ao cardiologista, monitoração com Holter e ecocardiografia. Esse encaminhamento é obrigatório quando causas cardíacas parecem ser prováveis (p. ex., desmaios durante o exercício). Teste Tilt ou teste da inclinação (cujas normas são vagas) pode ser importante na síncope com recorrência frequente para confirmar a vasodepressão como causa e para evitar investigações diagnósticas mais caras. Nos casos em que há atividade convulsiva ou uma história atípica, pode ser solicitada uma EEG para avaliar a possibilidade de convulsões.

Tratamento

O tratamento consiste principalmente em orientar sobre a natureza benigna do desmaio e como evitar situações precipitantes. O paciente deve ser avisado para deitar quando apresentar sintomas prodrômicos. Recomenda-se uma boa hidratação e ingestão razoável de sal. Em alguns casos, β-bloqueadores ou fludrocortisona podem desempenhar algum papel no tratamento.

Allan WC, Gospe SM Jr: Seizures, syncope, or breath-holding presenting to the pediatric neurologist—when is the etiology a life-threatening arrhythmia? Semin Pediatr Neurol 2005;12:2 [PMID: 15929459].

Britton JW: Syncope and seizures—differential diagnosis and evaluation. Clin Auton Res 2004;14:148 [PMID: 15241643].

DiVasta AD, Alexander ME: Fainting freshmen and sinking sophomores: Cardiovascular issues of the adolescent. Curr Opin Pediatr 2004;16:350 [PMID: 15273492].

Grubb BP: Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 2005;352:1004 [PMID: 15758011].

Singh A, Silberbach M: Consultation with the specialist: Cardiovascular preparticipation sports screening. Pediatr Rev 2006;27:418 [PMID: 17079507].

Verma S et al.: Syncope in athletes: A guide to getting them back on their feet. J Fam Pract 2007;56:545 [PMID: 17605946].

Vlahos AP et al.: Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: Comparison between isoproterenol and nitroglycerin. Pediatrics 2007;119:e419 [PMID: 17224456].

CEFALEIA

A cefaleia é uma das queixas mais comuns em clínicas neurológicas pediátricas, sendo responsável por 25-30% de todos os encaminhamentos. Estudos epidemiológicos indicam que a cefaleia ocorre em 37% das crianças com 7 anos de idade e em 69% das crianças por volta dos 14 anos de idade. A enxaqueca ocorre em 5 e 15% das crianças nessas faixas etárias, respectivamente. O sucesso do tratamento requer um diagnóstico preciso e uma classificação apropriada da cefaleia. Com base na história do paciente, é possível fazer uma categorização inicial simplificada, como aquela apresentada no Quadro 23-13. Um esquema de classificação mais exaustivo foi desenvolvido pela International Headache Society e modificado para o uso em crianças. Entre 65 e 75% das crianças encaminhadas a clínicas neurológicas para consultas relacionadas com cefaleia apresentam enxaqueca. Muitas dessas crianças são encaminhadas depois de terem sido examinadas por oftalmologistas, devido a "cansaço ocular", ou otorrinolaringologistas, para exclusão de sinusite. Aproximadamente 30% das crianças são encaminhadas depois de terem sido submetidas a um ou mais exames de neuroimagem, a maioria das quais apresenta resultados normais.

Quadro 23-13 Características diferenciais de cefaleias em crianças

	Contração muscular (tensão/psicogênica)	Vascular (enxaqueca)	Por tração ou inflamatória (aumento da pressão intracraniana)
Evolução temporal	Crônica recorrente; se a cefaleia persistir > 2 h e ocorre > 15 dias por mês, diagnosticar "cefaleia diária crônica"	Aguda, paroxística, recorrente	Crônica e intermitente, mas cada vez mais frequente; gravidade progressiva
Pródromos	Não	Sim (algumas vezes em crianças)	Não
Descrição	Difusa, em faixa, apertada; geralmente de gravidade leve, 1-5 em uma escala 1-10	Intensa, pulsátil, unilateral em criança mais velha (70%); geralmente frontal e ou atrás de ambos os olhos; 6-10 de gravidade	Difusa; mais occipital com massa infratentorial, mais frontal com massa supratentorial
Achados característicos	Sensação de inadequação, depressão ou ansiedade	Sinais e sintomas neurológicos geralmente transitórios	Sinais neurológicos positivos, especialmente papiledema
Fatores predisponentes	Problemas em casa, na escola ou problemas sociais (sexualidade)	História familiar positiva (75%); traumatismo craniano trivial pode precipitar a crise	Nenhum

Achados clínicos

O diagnóstico e a classificação apropriada de enxaqueca dependem primariamente de uma história abrangente e detalhada (Quadro 23-13). As cefaleias da enxaqueca são eventos paroxísticos e recorrentes, separados por intervalos livres de sintomas em uma criança com crescimento e desenvolvimento normais, com exame neurológico normal. A enxaqueca afeta crianças de todas as idades, e seu diagnóstico é difícil antes dos 4 anos de idade. A história familiar é positiva para cefaleias vasculares ou tipo enxaqueca em 75% dos pacientes. As cefaleias têm uma qualidade pulsátil e estão localizadas uni ou bilateralmente nas regiões frontal ou temporal ou, comumente, nas regiões retro-orbitária e da face. Um pródromo inespecífico de redução ou aumento do apetite e alteração no humor e temperamento podem preceder a cefaleia em horas ou dias. As cefaleias podem ser desencadeadas por alimentos específicos, pequenos traumatismos cranianos, privação do sono ou padrões de alimentação irregulares; mais frequentemente, não se identifica nenhum fator precipitante. A cefaleia muitas vezes é acompanhada de náusea, vômito, fotofobia e alterações do humor. Ocasionalmente, as crianças podem apresentar perda de fala, hemiparesia, ataxia, estados confusionais e distorções visuais bizarras (também denominadas síndrome de "Alice no País das Maravilhas"). Crianças muito jovens podem apresentar vômitos cíclicos ou recorrentes, dor abdominal ou crises recorrentes e autolimitadas de ataxia ou vertigem como manifestações precoces da enxaqueca. Às vezes, a frequência da enxaqueca pode aumentar espontaneamente, passando a apresentar uma ocorrência quase diária, uma condição conhecida como enxaqueca transformada ou estado enxaquecoso. Quando esta transformação ocorre, deve levantar a suspeita de uma etiologia alternativa, como uso excessivo de medicação com desenvolvimento de uma cefaleia de rebote; o sucesso do tratamento requer a retirada da medicação por 6-12 semanas ou mais.

Quadro 23-14 Proposta de classificação para enxaqueca sugerida pela IHS

Enxaqueca pediátrica sem aura (comum)	Enxaqueca pediátrica com aura[a] (rara)
Critérios diagnósticos A. No mínimo, cinco crises cumprindo B-D B. Crise de cefaleia dura 1-48 h C. Cefaleia apresenta pelo menos dois dos itens a seguir: 1. Localização bilateral (frontal/temporal) ou unilateral 2. Qualidade pulsátil 3. Intensidade moderada a grave 4. Agravada com atividade física de rotina D. Durante a cefaleia, pelo menos um dos itens a seguir 1. Náusea ou vômitos (ou ambos) 2. Fotofobia e/ou fonofobia	**Critérios diagnósticos** A. No mínimo duas crises cumprindo B B. No mínimo três dos itens a seguir: 1. Um ou mais sintomas de aura completamente reversíveis, indicando disfunção cortical focal e/ou disfunção de tronco cerebral 2. No mínimo uma aura que se desenvolve gradualmente por mais de 4 minutos ou mais sintomas ocorrendo sucessivamente 3. Ausência auras que duram mais de 60 minutos 4. Cefaleia segue o quadro em menos de 60 minutos

[a] Distúrbio idiopático recorrente; cefaleia geralmente dura 1-48 h.
IHS, International Headache Society.
Adaptado, com permissão, de: Winner P e tal: Classification of pediatric migraine: Proposed revisions of the IHS criteria. *Headache* 1995; 35:407.

Cefaleias tensionais decorrentes de contração muscular são comuns em crianças mais velhas e adolescentes. Com frequência são generalizadas, afetando toda a cabeça, como se houvesse uma faixa pressionando ou apertando a cabeça. Apesar de o apetite estar diminuído, náusea e vômito geralmente estão ausentes. Não existem sintomas que remetam especificamente ao SNC. Se o exame neurológico for normal, a cefaleia for episódica e existir uma história familiar fortemente sugestiva, exames neurológicos de imagem às vezes serão necessários. O tratamento inicial é o uso cuidadoso de ibuprofeno com ou sem uma medicação profilática (todos os dias na hora de deitar-se). Quando medidas simples são insatisfatórias, tratamentos como *biofeedback*, hipnose, outros métodos de relaxamento, psicoterapia ou uma combinação desses métodos podem ser úteis. Se esse tipo de cefaleia se torna muito frequente (três ou mais dias da semana), deve-se considerar a possibilidade de abuso ou erro de administração do fármaco (analgésico), hipertensão intracraniana idiopática, depressão, distúrbio do sono ou (raramente) uma lesão expansiva.

Diferentemente da cefaleia tensional e da enxaqueca, as cefaleias causadas por distúrbios intracranianos ou aumentos da pressão intracraniana ocorrem em crianças sadias sob outros pontos de vista e que apresentam exames neurológicos completamente normais. Por isso, a decisão sobre exames laboratoriais e de neuroimagem se baseia em uma história completa e um exame neurológico abrangente. Características que devem levar a uma avaliação completa da cefaleia em crianças incluem: ausência de história familiar, localização occipital, despertar noturno, natureza postural em relação à cefaleia, cefaleia persistente, a "pior dor de cabeça da minha vida" ou sintomas constitucionais como perda de peso, febres ou fadiga acentuada. Se a progressão da cefaleia for atípica para cefaleias da enxaqueca ou do tipo tensional, ou quando o exame neurológico for anormal, deverá ser feito um exame de RM buscando por um tumor. Na presença de papiledema com RM normal, pode ser necessária uma punção lombar para o diagnóstico de hipertensão intracraniana idiopática.

Tratamento

O sucesso do tratamento da enxaqueca geralmente é atingido com o uso sistemático de analgésicos simples como o ibuprofeno. A chave para o sucesso é usar uma dose apropriada no início dos sintomas. Medicações abortivas da cefaleia são menos eficazes quando tomadas mais de 30 minutos após o início da cefaleia. O mais rapidamente possível após o início da cefaleia, a criança deve receber ibuprofeno, 10 mg/kg. Doses adicionais de analgésicos raramente trazem benefícios adicionais. A adição de 40-65 mg de cafeína, combinações de cafeína-ergotamina ou 65 mg de isometheptene (Midrin) ao ibuprofeno podem fornecer um alívio mais seguro para alguns pacientes. Em casos graves e que não respondem a analgésicos simples, podem ser usados triptanos, mas estes devem ser evitados em crianças mais jovens e pacientes com enxaqueca complicada. A experiência atual com o uso de triptano e di-hidroergotamina (*spray* nasal) em crianças jovens é limitada; em adolescentes, os estudos demonstraram que os *sprays* nasais de sumatriptano e zomitriptano são eficazes (apesar de o sabor ser desencorajador). Triptanos orais e di-hidroergotamina demonstraram ser eficazes quando comparados com placebo, além de serem seguros e baratos; a maioria dos estudos foi feita em adolescentes.

Para enxaqueca recorrente, a profilaxia (duas vezes ao dia ou dose única ao deitar) com propranolol, amitriptilina, ciproheptadina, valproato ou topiramato deve ser considerada. No entanto, nenhum desses agentes participou de cuidadosos estudos duplo-cegos controlados em crianças e adolescentes. *Biofeedback*, terapias de relaxamento e outras abordagens não farmacológicas no tratamento da cefaleia podem ser úteis em crianças, fornecendo um método alternativo para o tratamento, evitando os efeitos colaterais relacionados aos medicamentos. Os pacientes também devem ser avaliados visando comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, pois estas frequentemente são exacerbadas por cefaleias crônicas.

Anttila P: Tension-type headache in childhood and adolescence. Lancet Neurol 2006;5:268 [PMID: 16488382].

Curran MP et al.: Intranasal sumatriptan in adolescents with migraine. CNS Drugs 2005;19:335 [PMID: 15813647].

Damen L et al.: Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. Cephalalgia 2006;26:373 [PMID: 16556238].

Eiland LS et al.: Pediatric migraine: Pharmacologic agents for prophylaxis. Ann Pharmacother 2007;41:1181 [PMID: 17550953].

Hershey AD et al.: Chronic daily headaches in children. Curr Pain Headache Rep 2006;10:370 [PMID: 16945254].

Lewis DW: Pediatric migraine. Pediatr Rev 2007;28:43 [PMID: 17272520].

Lewis DW et al.: Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. Pediatrics 2007;120:390 [PMID: 17671066].

Lewis DW et al.: Practice parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Neurology 2004;28:2215 [PMID: 15623677].

Saadat H, Kain ZN: Hypnosis as a therapeutic tool in pediatrics. Pediatrics 2007;120:179 [PMID: 17606576].

Termine C et al.: Alternative therapies in the treatment of headache in childhood, adolescence and adulthood. Funct Neurol 2005; 20:9 [PMID: 15948561].

Wang SJ et al.: Chronic daily headache in adolescents: Prevalence, impact and medication overuse. Neurol 2006;66:193 [PMID: 16434652].

PSEUDOTUMOR CEREBRAL (HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana: cefaleia crônica, zumbido, paralisia do nervo craniano VI, papiledema, perda visual.
- RM/Venografia por RM do crânio normais.
- Pressão inicial aumentada na punção lombar realizada em decúbito lateral.

Patogênese

A patogênese da hipertensão intracraniana idiopática é desconhecida. Foram identificados múltiplos fatores de risco, mas a obesidade é o mais comum. É interessante notar que muitas medicações foram associadas à hipertensão intracraniana idiopática, incluindo as tetraciclinas, os esteroides e o retinol.

Quadro 23-15 Sinais de hipertensão intracraniana

Agudos, subagudos
Cefaleia, vômito
Taxa excessiva de crescimento craniano
Comportamento alterado
Redução do nível de consciência
Visão borrada ou dupla; perda visual
Edema de disco óptico
Paresia de nervo abducente
Crônicos
Macrocefalia
Distúrbio de crescimento
Retardo do desenvolvimento
Atrofia óptica
Perda de campo visual

Prevenção

Como a hipertensão intracraniana idiopática está fortemente ligada à obesidade, a redução da prevalência de peso excessivo em crianças é o fator mais importante na prevenção dessa doença.

Achados clínicos

A hipertensão intracraniana idiopática se caracteriza pelo aumento da pressão intracraniana, documentado por uma punção lombar em decúbito lateral na ausência de uma massa intracraniana identificável, infecção, distúrbio metabólico ou hidrocefalia. Os sintomas de apresentação são cefaleia, zumbido e perda visual; os sinais são os mesmos do aumento da pressão intracraniana apresentados no Quadro 23-15. Sintomas visuais comumente são secundários a turvações visuais transitórias (TVTs), que são passageiras (duram menos do que 1 minuto) e a alterações reversíveis da visão nestes pacientes. Isso deve ser distinguido de anomalias dos campos visuais, que podem ser permanentes. O exame do paciente muitas vezes revela papiledema e, ocasionalmente, uma paralisia do nervo craniano VI. O diagnóstico deve incluir exames detalhados dos campos visuais.

Diagnóstico diferencial

A causa da hipertensão intracraniana idiopática geralmente é desconhecida, mas foi descrita em associação com uma variedade de distúrbios inflamatórios, metabólicos, tóxicos e do tecido conectivo (Quadro 23-16). A busca de causas alternativas de aumento da pressão intracraniana é essencial para o diagnóstico. RM (ou TC urgente para pacientes criticamente enfermos) pode revelar hidrocefalia, tumor ou abscesso. A venografia por RM pode demonstrar uma trombose do seio venoso cerebral (TSVC), requerendo avaliação hematológica e a consideração de um tratamento anticoagulante. Como demonstrado no Quadro 23-15, medicações, distúrbios endocrinológicos e anomalias reumatológicas podem predispor os pacientes à hipertensão intracraniana idiopática. A punção lombar é essencial para o diagnóstico, pois confirma a presença de um aumento da pressão (acima de 180- 250 mmH_2O), mas também permite a contagem de leucócitos e proteínas (procurando uma infecção que imita a hipertensão intracraniana, como a meningite crônica). Em algumas doenças inflamatórias e do tecido conectivo, a concentração proteica no LCS também pode estar aumentada.

Quadro 23-16 Condições associadas à hipertensão intracraniana idiopática e quadros que imitam hipertensão intracraniana idiopática

Medicamentos e distúrbios metabólico-tóxicos
Hipervitaminose A, incluindo o uso de retinoides
Obesidade
Terapia com esteroides
Terapia hormonal
Toxicidade tetraciclina, minociclina
Toxicidade do ácido nalidíxico
Deficiência de ferro
Distúrbios de coagulação
Hipocalcemia
Hiperparatireoidismo ou hipertireoidismo
Insuficiência suprarrenal
Lúpus eritematoso sistêmico
Retenção crônica de CO_2
Distúrbios infecciosos e parainfecciosos
Otite média crônica (trombose do seio lateral)
Síndrome de Guillain-Barré
Doença de Lyme
Trombose de seio dural
Traumatismo craniano pequeno

Complicações

Perda visual é a principal complicação da hipertensão intracraniana idiopática, pois o papiledema crônico pode levar a uma lesão permanente do nervo óptico. A perda visual geralmente ocorre na mancha cega e/ou nas regiões nasais do campo visual antes de afetar a visão central. Cefaleia, TVTs, paralisia do nervo craniano VI e mal-estar em geral são reversíveis.

Tratamento

O tratamento da hipertensão intracraniana idiopática visa a correção da condição predisponente identificável e a perda visual. A parte fundamental do tratamento geralmente é fornecida por um oftalmologista: avaliação oftalmológica sequencial para observação do edema do nervo óptico e os campos visuais. Alguns pacientes podem se beneficiar do uso de acetazolamida ou topiramato para reduzir o volume e a pressão do LCS dentro do SNC. Se o programa de abordagem medicamentosa e o controle oftalmológico falharem, pode ser necessário um *shunt* lomboperitoneal, ventriculoperitoneal ou uma fenestração do nervo óptico para evitar perda visual irreparável e lesão dos nervos ópticos.

Prognóstico

Com abordagem e tratamento apropriado, a maioria dos pacientes se recupera da hipertensão intracraniana idiopática sem sequelas a longo prazo.

Ball AK, Clarke CE: Idiopathic intracranial hypertension. Lancet Neurol 2006;5:433 [PMID: 16632314].

De Lucia D et al.: Benign intracranial hypertension associated to blood coagulation derangements. Thromb J 2006;4:21 [PMID: 17187688].

Kesler A, Bassan H: Pseudotumor cerebri—idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3,387 [PMID: 16816807].

Lim M et al.: Visual failure without headache in idiopathic intracranial hypertension. Arch Dis Child 2005;90:206 [PMID: 15665183].

Rajpal S et al.: Transverse venous sinus stent placement as treatment for benign intracranial hypertension in a young male: Case report and review of the literature. J Neurosurg 2005;102:342 [PMID: 15881764].

Stiebel-Kalish H et al.: Puberty as a risk factor for less favorable visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. Am J Ophthalmol 2006;142:279 [PMID: 16876509].

Thambisetty M et al.: Fulminant idiopathic intracranial hypertension. Neurol 2007;68:229 [PMID: 17224579].

DOENÇA CEREBROVASCULAR

O acidente vascular isquêmico pediátrico é subdividido em duas categorias: acidente vascular isquêmico arterial neonatal (acidente vascular neonatal) e acidente vascular isquêmico arterial da infância (acidente vascular na infância). Em geral, o acidente vascular neonatal é definido como uma isquemia arterial ocorrendo em um paciente com menos de 28 dias de idade ou com mais de 28 semanas de gestação. O acidente vascular na infância é qualquer acidente vascular que ocorre em um paciente entre 28 dias de idade e 18 anos.

1. Acidente vascular na infância

O acidente vascular na infância está se delineando como um distúrbio grave e cada vez mais reconhecido, afetando 2-8:100.000 crianças Existem numerosos resultados adversos que incluem óbito em 10%, deficits neurológicos ou convulsões em 70-75%, e acidentes vasculares recorrentes em até 20%. É essencial reconhecer que o acidente vascular na infância representa uma emergência neurológica, para a qual a rapidez diagnóstica pode afetar as considerações do tratamento e o resultado. Infelizmente, a maioria dos acidentes vasculares pediátricos não é reconhecida antes de 24-36 h de seu início, e o tratamento é mais importante nas primeiras horas após o início do acidente vascular. Quando possível, todas as crianças que tiverem apresentado acidente vascular devem ser transferidas para um centro de cuidados terciários, especializado no atendimento do acidente vascular pediátrico. A avaliação deve incluir uma história abrangente de doenças prévias, especialmente aquelas associadas a varicela (até mesmo dos últimos 1-2 anos), gripe, parvovirose B19, HIV, pequenos traumatismos de cabeça e pescoço e tendências familiares de coagulação. Deve ser feita uma pesquisa sistemática para evidências de distúrbios cardíacos, vasculares, hematológicos ou intracranianos (Quadro 23-17). Apesar de muitos acidentes vasculares não estarem associados a um único distúrbio sistêmico de base, a doença cardíaca congênita previamente diagnosticada é a doença predisponente mais comum, seguida

Quadro 23-17 Fatores etiológicos de risco para acidente vascular

Distúrbios cardíacos
- Doença cardíaca cianótica
- Doença valvar
  - Reumática
  - Endocardite
- Miocardiopatia
- Disritmia cardíaca

Distúrbios vasculares oclusivos
- Traumatismo arterial (dissecções carotídeas)
- Homocistinúria/homocisteinemia
- Vasculite
  - Meningite
  - Poliarterite nodosa
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Abuso de medicamentos (anfetamina)
- Varicela
- *Mycoplasma*
- Vírus da imunodeficiência humana
- Displasia fibromuscular
- Doença de Moyamoya
- Diabetes
- Síndrome nefrótica
- Hipertensão sistêmica
- Trombose de seio dural e trombose venosa cerebral
- Trombose venosa cortical

Distúrbios hematológicos
- Anemia por deficiência de ferro
- Policitemia
- Trombocitopenia trombótica
- Púrpura trombocitopênica
- Hemoglobinopatias
  - Anemia falciforme
- Defeitos de coagulação
  - Hemofilia
  - Deficiência de vitamina K
- Estados de hipercoagulação
  - Mutação do gene da protrombina
  - Mutação da metilenetetra-hidrofolato redutase
  - Lipoproteína (a)
  - Deficiência de fator V de Leiden
  - Anticorpos antifosfolipídeo
  - Hipercolesterolemia
  - Hipertrigliceridemia
  - Elevação do fator VIII
  - Gestação
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Uso de contraceptivos orais
  - Deficiência de antitrombina III
  - Deficiências de proteína C e S
- Leucemia

Anomalias vasculares intracranianas
- Malformação arteriovenosa
- Aneurisma arterial
- Fístula carótido-cavernosa
- Arteriopatia cerebral transitória

de distúrbios hematológicos e neoplásicos. Em muitas instâncias, a origem é multifatorial, necessitando de uma investigação ampla mesmo quando a causa parece ser óbvia. A arteriopatia é observada em até 80% dos pacientes "idiopáticos" e confere um aumento do risco de recorrência.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações do acidente vascular na infância variam de acordo com a distribuição vascular da estrutura cerebral envolvida. Como muitas condições que levam ao acidente vascular na infância resultam em êmbolos, o envolvimento neurológico multifocal é comum. As crianças podem apresentar hemiplegia aguda, similar ao acidente vascular em adultos. Sintomas de fraqueza unilateral, distúrbios sensitivos, disartria e disfagia podem se desenvolver durante um período de minutos, mas algumas vezes a piora dos sintomas pode ocorrer durante várias horas. O envolvimento do hemisfério bilateral pode levar a uma depressão do nível de consciência. O paciente pode apresentar transtornos do humor e comportamento, assim como apresentar convulsões focais ou multifocais. O exame físico do paciente não visa somente a identificação de deficits específicos relacionados a um distúrbio do fluxo sanguíneo cerebral, mas também a busca de evidências para qualquer distúrbio predisponente. Hemorragias retinianas, hemorragias no leito ungueal, sopros cardíacos, erupção cutânea, febre, estigmas neurocutâneos e sinais de traumatismo são achados especialmente importantes.

B. Achados laboratoriais e exames complementares

Na fase aguda, certas investigações devem ser executadas em caráter de urgência com a consideração de opções de tratamento. Estas investigações devem incluir um hemograma completo, taxa de hemossedimentação, proteína C reativa, bioquímica básica, ureia, tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina, radiografia de tórax, ECG, exame toxicológico da urina e exames de imagem (ver seção a seguir). Exames subsequentes podem ser feitos de modo sistêmico, com atenção particular voltada para distúrbios envolvendo coração, vasos sanguíneos, plaquetas, hemácias, hemoglobina e proteínas da coagulação. Vinte a 50% de todos os pacientes com acidente vascular pediátrico apresentam um estado pró-trombótico. Exames laboratoriais adicionais para distúrbios sistêmicos, como vasculite, distúrbios mitocondriais e distúrbios metabólicos, algumas vezes estão indicados.

O exame do LCS está indicado em pacientes com febre, rigidez de nuca ou obnubilação quando é necessário excluir o diagnóstico de infecção intracraniana. Punção lombar pode ser retardada até a obtenção de um exame de neuroimagem (excluindo um abscesso cerebral ou uma lesão expansiva que pode contraindicar uma punção lombar). Na ausência de infecção ou hemorragia subaracnoide intracraniana franca, um exame do LCS raramente é útil para definir a causa de um distúrbio cerebrovascular.

Quando o quadro é marcado por convulsões importantes, pode ser usado um EEG como adjunto para a avaliação do paciente. Um EEG e uma monitoração sequencial com EEG podem ajudar pacientes com grave depressão do nível de consciência.

ECG e ecocardiografia são úteis na abordagem diagnóstica do paciente, na monitoração contínua e no controle, particularmente quando a hipotensão ou as arritmias cardíacas complicam a evolução clínica.

C. Exames de imagem

Exames de TC e RM do cérebro são úteis para definir a extensão do envolvimento cerebral com isquemia ou hemorragia. Varreduras de TC podem ser normais nas primeiras 12-24 h de um acidente vascular isquêmico, sendo mais úteis para avaliar um acidente vascular hemorrágico. Um exame de TC feito logo depois do início dos deficits neurológicos é valioso para excluir hemorragia intracraniana. Esta informação pode ser útil nos estágios iniciais do manejo e na tomada de decisão sobre tratar com anticoagulantes. Dada a alta incidência de quadros que imitam acidentes vasculares na população pediátrica (enxaqueca complicada, paralisia de Todd, encefalite, etc.), a RM de urgência com DWI é cada vez mais usada nos centros pediátricos que atendem pacientes com acidente vascular.

O exame vascular por imagem da cabeça e do pescoço é uma parte importante da abordagem do acidente vascular pediátrico e pode incluir angiografia por TC, angiografia por RM ou angiografia convencional. Em estudos nos quais foram usadas angiografia por RM e angiografia cerebral, até 80% dos pacientes com acidente vascular arterial isquêmico idiopático com início na infância apresentavam uma anormalidade vascular. Os exames vasculares por imagem são úteis no diagnóstico de distúrbios como arteriopatia cerebral transitória, arteriopatia associada à anemia falciforme, doença de Moyamoya, dissecção arterial, aneurisma, displasia fibromuscular e vasculite. Estudos recentes mostraram que pacientes com anormalidades vasculares à angiografia por RM ou à angiografia convencional apresentam um risco de recorrência bem mais alto do que pacientes com vasos normais. Quando é realizado um exame vascular por imagem, devem ser estudados todos os vasos mais importantes do arco aórtico. Se houver evidência de displasia fibromuscular nos vasos intra ou extracranianos, será indicada uma arteriografia renal.

Diagnóstico diferencial

Pacientes com deficits neurológicos de início agudo devem ser avaliados para outros distúrbios que possam causar deficits neurológicos focais. A possibilidade de abuso de drogas (particularmente cocaína) e outras exposições tóxicas devem ser investigadas diligentemente em quaisquer pacientes com alterações agudas do estado mental.

Tratamento

A abordagem inicial do acidente vascular em uma criança visa apoiar as funções pulmonar, cardiovascular e renal. Os pacientes devem receber oxigênio e geralmente são monitorados em um ambiente de cuidados intensivos. Em geral, são indicados líquidos sem adição de glicose para aumentar o volume vascular. A febre deve ser tratada de maneira intensiva. O tratamento específico do acidente vascular, incluindo o manejo da pressão sanguínea, dos líquidos e as medidas de anticoagulação, depende

parcialmente da patogênese subjacente. Meningite e outras infecções devem ser tratadas. Pacientes portadores de anemia falciforme requerem especialistas em hematologia para realização de transfusão de troca urgente, e a maioria dos pacientes necessitará de transfusões crônicas após a alta hospitalar. Moyamoya geralmente é tratada com revascularização cirúrgica, e pacientes com vasculite recebem, com frequência, um tratamento antiinflamatório como esteroides.

Na maioria dos casos de acidente vascular na infância, está indicada a anticoagulação ou o tratamento com ácido acetilsalicílico. O Royal College of Physicians Pediatric Stroke Working Group recomenda o ácido acetilsalicílico 5 mg/kg diariamente, tão logo seja feito o diagnóstico. O uso de ácido acetilsalicílico parece ser seguro, mas a American Heart Association (AHA) recomenda imunização anual contra gripe e monitoração cuidadosa para síndrome de Reye em pacientes com acidente vascular pediátrico. Outros grupos, como o American College of Chest Physicians, recomenda um tratamento inicial com anticoagulantes, como a varfarina de baixo peso molecular ou varfarina não fracionada por 5-7 dias (enquanto se excluem fontes cardíacas e dissecção), passando então para ácido acetilsalicílico (3-5 mg/kg/dia). Diretrizes recentes da AHA apoiam as duas abordagens. Em algumas situações, como dissecção arterial, acidente vascular de evolução conturbada e eventos embólicos, é muitas vezes considerada a varfarinização. Em adultos com trombose cerebrovascular, agentes trombolíticos (ativador tecidual do plasminogênio) usados de modo sistêmico ou liberados diretamente em uma lesão vascular trombótica usando técnicas de radiologia intervencionista demonstraram melhor o resultado final. Apesar de existirem relatos de caso, os estudos em crianças ainda não foram completados. Dados o intervalo de tempo até o diagnóstico e a falta de evidências em crianças, o ativador tecidual do plasminogênio é atualmente usado em menos de 2% das crianças americanas com acidente vascular.

O cuidado a longo prazo requer reabilitação intensiva e tratamento visando uma melhora da linguagem e da *performance* educacional e psicológica da criança. A duração do tratamento com agentes antitrombóticos, como a varfarina de baixo peso molecular e o ácido acetilsalicílico, ainda está sendo estudada e depende da etiologia. A terapia de movimento induzido por restrição pode ser particularmente útil em casos de hemiparesia.

Prognóstico

O resultado de acidente vascular em lactentes e crianças é variável. Grosso modo, um terço pode apresentar deficits mínimos ou nenhum deficit, um terço estará moderadamente afetado e um terço gravemente afetado. As condições predisponentes de base e o território vascular envolvido desempenham um papel na determinação do resultado para um paciente individual. Quando o acidente vascular envolve porções muito grandes de um hemisfério ou porções grandes de ambos os hemisférios com desenvolvimento de edema cerebral, o nível de consciência do paciente pode se deteriorar rapidamente, e o óbito pode ocorrer nos primeiros dias. Em contrapartida, alguns pacientes podem apresentar uma recuperação praticamente completa da função neurológica em alguns dias caso o território cerebral seja pequeno. Convulsões focais ou generalizadas podem ocorrer em 30-50% dos pacientes em algum momento na evolução de seu distúrbio cerebrovascular. A recorrência é de 20-35%, sendo mais evidente em algumas condições como deficiência de proteína C, anormalidades da lipoproteína (a) e arteriopatias. Problemas crônicos de aprendizado, comportamento e atividade são comuns. Um acompanhamento a longo prazo com uma equipe multiprofissional especializada em acidente vascular e/ou com um neurologista pediátrico é indicado.

2. Acidente vascular neonatal

O acidente vascular neonatal é mais comum do que o acidente vascular na infância, afetando 1:4.000 crianças. O acidente vascular neonatal tem dois modos de apresentação: agudo e retardado. A maioria dos pacientes com uma apresentação aguda desenvolve convulsões neonatais durante a primeira semana de vida, geralmente associadas a um evento perinatal. As convulsões no acidente vascular neonatal agudo são, muitas vezes, convulsões motoras focais do braço contralateral e às vezes da perna contralateral. A apresentação é estereotípica, pois o acidente vascular tem uma predileção pela artéria cerebral média. A presença de anormalidades com base em difusão nas varreduras da RM confirma um acidente vascular perinatal agudo durante a primeira semana de vida. Outros pacientes apresentam sintomas retardados com uma hemiparesia evolutiva, em média por volta dos 4-8 meses.

O tratamento agudo de um acidente vascular cerebral geralmente está limitado aos recém-nascidos com convulsões. A não ser que seja identificada uma fonte embólica, o ácido acetilsalicílico e os anticoagulantes quase nunca são prescritos. O tratamento se baseia em cuidados de apoio, identificação de comorbidades e tratamento das convulsões. No acidente vascular neonatal agudo, devem ser excluídas as causas tratáveis do acidente vascular, como infecção, êmbolos cardíacos, distúrbios metabólicos e trombofilia hereditária. Em casos apropriados, estão indicadas a ecocardiografia, a angiografia por RM e a punção lombar. O tratamento de apoio focaliza medidas gerais, como a normalização dos níveis de glicose, a monitoração da pressão sanguínea e a otimização da oxigenação.

O atendimento a longo prazo do acidente vascular neonatal geralmente começa com a identificação de fatores de risco, que podem incluir estados protrombóticos, doença cardíaca, substâncias de desidratação. Apesar de anormalidades protrombóticas com a melhor evidência de associação serem o fator V de Leiden, deficiência de proteína C e lipoproteína (a), muitos médicos realizam um extenso estudo hematológico. Fatores de risco maternos como infertilidade, anticorpos antifosfolipídeos, infecção placentária, ruptura prematura das membranas e exposição à cocaína estão independentemente associados a acidente vascular neonatal.

O prognóstico para crianças que apresentam acidente vascular neonatal foi por muito tempo considerado melhor do que para crianças ou adultos com acidentes vasculares, provavelmente devido à plasticidade do cérebro neonatal. Evidências recentes, no entanto, sugerem que com o progresso dos pacientes em sua idade escolar, estes podem apresentar desafios cognitivos previamente não reconhecidos, como deficits de aprendizado ou deficit de atenção/transtorno de hiperatividade. Vinte a 40% dos pacientes que passaram por acidentes vasculares neonatais são

neurologicamente normais. Distúrbios motores afetam aproximadamente 40-60% dos pacientes, em geral como paralisia cerebral hemiplégica. Nas apresentações agudas, a RM pode prever um comprometimento motor, uma vez que um sinal de RM ponderada na difusão do trato corticospinal descendente está associado a uma maior incidência de hemiplegia. Retardos na linguagem, anormalidades comportamentais e deficits cognitivos são observados em 20-40% dos lactentes que apresentam acidentes vasculares neonatais. Os pacientes também apresentam um maior risco para convulsões. O acidente vascular recorre em 3% dos recém-nascidos e geralmente está associado a uma anormalidade protrombótica ou uma doença subjacente, como malformação cardíaca ou infecção. Dada a baixa incidência de recorrência, o controle a longo prazo visa amplamente a reabilitação, incluindo terapias de movimento induzido por restrição.

Barnes C et al.: Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. Thromb Res 2005;1 [PMID: 16039697].

Bernard TJ et al.: Treatment of childhood arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2008;63:679–696 [PMID: 18496844].

Bernard TJ, Goldenberg NA: Pediatric arterial ischemic stroke. Pediatr Clin North Am 2008;55:323–338 [PMID: 18381089].

de Veber G: In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: The UK and Chest guidelines. Lancet Neurol 2005;7:432 [PMID: 15963446].

Duran R et al.: Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11:83 [PMID: 15678277].

Friefeld S et al.: Health-related quality of life and its relationship to neurological outcome in child survivors of stroke. CNS Spectr 2004;6:465 [PMID: 15162094].

Fullerton H et al.: Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: The importance of cerebrovascular imaging. Pediatrics 2007;119:3 [PMID: 17332202].

Janjua N et al.: Thrombolysis for ischemic stroke in children data from the nationwide inpatient sample. Stroke 2007;38 [PMID: 17431210].

Kirton A et al.: Cerebral palsy secondary to perinatal ischemic stroke. Clin Perinatol 2006;367 [PMID: 16765730].

Kirton A et al.: Quantified corticospinal tract diffusion restriction predicts neonatal stroke outcome. Stroke 2007;38:3 [PMID: 17272775].

Kurnik K et al.: Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. Stroke 2003;34:2887 [PMID: 14631084].

Lee J et al.: Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. JAMA 2005;293:723 [PMID: 15701914].

Lee J et al.: Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: A population-based study. Ann Neurology 2005;58:303 [PMID: 16010659].

Lee M et al.: Stroke prevention trial in sickle cell anemia (STOP): Extended follow-up and final results for the STOP Study Investigators. Blood 2006;108:847 [PMID: 16861341].

Lynch J et al.: Pediatric stroke: What do we know and what do we need to know? Semin Neurol 2005;4:410 [PMID: 16341997].

Monagle et al.: Antithrombotic therapy in children: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:645 [PMID: 15383489].

Nelson K et al.: Stroke in newborn infants. Lancet Neurol 2004;3:150 [PMID: 14980530].

Roach ES et al.: Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 2008;39:2644–2691 [PMID: 18635845].

Shellhaas R et al.: Mimics of childhood stroke: Characteristics of a prospective cohort. Pediatrics 2006;118:704 [PMID: 16882826].

Sofronas M et al.: Pediatric stroke initiatives and preliminary studies: What is known and what is needed? Pediatr Neurol 2006; 34:439 [PMID: 16765821].

Srinivasan J et al.: Delayed recognition of initial stroke in children: Need for increased awareness. Pediatrics 2009;124(2): e227-e234 (Epub 2009 Jul 20) [PMID: 19620205].

Taub E et al.: Pediatric CI therapy for stroke-induced hemiparesis in young children. Dev Neurorehabil 2007;10:3 [PMID: 17608322].

Zahuranec DB et al.: Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? Stroke 2005;36:1825 [PMID: 16100029].

DISTÚRBIOS DO SONO

Esta discussão focaliza as características neurológicas de diversos distúrbios do sono afetando crianças. O Capítulo 2 discute considerações comportamentais no tratamento dos distúrbios do sono. A apneia obstrutiva do sono e o distúrbio respiratório do sono são descritos detalhadamente nos Capítulos 17 e 18, respectivamente.

1. Síndrome da morte súbita do lactente

A síndrome da morte súbita infantil (SMSI) continua sendo um fenômeno de origem desconhecida e é, de longe, o mais grave distúrbio de sono da infância. Apesar da redução acentuada de sua incidência nos últimos anos, ela continua sendo responsável por mais mortes de lactentes nos EUA do que qualquer outra causa de óbito durante a infância além do período neonatal. A fisiopatologia da SMSI permanece pouco compreendida, apesar de existirem evidências de que anormalidades na função do tronco cerebral possam desempenhar algum papel. Uma discussão mais aprofundada dessa doença pode ser encontrada no Capítulo 18.

2. Narcolepsia

A narcolepsia — um distúrbio primário do sono — é caraterizada por um sono diurno crônico e inapropriado que ocorre independente da atividade ou do meio e que não melhora com aumento do período de sono noturno. Seu início ocorre por volta dos 3 anos de idade. Das crianças com narcolepsia, 18% têm menos de 10 anos de idade e 60% estão entre a puberdade e o final da adolescência. A narcolepsia em geral interfere gravemente na vida normal. Meses a anos após seu início pode ocorrer uma cataplexia (perda parcial ou total do tônus muscular, frequentemente desencadeada por risada, medo ou outra comoção emocional), alucinações hipnagógicas (visuais ou auditivas) e sensações de paralisia ao adormecer. Estudos demonstraram que um sono com movimentos oculares rápidos (REM) com perda do tônus muscular e um padrão de frequência EEG misto de amplitude lenta ocorre logo após o início do sono em pacientes com narcolepsia, ao passo que indivíduos normais apresentam 80-100 minutos ou

mais de sono não REM (NREM) antes do período inicial de sono REM. A condição persiste durante toda a vida.

A polissonografia e o teste de latências múltiplas do sono (TLMS) têm sido usados tradicionalmente para diagnosticar esse distúrbio. Níveis reduzidos de HLAB1*0602 estão associados à narcolepsia. Pesquisa recente sugere a ausência de um neuropeptídeo hipotalâmico, a hipocretina, causando narcolepsia e cataplexia. Níveis de hipocretina-1 do líquido cerebrospinal (mas não do plasma) são diagnósticos (o nível será igual a zero).

Estimulantes do SNC, como preparados de anfetamina (Adderall) ou metilfenidato de ação prolongada, são usados para o tratamento da sonolência diurna excessiva. Modafinil demostrou ser um tratamento eficaz para narcolepsia em adultos e, às vezes, é usado em crianças. Contudo, faltam estudos controlados em crianças. A cataplexia responde a venlafaxina, fluoxetina ou clomipramina. A narcolepsia/cataplexia (autoimune) raramente responde à IGIV.

3. Mioclonia neonatal benigna do sono

A mioclonia neonatal benigna do sono (MNBS) se caracteriza por abalos mioclônicos que costumam ocorrer durante o sono e cessam abruptamente quando a criança acorda. É uma condição benigna, frequentemente confundida com convulsões epilépticas durante a infância. Abalos mioclônicos em geral ocorrem nas primeiras duas semanas de vida, com frequência são bilateralmente síncronos e simétricos. Um episódio de abalos pode durar de alguns segundos até 20 minutos. Os abalos ocorrem apenas durante o sono e geralmente são observados no início do sono. Podem se resolver espontaneamente nos primeiros meses de vida, apesar de poderem ocorrer ainda aos 10 meses de idade.

4. Epilepsia noturna do lobo frontal

A epilepsia noturna do lobo frontal (ENLF) se caracteriza por despertares paroxísticos de sono NREM, ocasionalmente com movimentos motores estereotipados que duram menos de 20 s; convulsões motoras com características distônicas ou hipercinéticas durando mais de 20 segundos a 2 minutos; e caminhadas noturnas episódicas que lembram o sonambulismo agitado estereotipado. A ENLF é um distúrbio heterogêneo que inclui as formas esporádica e familiar. A epilepsia noturna do lobo frontal autossômica dominante está associada a uma anormalidade genética afetando os receptores nicotínicos, incluindo dois genes mutantes que codificam para as subunidades α4 (*CHRNA4*) e β2 *(CHRNB2)* do receptor nicotínico acetilcolina (nAChR). Anormalidades epileptiformes definitivas em registros EEG interictais e, às vezes, ictais, podem levar ao erro de diagnóstico de distonia noturna ou parasomnia, como terror noturno ou sonambulismo. Os fármacos antiepilépticos podem ser eficazes, e a ausência de resposta à medicação não é incomum.

5. Parasomnias

As parasomnias (ver também Capítulo 2) são eventos comportamentais ou psicológicos anormais que ocorrem em associação com diversos estágios do sono ou durante a transição entre o adormecer e o acordar. As parasomnias da infância são divididas entre aquelas que ocorrem em NREM e REM. As parasomnias NREM consistem em despertares parciais, desorientação e distúrbios motores, incluindo sonambulismo e terrores/pavores noturnos, entre outros.

A. Sonambulismo

O sonambulismo, ou somnilóquio (falar durante o sono), situa-se no grupo de distúrbios do sono conhecidos como distúrbios do despertar, que ocorrem em sono NREM. O início é abrupto, geralmente no início da noite. Caracteriza-se por atividade coordenada (p. ex., caminhar e, algumas vezes, mover objetos sem propósito) em um estado de obnubilação. O episódio é relativamente curto e cessa de modo espontâneo. Pela manhã, ao despertar, o indivíduo não se lembra muito bem do evento. O sonambulismo pode estar relacionado a atividades mentais ocorrendo nos estágios 3 e 4 do sono NREM. Sua incidência foi estimada como sendo de somente 2-3%, mas até 15% dos casos são relatados em crianças com idades entre 6-16 anos. Meninos são mais frequentemente afetados do que meninas e podem apresentar episódios recorrentes. Características psicopatológicas raramente são demonstradas, mas foi notada uma forte associação (30%) com a enxaqueca da infância e o sonambulismo. Em crianças predispostas, os episódios de sonambulismo podem ser provocados por fatores de estresse, incluindo doenças febris. O sonambulismo não requer tratamento, sendo desnecessário procurar por atendimento psiquiátrico.

B. Terror noturno

O terror noturno (pavor noturno) é um distúrbio do despertar do sono NREM. A maioria dos casos ocorre em crianças com idades de 3-8 anos, e o distúrbio raramente ocorre após a adolescência. Caracteriza-se por despertar súbito (porém, somente parcial), com a criança gravemente assustada e sem conseguir ficar completamente acordada ou confortada. Sintomas autonômicos concomitantes incluem respiração acelerada, taquicardia e transpiração. A criança não se lembra de nenhum pesadelo. Mecanismos psicopatológicos não são claros, mas o adormecer após assistir a cenas de violência na televisão ou após ouvir histórias assustadoras pode desempenhar um papel em sua gênese. A eliminação dessas causas e a consideração de realizar um estudo do sono (polissonografia) para excluir uma apneia obstrutiva e convulsões parciais complexas podem fazer sentido.

6. Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas (*Restless leg syndrome*) (ver também Capítulo 2) se refere a movimentos de pernas contínuos e desagradáveis que ocorrem em repouso e causam parestesias desconfortáveis (sintomas sensoriais), as quais, com frequência, interferem em um sono repousante. Ocasionalmente, tem sido observada uma anemia (ferritina baixa) em adultos com esse distúrbio; nesses casos, houve melhora com a administração de sulfato ferroso. Evitar cafeína, nicotina, álcool e algumas medicações (antidepressivos, neurolépticos) é uma medida que ajudou em séries de pacientes adultos. Não existem estudos de medicação pediátrica; embora sem comprovação científica, clonazepam e possivelmente clonidina e gabapentina são opções seguras. Agonistas da DOPA, ropinirol e pramipexol são usados em adultos, mas não foram testados em crianças.

Blum NJ, Mason TB: Restless legs syndrome: What is a pediatrician to do? Pediatrics 2007;120:253 [PMID: 17671070].

Caraballo RH et al.: The spectrum of benign myoclonus of early infancy: Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. Epilepsia 2009;50:1176–1183 [PMID: 19175386].

Kass LJ: Sleep problems. Pediatr Rev 2006;27:455 [PMID: 17142467].

Kinney HC et al.: The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. Annu Rev Pathol 2009;4:517–550 [PMID: 19400695].

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 2009;361:795–805 [PMID: 19692691].

Kotagal S: Parasomnias of childhood. Curr Opin Pediatr 2008;20: 659–665 [PMID: 19005335].

Kotagal S, Pianosi P: Sleep disorders in children and adolescents. BMJ 2006;332:828 [PMID: 16601043].

Kothare SV, Kaleyias J: Narcolepsy and other hypersomnias in children. Curr Opin Pediatr 2008;20:666–675 [PMID: 19023917].

Nevsimalova S: Narcolepsy in childhood. Sleep Med Rev 2009;13:169–180 [Epub 2009 Jan 18 Review] [PMID: 19153053].

Raju GP et al.: Oxcarbazepine in children with nocturnal frontal-lobe epilepsy. Pediatr Neurol 2007;37:345–349 [PMID: 17950420].

Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: Experience from the study of 38 infants. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:14–18.[PMID: 17574462].

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL

Malformações do sistema nervoso ocorrem em 1-3% dos recém-nascidos vivos e estão presentes em 40% dos lactentes que vêm a óbito. Anomalias do desenvolvimento do SNC podem resultar de diversas causas, incluindo causas infecciosas, tóxicas, metabólicas e distúrbios vasculares que afetam o feto. O tipo específico de malformação que resulta desses distúrbios, no entanto, pode depender mais do período gestacional durante o qual o distúrbio ocorre do que da causa específica. O período de indução, dos dias 0-28 da gestação, é o período no qual a placa neural se instala e o tubo neural se forma e se fecha. Distúrbios durante esta fase podem resultar em uma maior ausência de estruturas neurais, como anencefalia, ou em um defeito de fechamento do tubo neural, como espinha bífida, mielomeningocele ou encefalocele. Proliferação celular e migração caracterizam o desenvolvimento neural que ocorre após 28 dias de gestação. Lisencefalia, paquigiria, agiria e agenesia do corpo caloso podem ser o resultado de distúrbios durante a formação (genéticos, tóxicos, infecciosos ou metabólicos), que podem ocorrer durante o período de proliferação e migração celular.

1. Anormalidades do fechamento do tubo neural

Defeitos do fechamento do tubo neural são as malformações congênitas mais comuns que afetam o sistema nervoso e ocorrem em 1:1.000 nascidos vivos. A espinha bífida com mielomeningocele associada ou meningocele é comumente encontrada na região lombar. Dependendo da extensão e da gravidade do envolvimento da medula espinal e dos nervos periféricos, podem ocorrer fraqueza das extremidades inferiores, disfunção intestinal e vesical e deslocamento do quadril. O parto cesáreo seguido de fechamento cirúrgico precoce das meningoceles e mielomeningoceles geralmente está indicado. É necessário um tratamento adicional para o controle de anormalidades crônicas do trato urinário, de anormalidades ortopédicas, como cifose e escoliose, e paresia das extremidades inferiores. Hidrocefalia associada à mielomeningocele geralmente requer uma derivação ventriculoperitoneal.

A. Malformações de Arnold-Chiari

A malformação de Arnold-Chiari tipo I consiste no alongamento e no deslocamento da terminação caudal do tronco cerebral para dentro do canal espinal com protrusão das tonsilas cerebelares através do forame magno. Associadas a essa malformação do rombencéfalo, podem ocorrer frequentemente anormalidades pequenas a moderadas da base do crânio, incluindo a impressão basilar (platibasia) e um forame magno pequeno. A malformação de Arnold-Chiari tipo I permanece assintomática por anos, mas, em crianças mais velhas e adultos jovens, pode levar a ataxia progressiva, paresia dos nervos cranianos inferiores e vertigem progressiva; raramente pode se apresentar com apneia ou distúrbios respiratórios. Uma laminectomia cervical posterior pode ser necessária para aliviar a compressão da medula cervical. Uma derivação ventriculoperitoneal é necessária para a hidrocefalia.

A malformação de Arnold-Chiari tipo II consiste em malformações encontradas no Arnold-Chiari tipo I e em uma mielomeningocele lombar associada. A hidrocefalia se desenvolve em aproximadamente 90% das crianças com malformação de Arnold-Chiari tipo II. Esses pacientes também podem apresentar estenose do aqueduto, hidromielia ou siringomielia e displasias corticais. As manifestações clínicas da malformação de Arnold-Chiari tipo II são mais comumente causadas por hidrocefalia e mielomeningocele associadas. Além disso, pode estar presente uma disfunção dos nervos cranianos de localização mais baixa. Até 25% dos pacientes podem apresentar epilepsia, provavelmente secundária às displasias corticais. Lesões mais altas da medula torácica ou lombar estão associadas a retardo mental leve em metade dos pacientes, ao passo que mais de 85% dos pacientes com lesões de nível inferior apresentam quocientes de inteligência (QI) normais. Muitos pacientes desenvolvem uma sensibilidade ou alergia ao látex. A malformação de Arnold-Chiari tipo III se caracteriza por encefalocele occipital — um defeito de fechamento da terminação rostral do tubo neural. A hidrocefalia é extremamente comum nessa malformação.

B. Diagnóstico e prevenção

Em geral, o diagnóstico de defeitos do tubo neural é óbvio no momento do nascimento. Achados ultrassonográficos pré-natais e a presença de níveis aumentados de α-fetoproteína no líquido amniótico levam a uma suspeita diagnóstica. Todas as mulheres em idade fértil devem fazer uso profilático de folato, que pode prevenir este defeito e reduzir o risco de recorrência em 70%.

2. Distúrbios do desenvolvimento cortical

Malformações do desenvolvimento cortical são cada vez mais reconhecidas com o desenvolvimento de técnicas de RM e com o aumento de síndromes genéticas recentemente identificadas. Essas malformações são subdivididas em distúrbios, com base em sua

etiologia: migração neuronial, organização cortical, proliferação anormal ou apoptose e não classificados. Nesta seção, fornecemos alguns exemplos comuns destes subtipos. Lisencefalia é o distúrbio mais comum de migração neuronial. Polimicrogiria e esquizencefalia são exemplos de anormalidades organizacionais. Agenesia do corpo caloso, descrita a seguir, é um exemplo de apoptose anormal. Finalmente, algumas anormalidades, como a síndrome de Dandy-Walker, permanecem não classificadas.

A. Lisencefalia

A lisencefalia é uma malformação cerebral grave caracterizada por uma superfície cortical extremamente lisa, com sulcos e giros pouco desenvolvidos. Tal superfície lisa é característica do cérebro fetal no final do primeiro trimestre. Além disso, cérebros lisencefálicos apresentam uma construção citoarquitetônica primitiva, com um manto cerebral em quatro camadas, em vez de um manto maduro de seis camadas. Paquigiria (giros grossos) e agiria (ausência de giros) podem apresentar uma variação com um gradiente anterior para posterior, o que pode ser sugestivo de um defeito genético subjacente. Pacientes com lisencefalia geralmente apresentam grave retardo do desenvolvimento nervoso, microcefalia e convulsões (incluindo espasmos infantis). No entanto, existe uma heterogeneidade fenotípica significativa, que pode depender da mutação específica. Esses distúrbios são autossômicos recessivos, exceto para os distúrbios ligados ao X. Mutações *LIS1* do cromossomo 17 estão associadas a características dismórficas (síndrome de Miller-Dieker). Outra mutação autossômica recessiva envolvendo o gene *RELN* resulta em uma lisencefalia com grave hipoplasia hipocampal e cerebelar. Síndromes ligadas ao X envolvendo mutações em *DCX* (*doublé cortin* ou duplacortina) e *ARX* (associada à genitália ambígua) afetam homens com lisencefalia e mulheres com heterotopias em faixa ou agenesia do corpo caloso. Lisencefalia associada à hidrocefalia, malformações cerebelares e distrofia muscular podem ocorrer na síndrome de Walker-Warburg (mutação *POMT1*), na distrofia muscular de Fukuyama (mutação *fukutin*) e na doença músculo-olho-cérebro (mutação *POMGnT1*). É particularmente importante identificar essas síndromes não somente porque existem exames clínicos à disposição, mas também em razão de suas implicações genéticas. A lisencefalia também pode ser um componente da síndrome de Zellweger, uma anormalidade peroxissômica metabólica associada à presença de concentrações elevadas de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma. Não existe tratamento específico para a lisencefalia, e as convulsões frequentemente são difíceis de controlar com os medicamentos padrão.

Exames de RM ajudaram a definir diversos defeitos presumidos de migração semelhantes à lisencefalia, mas anatomicamente mais restritos. Um exemplo é a displasia cortical perissilviana bilateral. Pacientes com esse distúrbio apresentam paralisia pseudobulbar, deficits cognitivos variáveis, diplegia facial com disartria e sialorreia, retardo de desenvolvimento e epilepsia. As convulsões frequentemente são difíceis de controlar com medicações antiepilépticas; alguns pacientes se beneficiaram com uma calosotomia (transecção do corpo caloso). A causa dessa síndrome permanece desconhecida, apesar de ter sido postulada uma lesão cerebral isquêmica intrauterina. O tratamento visa melhorar a fala e as funções oromotoras e controlar as convulsões.

B. Agenesia do corpo caloso

A agenesia do corpo caloso, anteriormente tida como uma malformação cerebral rara, está sendo diagnosticada com maior frequência por meio de modernas técnicas de neuroimagem; ela ocorre em 1:4.000 nascimentos. A causa dessa malformação é desconhecida. Ocasionalmente, ela parece ser herdada com um padrão autossômico dominante ou recessivo. Ela tem sido associada a padrões ligados ao X (ARX, como mencionado). A agenesia do corpo caloso pode ser encontrada em alguns pacientes com deficiência de piruvato desidrogenase e em outras hiperglicemias não cetóticas. A maior parte dos casos é esporádica. O mal desenvolvimento do corpo caloso pode ser parcial ou completo. Nenhuma síndrome específica é típica de agenesia do corpo caloso, apesar de muitos pacientes apresentarem convulsões, retardo do desenvolvimento, microcefalia ou retardo mental. Anormalidades neurológicas podem estar relacionadas a anormalidades microscópicas da citoarquitetura do cérebro, que ocorrem em associação com agenesia do corpo caloso. A malformação pode ser encontrada incidentalmente em estudos de neuroimagem em pacientes normais sob outros aspectos e foi descrita como achado incidental na necropsia de indivíduos neurologicamente normais. Uma forma especial de agenesia do corpo caloso ocorre na síndrome de Aicardi. Nesse distúrbio ligado ao X, a agenesia do corpo caloso está associada a outras anormalidades císticas intracerebrais, espasmos infantis precoces, retardo mental, coriorretinopatia lacunar e anormalidades do corpo vertebral.

C. Síndrome de Dandy-Walker

Apesar de ter sido descrita há aproximadamente cem anos, a exata definição da síndrome de Dandy-Walker continua sendo debatida. Classicamente, é caracterizada por aplasia do *vermis*, aumento de tamanho do quarto ventrículo, deslocamento rostral do tentório e ausência ou atresia dos forames de Luschka e Magendie. Apesar de a hidrocefalia normalmente não estar presente de modo congênito, ela se desenvolve nos primeiros meses de vida. Noventa por cento dos pacientes que desenvolvem hidrocefalia o fazem por volta de 1 ano de vida. Ao exame físico, existe, frequentemente, uma protuberância arredondada ou um aumento de tamanho do occipício cranial. Na ausência de hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana, poucos achados clínicos podem estar presentes, sugerindo disfunção neurológica. Uma síndrome atáxica ocorre em menos de 20% dos pacientes, e seu aparecimento geralmente é tardio. Muitos deficits neurológicos a longo prazo resultam diretamente da hidrocefalia. O diagnóstico da síndrome de Dandy-Walker é confirmado por TC ou RM do crânio. O tratamento é dirigido para o controle da hidrocefalia.

3. Cranioestenose

Cranioestenose ou fechamento prematuro das suturas cranianas geralmente é esporádica e idiopática. Porém, alguns pacientes apresentam distúrbios hereditários como a síndrome de Apert e a doença de Crouzon, que estão associadas a anormalidades dos dedos, das extremidades e do coração. Ocasionalmente, a cranioestenose pode estar associada a um distúrbio metabólico

de base, como hipotireoidismo e hipofosfatemia. A forma mais comum de cranioestenose envolve a sutura sagital e resulta em escafocefalia, um alongamento da cabeça na direção anterior para a posterior. O fechamento prematuro das suturas coronárias causa braquicefalia, um aumento do crescimento craniano da esquerda para a direita. A não ser que muitas ou todas as suturas cranianas fechem prematuramente, não haverá comprometimento do volume intracraniano, e o crescimento cerebral não será afetado. O tratamento da cranioestenose está dirigido para preservar o formato normal do crânio e consiste na excisão da sutura fechada, com aplicação de material nas bordas da craniotomia para evitar reossificação das bordas ósseas. O melhor efeito estético do crânio é atingido quando a cirurgia é realizada nos primeiros 6 meses de vida.

4. Hidrocefalia

A hidrocefalia se caracteriza por um aumento do volume do LCS em associação com dilatação ventricular progressiva. Na hidrocefalia comunicante, o LCS circula através do sistema ventricular e para dentro do espaço subaracnoide, sem obstrução. Na hidrocefalia não comunicante, uma obstrução bloqueia o fluxo do LCS dentro do sistema ventricular ou bloqueia a saída do LCS do sistema ventricular para dentro do espaço subaracnoide. Diversos distúrbios, como hemorragia, infecção, tumores e malformações congênitas, podem desempenhar um papel causal no desenvolvimento da hidrocefalia. A presença de polegares radializados e estenose do aqueduto é sugestiva de uma hidrocefalia ligada ao X devido à deficiência da molécula L1 de adesão celular neural, que pode ser verificada clinicamente.

As características clínicas da hidrocefalia incluem macrocefalia e uma taxa excessiva de crescimento craniano, irritabilidade, vômitos, perda do apetite, distúrbio do olhar para cima, distúrbio dos movimentos extraoculares, hipertonia dos membros inferiores e hiper-reflexia generalizada. Sem tratamento, pode ocorrer uma atrofia óptica. Em lactentes, o papiledema pode estar ausente, ao passo que crianças mais velhas com fechamento das suturas cranianas podem desenvolver edema do disco óptico. A hidrocefalia pode ser diagnosticada com base na evolução clínica, nos achados do exame físico, na TC e na RM.

O tratamento da hidrocefalia está voltado para fornecer uma alternativa de esvaziamento do LCS do compartimento intracraniano. O método mais comum é a derivação ventriculoperitoneal. Outro tratamento deve ser dirigido, se possível, para a causa que originou a hidrocefalia. Para exames genéticos, ver http://www.genetest.org

Barkovich R et al.: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005;65:1873 [PMID: 16192428].

Doherty D et al.: Pediatric perspective on prenatal counseling for myelomeningocele. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006;76:645 [PMID: 17001678].

Forman M et al.: Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. J Neuropathol Exp Neurol 2005;64:847 [PMID: 16215456].

Kotrikova B et al.: Diagnostic imaging in the management of craniosynostoses. Eur Radiol 2007;17:1968 [PMID: 17151858].

Paul L et al.: Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. Nat Rev Neurosci 2007;8:287 [PMID: 17375041].

Vertinsky A et al.: Macrocephaly, increased intracranial pressure, and hydrocephalus in the infant and young child. Top Magn Reson Imaging 2007;18:31 [PMID: 17607142].

TAMANHO ANORMAL DO CRÂNIO

As placas ósseas do crânio não têm uma capacidade intrínseca para aumentar de tamanho ou crescer. Diferentemente dos ossos longos, elas dependem de forças extrínsecas para estimular a neoformação óssea junto às linhas de sutura. Apesar de a força da gravidade e a tração sobre o osso, exercida pelo músculo e pelo couro cabeludo, provavelmente estimularem algum crescimento ósseo, o estímulo isolado mais importante para o crescimento da cabeça durante a tenra idade e a infância é o crescimento cerebral. Assim, a avaliação precisa do crescimento da cabeça é um dos aspectos mais importantes do exame neurológico de crianças jovens. Uma circunferência craniana de dois desvios padrão acima ou abaixo da média para a idade requer investigação e esclarecimento.

1. Plagiocefalia

Um formato anormal do crânio é a plagiocefalia ("cabeça de formato oblíquo"). O achatamento da cabeça (braquicefalia) é uma queixa frequente e, na verdade, é secundária a dormir na posição supina ("postural"), e não devida a uma cranioestenose da sutura occipital lambdoide.

O reposicionamento da cabeça durante os cochilos (p. ex., com uma toalha enrolada sob um dos ombros) e um período em decúbito abdominal ao acordar são suficientes como tratamento. Raramente é necessário fazer uma radiografia do crânio ou uma consulta para excluir uma cranioestenose. A maioria das plagiocefalias posturais não estenóticas se resolve aos 2 anos de idade.

2. Microcefalia

Uma circunferência craniana inferior a mais do que dois desvios padrão para a idade e o sexo é definida como microcefalia. Mais importante, no entanto, que uma medida isolada da circunferência é a taxa ou padrão do crescimento craniano com o tempo. Medidas da circunferência craniana que diminuem progressivamente para percentis inferiores com o aumento da idade são indicativos de um processo ou condição que perturbou a capacidade de crescimento cerebral. As causas da microcefalia são numerosas. Alguns exemplos encontram-se listados no Quadro 23-18.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Suspeita-se de microcefalia no recém-nascido a termo e em lactentes até os 6 meses de idade cuja circunferência torácica excede

Quadro 23-18 Causas de microcefalia

Causas	Exemplos
Cromossômicas	Trissomias do 13, do 18, do 21
Malformação	Lisencefalia, esquizencefalia
Síndromes	Rubinstein-Taybi, Cornelia de Lange, Angelman
Toxinas	Álcool, anticonvulsivantes (?), fenilcetonúria materna (PKU)
Infecções (intrauterinas)	TORCHS[a]
Radiação	Pelve materna, primeiro e segundo trimestre
Insuficiência placentária	Toxemia, infecção, pequeno para a idade gestacional
Familiar	Autossômica dominante, autossômica recessiva
Hipoxia perinatal, traumatismo	Asfixia de parto, traumatismo
Infecções (perinatais)	Meningite bacteriana (principalmente estreptococo grupo B) Encefalite viral (enterovírus, herpes simples)
Metabólicas	Deficiência de Glut-1, PKU, doença do açúcar de bordo
Doença degenerativa	Tay-Sachs, Krabbe

[a]TORCHS é uma regra mnemônica para toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis.

a circunferência craniana (a não ser que a criança seja muito obesa). Microcefalia pode ser descoberta quando a criança está sendo examinada devido a retardo dos padrões de desenvolvimento ou problemas neurológicos, como convulsões ou espasticidade. Pode existir uma acentuada redução da região frontal (como na microcefalia familiar) com adelgamento do diâmetro biparietal. A fontanela pode fechar antes do esperado e as suturas podem estar proeminentes.

B. Achados laboratoriais

Achados laboratoriais variam com a causa. Dermatoglifos anormais podem estar presentes quando a lesão ocorreu antes da 19ª semana gestacional. No recém-nascido, é possível avaliar os títulos de anticorpos IgM para toxoplasmose, rubéola, CMV, herpes simples e sífilis. Títulos elevados de IgM específica são indicativos de infecção congênita. A cultura de urina para CMV estará positiva ao nascer se o vírus for a causa da microcefalia.

Anormalidades oculares, cardíacas e ósseas também podem indicar uma infecção congênita. Ocasionalmente, as determinações de aminoácidos e ácidos orgânicos no soro e na urina da criança são diagnósticos. A mãe pode necessitar de uma triagem para fenilcetonúria. Um cariótipo deve ser considerado.

C. Exames de imagem

TC e RM podem ajudar no diagnóstico e no prognóstico. Esses estudos podem evidenciar calcificações, malformações ou padrões atróficos que sugerem infecções congênitas específicas ou síndromes genéticas. Radiografias simples de crânio têm um valor limitado. Aconselhamento genético deve ser oferecido à família de qualquer lactente com microcefalia significativa.

Diagnóstico diferencial

A cranioestenose congênita envolvendo múltiplas suturas é facilmente diferenciada por inspeção da cabeça, história, identificação de síndromes, padrões hereditários e, algumas vezes, sinais e sintomas de aumento de pressão intracraniana. Formas comuns de cranioestenose envolvendo as suturas sagital, coronária e lambdoide estão associadas a formas cranianas anormais, mas não causam microcefalia. O reconhecimento de causas tratáveis de crescimento cerebral insuficiente, como hipopituitarismo ou hipotireoidismo e grave subnutrição proteico-calórica, é crítico para que o tratamento possa ser instituído o mais cedo possível.

Tratamento e prognóstico

Exceto para os distúrbios tratáveis já mencionados, o tratamento geralmente é de suporte e dirigido para os múltiplos deficits neurológicos e sensoriais, distúrbios endócrinos (p. ex., diabetes insípido) e convulsões. Muitas, mas não todas, crianças com microcefalia apresentam retardo do desenvolvimento. Exceções notáveis são encontradas em casos de hipopituitarismo (raro) ou microcefalia familiar autossômica dominante.

Bishop FS et al.: Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. J Neurosurg 2007; 106(Suppl):222 [PMID: 17465389].

Chiu S et al.: Early acceleration of head circumference in children with fragile X syndrome and autism. J Dev Behav Pediatr 2007;28:31 [PMID: 17353729].

Glass RB et al.: The infant skull: A vault of information. Radiographics 2004;507:22 [PMID: 15026597].

Gnamey DK et al.: Primary autosomal recessive microcephaly: A novel clinical phenotype. Genet Couns 2005;16:107 [PMID: 15844788].

Hutchison BL et al.: Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: A prospective cohort study. Pediatrics 2004;114:970 [PMID: 15466093].

Losee JE et al.: Nonsynostotic occipital plagiocephaly: Factors impacting onset, treatment, and outcomes. Plast Reconstr Surg 2007;119:1866 [PMID: 17440367].

Purugganan OH: Abnormalities in head size. Pediatr Rev 2006; 27:473 [PMID: 17142470].

Sztriha L et al.: Microcephaly associated with abnormal gyral pattern. Neuropediatrics 2004;35:346 [PMID: 15627942].

Wang D et al.: Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol 2005;57:111 [PMID: 15622525].

Quadro 23-19 Causas de macrocefalia

Causas	Exemplos
Pseudomacrocefalia, pseudo-hidrocefalia, percentis de crescimento de recuperação	Lactente prematuro em crescimento; recuperação de má nutrição, doença cardíaca congênita, correção pós-cirúrgica
Aumento da pressão intracraniana	
Com dilatação ventricular	Hidrocefalia progressiva, derrame subdural
Com outra massa expansiva	Cisto aracnoide, cisto porencefálico, tumor cerebral
Macrocefalia familiar benigna (hidrocefalia idiopática externa)	Hidrocefalia externa, aumento benigno dos espaço subaracnoides (sinônimos)
Megalocefalia (cérebro grande)	
Com distúrbios neurocutâneos	Neurofibromatose, esclerose tuberosa, etc.
Com gigantismo	Síndrome de Soto
Com nanismo	Acondroplasia
Metabólica	Mucopolissacaridose
Lisossômica	Leucodistrofia metacromática (tardiamente)
Outra leucodistrofia	Degeneração esponjosa de Carnavan
Espessamento do osso do crânio	Displasia fibrosa (osso), anemia hemolítica (medula óssea), anemia falciforme, talassemia

3. Macrocefalia

Uma circunferência craniana maior do que dois desvios padrão acima da média para a idade e o sexo indica macrocefalia. Um crescimento craniano rápido sugere um aumento da pressão intracraniana, mais provavelmente causado por hidrocefalia, coleções líquidas extra-axiais ou neoplasias. Macrocefalia com uma taxa de crescimento craniano normal sugere macrocefalia familiar ou megalocefalia verdadeira, como pode ocorrer na neurofibromatose. Outras causas e exemplos de macrocefalia encontram-se listados no Quadro 23-19.

Achados clínicos

Os achados clínicos e laboratoriais variam de acordo com o processo subjacente. Em lactentes, a transiluminação do crânio com um feixe de luz intensa e um quarto completamente escuro pode mostrar derrames subdurais, hidrocefalia, hidranencefalia e defeitos císticos. Uma condição tratável por meio de cirurgia ou medicamento deve ser excluída. Assim, a primeira decisão é se e quando deve ser feito um estudo por imagem.

A. Estudo de imagem postergado

1. Crescimento de recuperação ou tipo *catch-up* — Um crescimento de recuperação ou tipo *catch-up* pode ser evidente, como no lactente prematuro neurologicamente intacto, cujo crescimento rápido da cabeça é mais acentuado nas primeiras semanas de vida, ou no lactente na fase inicial de recuperação de um nanismo por privação. Uma vez alcançado o tamanho normal, o crescimento craniano fica mais lento e, então, assume o padrão de crescimento normal. Se a fontanela estiver aberta, a ultrassonografia craniana pode avaliar o tamanho dos ventrículos e diagnosticar ou excluir uma hidrocefalia.

2. Macrocefalia familiar — Esta condição pode existir quando outro membro da família apresentar uma cabeça muito grande sem sinais ou sintomas que indiquem distúrbios, como displasias neurocutâneas (especialmente neurofibromatose) ou gigantismo cerebral (síndrome de Sotos), ou quando não existirem anormalidades mentais ou neurológicas significativas na criança.

B. Estudo de imagem

Exames de TC ou RM (ou ultrassonografia, caso a fontanela anterior esteja aberta) são usados para definir qualquer causa estrutural de macrocefalia ou para identificar um distúrbio operável. Mesmo quando a condição é intratável (ou que não requeira tratamento), a informação obtida permite diagnóstico e prognóstico mais precisos, orienta a abordagem e aconselhamento genético, e serve de base para comparação de futuro crescimento anormal do crânio ou alterações neurológicas que requeiram a repetição do exame. Um estudo por imagem é necessário na presença de sinais ou sintomas de aumento da pressão intracraniana (ver Quadro 23-15).

Dementieva YA et al.: Accelerated head growth in early development of individuals with autism. Pediatr Neurol 2005;32:102 [PMID: 15664769].

Riel-Romero RM et al.: Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in two siblings owing to two novel mutations: Case reports and review of the literature. J Child Neurol 2005; 20:230 [PMID: 1583614].

DISPLASIAS NEUROCUTÂNEAS

Displasias neurocutâneas são doenças do neuroectoderma e, algumas vezes, envolvem o endoderma e a mesoderma. Marcas de nascença — e excrecências cutâneas que aparecem mais tarde — frequentemente sugerem uma avaliação buscando por uma patologia afetando o cérebro, a medula espinal e os olhos. Hamartomas (tecido histologicamente normal crescendo de modo extremamente rápido ou em locais aberrantes) são comuns. As displasias mais comuns têm uma hereditariedade dominante. Tumores benignos e até mesmo malignos podem se desenvolver.

Johnson KJ et al.: Childhood cancer and birthmarks in the Collaborative Perinatal Project. Pediatrics 2007;119:e1088 [PMID: 17473081].

Kandt RS: Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: The two most common neurocutaneous diseases. Neurol Clin 2003;21:983 [PMID: 14743661].

Korf BR: The phakomatoses. Clin Dermatol 2005;23:78 [PMID: 15708292].

1. Neurofibromatose tipo 1 (doença de von Recklinghausen) e neurofibromatose tipo 2

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Mais de seis manchas café com leite com 5 mm de diâmetro máximo em indivíduos pré-púberes e com mais de 15 mm de diâmetro em indivíduos pós-púberes.
- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme.
- Sardas na região axilar ou inguinal.
- Glioma óptico.
- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris).
- Lesões ósseas características, como displasia do esfenoide ou afinamento de ossos longos com ou sem pseudoartroses.
- Familiar de primeiro grau (pais, irmãos, descendentes) com neurofibromatose tipo 1 com os critérios anteriores.

Considerações gerais

A neurofibromatose é um distúrbio de múltiplos sistemas com uma prevalência de 1:3.000. Cinquenta por cento dos casos são decorrentes de novas mutações no gene *NF1*. Quarenta por cento dos pacientes desenvolverão complicações médicas do distúrbio no decorrer de suas vidas. A presença de dois ou mais critérios positivos é diagnóstica; outros podem aparecer no decorrer do tempo. Crianças com seis ou mais manchas café-com-leite e sem outros critérios positivos devem ser seguidas; 95% desenvolverão neurofibromatose tipo 1.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas mais comuns de apresentação são problemas cognitivos ou psicomotores; 40% dos pacientes apresentam dificuldades de aprendizado, e retardo mental ocorre em 8%. A história é importante para a identificação de manifestações genéticas dominantes nos pais. Os pais devem ser examinados detalhadamente. A história deve focalizar a presença de abaulamentos ou massas levando a desfiguramento, a problemas funcionais ou a dores. Manchas café com leite são observadas na maioria das crianças afetadas por volta de 1 ano de idade. A lesão cutânea típica é ovoide, com 10-30 cm, e tem bordas lisas. Neurofibromas ou lipomas discretos são mais comuns, bem demarcados e podem ocorrer em qualquer idade. Neurofibromas plexiformes são mais difusos e podem invadir o tecido normal. São congênitos e frequentemente detectados durante períodos de crescimento rápido. Se a face ou um membro estiver envolvido, pode haver hipertrofia ou crescimento exagerado associado.

O médico deve perguntar sobre problemas visuais. Estrabismo ou ambliopia tornam imperiosa a busca por um glioma óptico, um tumor comum na neurofibromatose. Qualquer deficit neurológico progressivo requer exames para excluir um tumor da medula espinal ou do SNC. Tumores do VIII nervo craniano (schwannomas) praticamente nunca ocorrem na neurofibromatose tipo 1, mas ocorrem sempre na neurofibromatose tipo 2, uma doença autossômica dominante rara. Manchas café com leite são menos comuns na neurofibromatose tipo 2.

O médico deve checar a pressão sanguínea e examinar a coluna, procurando por escoliose, e os membros para pseudoartroses. A medida do crânio frequentemente mostra macrocefalia. Audição e visão devem ser examinadas. O exame ocular inclui a verificação de proptose e nódulos de Lisch na íris. O disco óptico deve ser examinado para verificar a presença de atrofia ou papiledema. Baixa estatura e puberdade precoce são achados ocasionais. Um exame visando manifestações neurológicas de tumores é importante (p. ex., reflexos assimétricos ou espasticidade).

B. Achados laboratoriais

Exames laboratoriais provavelmente não têm valor para pacientes assintomáticos. Pacientes selecionados requerem RM com cortes especiais através dos nervos ópticos para excluir um glioma óptico. Um achado comum na RM é uma lesão hiperintensa, sem características de lesão de massa, observada em imagens ponderadas em T_2. Esses "objetos claros não identificados" ("OCNI") frequentemente desaparecem com o tempo. Hipertensão requer avaliação das artérias renais para displasia e estenose. Exames cognitivos e testes de rendimento escolar podem estar indicados. Escoliose ou anormalidades dos membros devem ser avaliadas por meio de exames radiológicos apropriados, como RM da medula espinal e suas raízes.

Diagnóstico diferencial

Pacientes com a síndrome de McCune-Albright frequentemente apresentam manchas café com leite maiores associadas a puberdade precoce, displasia poliostótica fibrosa e endocrinopatias hiperfuncionantes. Em crianças normais, são observadas uma ou duas manchas café com leite. Uma grande mancha café com leite solitária geralmente é inocente, não indicando uma neurofibromatose tipo 1.

Complicações

Convulsões (62%), surdez, baixa estatura, puberdade precoce e hipertensão ocorrem em menos de 25% dos pacientes com neurofibromatose. Glioma óptico ocorre em cerca de 15%. Apesar de o tumor poder estar aparente em uma idade precoce, raramente causa problemas funcionais e em geral não é progressivo. Os pacientes têm um risco um pouco mais elevado (5% de risco) para diversos processos malignos. Outros tumores podem ser benignos, mas podem causar morbidade e mortalidade significativas devido ao seu tamanho e localização em um espaço vital ou restrito, por exemplo, os neurofibromas plexiformes.

Tratamento

O aconselhamento genético é importante. Se um dos pais é portador de neurofibromatose tipo 1, o risco para os irmãos é de 50%. A doença pode ser progressiva e, ocasionalmente, podem ser observadas complicações graves. É necessário fazer uma

triagem genética dos membros da família. Consultas anuais ou semestrais são importantes para a detecção precoce de problemas escolares, anormalidades ósseas ou neurológicas. Os parâmetros a seguir devem ser registrados a cada visita anual:

1. Desenvolvimento da criança e progresso escolar.
2. Sintomas visuais, acuidade visual e fundoscopia até os 7 anos de idade (para detectar glioma de via óptica, glaucoma).
3. Circunferência craniana (um aumento rápido pode indicar tumor ou hidrocefalia).
4. Altura (para detectar desenvolvimento puberal anormal).
5. Peso (para detectar desenvolvimento puberal anormal).
6. Desenvolvimento puberal (para detectar puberdade retardada ou precoce decorrente de lesão hipofisária ou hipotalâmica).
7. Pressão sanguínea (para detectar estenose de artéria renal ou feocromocitoma).
8. Exame cardiovascular (para doença cardíaca congênita, especialmente estenose pulmonar).
9. Avaliação da coluna (para escoliose ou neurofibromas plexiformes subjacentes).
10. Avaliação da pele (para neurofibromas cutâneos, subcutâneos e plexiformes).
11. Exame de outros sistemas, dependendo de sintomas específicos.

Clínicas multidisciplinares em centros médicos dos EUA são recursos excelentes. O diagnóstico pré-natal provavelmente se avizinha, porém a variabilidade das manifestações (triviais a graves) fará do aborto uma opção improvável.* Estudos cromossômicos estão sendo realizados (cromossomo 17q11.2). Informação para a população leiga e para médicos está disponível pela National Neurofibromatosis Foundation (http://www.nf.org).

Acosta MT et al.: Neurofibromatosis type 1: New insights in to neurocognitive issues. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6:136 [PMID: 16522267].

Al-Otibi M, Rutka JT: Neurosurgical implications of neurofibro-matosis type 1 in children. Neurosurg Focus 2006;20:E2 [PMID: 16459992].

Arun D, Gutmann DH: Recent advances in neurofibromatosis type 1. Curr Opin Neurol 2005;17:101 [PMID: 15021234].

Asthagiri AR et al.: Neurofibromatosis type 2. Lancet 2009; 373:1974 [Epub May 22].

Ferner RE et al.: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007;44:81 [PMID: 17105749].

Gonzalez G et al.: Bilateral segmental neurofibromatosis: A case report and review. Pediatr Neurol 2007;36:51.

Han M, Criado E: Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. J Vasc Surg 2005;41:539 [PMID: 15838492].

Listrnick R et al.: Optic pathway gliomas in neruofibromatosis-1: Controversies and recommendations. Ann Neurol 2007;61:189 [PMID: 17387725].

Rosser TL et al.: Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. Neurology 2005;64:553 [PMID: 15699396].

Ruggieri M et al.: Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: A study of 24 patients. Neuropediatrics 2005;36:21 [PMID: 15776319].

* N. de R.T. No Brasil, do ponto de vista legal, o aborto não é uma opção.

2. Esclerose tuberosa (doença de Bourneville)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Angiofibromas faciais ou fibromas subungueais.
- Frequentemente, máculas hipomelanóticas, fibromas gengivais.
- Hamartomas retinianos.
- Tuberosidades corticais ou nódulos gliais subependimários, frequentemente calcificados.
- Angiomiolipomas renais.

Considerações gerais

Esclerose tuberosa é uma doença de hereditariedade dominante. A maioria dos pacientes apresenta deleções no cromossomo 9 (gene *TSC1)* ou 16 (gene *TSC2*). Os produtos do gene, hamartina e tuberina, têm efeitos supressivos tumorais. Uma tríade de convulsões, retardo mental e adenoma sebáceo ocorre em somente 33% dos pacientes. Anteriormente se acreditava que a doença tinha uma alta taxa de mutação. Técnicas mais sofisticadas como a RM demonstraram que pais anteriormente considerados não portadores do gene são, na verdade, portadores assintomáticos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Características dermatológicas — Achados cutâneos levam a maior parte dos pacientes a procurar cuidados médicos. Noventa e seis por cento dos pacientes apresentam uma ou mais máculas hipomelanóticas, angiofibromas faciais, fibromas ungueais ou placas de chagrin. Adenoma sebáceo, o hamartoma cutâneo facial, pode aparecer inicialmente na infância precoce, com frequência no pescoço, no queixo e em locais secos da pele onde a acne geralmente não ocorre. Elas com frequência têm uma tonalidade avermelhada. As máculas hipomelanóticas são mais facilmente observadas em indivíduos bronzeados ou de pele escura do que em indivíduos com a pela mais clara. As máculas frequentemente são ovais ou com formato em "folha de freixo" e seguem os dermátomos. Uma lâmpada de Wood (luz ultravioleta) apresenta as máculas mais claramente, uma grande ajuda em pacientes com pele clara. No couro cabeludo, o equivalente é a poliose (mecha de cabelo branco). Na infância, a presença dessas máculas acompanhada de convulsões é praticamente diagnóstica da doença. Fibromas subungueais ou periungueais são mais comuns no hálux. Placas de chagrin, semelhantes a couro ou casca de laranja, apoiam o diagnóstico. Ocasionalmente são observadas manchas café com leite. Placas fibrosas ou elevadas podem lembrar angiofibromas coalescentes.

2. Características neurológicas — Convulsões são o sintoma mais comum de apresentação. Até 20% dos pacientes com espasmos infantis (uma síndrome epiléptica grave) apresentam

esclerose tuberosa. Por isso, qualquer paciente que apresenta espasmos infantis (assim como seus pais) deve ser avaliado para este distúrbio. Um estudo de imagem do SNC, como a TC, pode evidenciar nódulos subependimários calcificados; a RM pode mostrar lesões desmielinizantes da substância branca ou tubérculos corticais. Praticamente qualquer tipo de convulsão sintomática (p. ex., ausência atípica, parcial complexa e convulsões tônico-clônicas generalizadas) pode ocorrer.

3. Retardo mental — Retardo mental ocorre em até 50% dos pacientes encaminhados de centros de cuidados terciários; a incidência provavelmente é mais baixa em pacientes selecionados aleatoriamente. Pacientes com convulsões têm maior probabilidade de apresentar retardo mental ou dificuldades de aprendizado.

4. Lesões renais — Cistos renais ou angiolipomas podem ser assintomáticos. Hematúria ou obstrução ao fluxo urinário ocorrem eventualmente; a última requer cirurgia. Ultrassonografia dos rins deve ser feita em qualquer paciente com suspeita de esclerose tuberosa para auxiliar no diagnóstico, caso sejam encontradas lesões, e para excluir doença renal obstrutiva.

5. Envolvimento cardiopulmonar — Doença pulmonar cística pode ocorrer raramente. Rabdomiomas do coração podem ser assintomáticos, mas podem levar a obstrução do fluxo, dificuldades de condução e óbito. Radiografias torácicas e ecocardiogramas podem detectar estas manifestações raras. Rabdomioma cardíaco pode ser detectado em um exame de ultrassom pré-natal; rabdomiomas regridem com a idade, por isso, as apresentações sintomáticas são típicas no período perinatal ou na tenra idade, quando os rabdomiomas são maiores.

6. Envolvimento ocular — Hamartomas de retina frequentemente estão situados próximos ao disco óptico.

7. Envolvimento esquelético — Achados que algumas vezes auxiliam no diagnóstico são rarefações císticas nos ossos dos dedos da mão ou do pé.

B. Exames diagnósticos

Radiografias planas podem detectar áreas de espessamento intracranianas, da coluna e pelve, assim como lesões císticas nas mãos e nos pés. Radiografias torácicas podem mostrar um padrão pulmonar em favo de mel. RM e TC são mais úteis; a última pode mostrar calcificações nodulares subependimárias, praticamente patognomônicas e, algumas vezes, giros alargados ou tubérculos e tumores cerebrais. Material de contraste pode evidenciar tumores frequentemente localizados próximo ao forame interventricular. Lesões hipomielinizadas podem ser observadas com RM. EEG é útil para delinear a presença de descargas convulsivas.

Tratamento

O tratamento é indicado pela doença de base (p. ex., convulsões e tumores do cérebro, do rim e do coração). Lesões cutâneas na face podem requerer dermoabrasão ou tratamento com *laser*. O aconselhamento genético enfatiza a identificação do portador. O risco de aparecimento na prole quando um dos pais é portador é de 50%. O paciente deve ser observado anualmente para aconselhamento e reexame na infância. A identificação de cromossomos (9, 16; genes *TSC1* e *TSC2*) pode futuramente tornar possível o diagnóstico intrauterino.

O tratamento para epilepsia refratária pode levar à extirpação cirúrgica de locais com tubérculos epileptiformes.

Uma pesquisa recente (até agora, em ratos) sugeriu que os inibidores do "alvo mamífero de rapamicina" (mTOR) podem inibir a epilepsia na esclerose tuberosa, assim como a displasia atrófica/tuberosidades, tumores, adenoma sebáceo e possivelmente melhorar o aprendizado.

Devlin La et al.: Tuberous sclerosis complex: Clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. Dev Med Child Neurol 2006;48:495 [PMID: 16700943].

Leung AK, Robson WL: Tuberous sclerosis complex: A review. J Pediatr Health Care 2007;21:108 [PMID: 17321910].

Ljungberg et al.: Rapamycin suppresses seizures and neural hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia. Dis Model Mech 2009;2:389 [Epub 2009 May 26] [PMID:19470613(PubMed-in process)].

Rosser T et al.: The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: A review. Semin Pediatr Neurol 2006;13:27 [PMID: 16818173].

Sampason JR: Thrapeutic therapy targeting of mTOR in tuberous sclerosis. BiochemSoc Trans 2009;37(Pt 1): 259. [PMID: 19143643].

Thiele EA: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004;19:680 [PMID: 15563014].

Zeng LH, Rensing NR, Wong M: The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epilptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. Neurosci 2009 May 27; 29 (21): 6964–6972 [PMID19474323].

3. Angiomatose encefalofacial (doença de Sturge-Weber)

A doença de Sturge-Weber consiste em um nevo facial cor de vinho do Porto envolvendo a parte superior da face (na primeira divisão do nervo craniano V), um angioma venoso das meninges de regiões occipitoparietais e angioma coroide. A síndrome foi descrita sem a presença de nevo facial (rara, tipo III, sem angioma leptomeníngeo).

Achados clínicos

Na infância precoce, o olho pode apresentar glaucoma ou buftalmia, com uma córnea nublada e aumentada em tamanho. Em estágios iniciais, o nevo facial pode ser a única indicação, sem achados cerebrais, mesmo em exames radiológicos. Atrofia cortical característica, calcificações do córtex e angiomatose meníngea podem aparecer com o tempo, corroborando com o diagnóstico.

O exame físico pode mostrar convulsões focais ou hemiparesia do lado contralateral à lesão cerebral. O nevo facial pode ser maior do que a extensão da primeira divisão do nervo craniano V; ele pode envolver a face inferior, boca, lábios, pescoço e até mesmo o tronco. Pode ocorrer hemiatrofia dos membros contralaterais. Deficiência mental pode resultar de convulsões mal controladas. Pode haver glaucoma de instalação tardia e, raramente, hemorragia do SNC.

Estudos radiológicos podem mostrar calcificação cortical; a tomografia demonstra isso antes da radiografia simples. Uma RM frequentemente mostra o envolvimento subjacente do cérebro.

O EEG com frequência apresenta depressão da voltagem sobre a área envolvida em estágios iniciais; mais tarde, anormalidades epileptiformes podem estar presentes focalmente.

O diagnóstico diferencial inclui a (rara) síndrome PHACES: malformação de fossa **p**osterior, **h**emangioma segmentar (facial), anormalidades **a**rteriais, defeitos **c**ardíacos, anormalidades oculares (em inglês, ***e**ye abnormalities*) e defeitos do esterno (em inglês, ***s**ternal*) (ou ventrais); frequentemente, apenas alguns desses defeitos estão presentes.

Tratamento

A doença de Sturge-Weber é esporádica. O controle precoce das convulsões é importante para evitar retardo ou involução do desenvolvimento. Na ausência de convulsões, é possível prever um desenvolvimento normal. É indicado o exame cuidadoso do recém-nascido, incluindo avaliação oftalmológica para detectar glaucoma precoce. Raramente, pode estar indicada a remoção cirúrgica das meninges envolvidas e da porção cerebral envolvida e, até mesmo, hemisferectomia.

Adams ME et al.: A Spectrum of unusual neuroimaging findings in patients with suspected Sturge-Weber syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30: 276. [PMID: 19050205].

Comi AM: Update on Sturge-Weber syndrome: Diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. Lymphat Res Biol 2007;5:257 [PMID: 18370916].

Heyer GL et al.: The neurologic aspectos PHACE: Case report and review of the literature. Pediatr Neurol 2006;35:419 [PMID: 17138012].

Janner D et al.: Index of suspicion: Sturge-Weber. Pediatr Rev 2007; 28:27 [PMID: 17197457].

Kossoff EH et al.: Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. Neurology 2002;59:1735 [PMID: 12473761].

Kossof EH, Ferenc L, Comi AM: An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern in common Sturge-Weber syndrome. Epilepsia 2009 Apr 6 [Epub ahead of print] [PMID: 19389148].

Miyama S, Goto T: Leptomeningeal angiomatosis with infantile spasms. Pediatr Neurol 2004;31:353 [PMID: 15519118].

Oza VS et al.: PHACES association: A neurologic review of 17 patients. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:807 [PMID: 18223093].

Park C, Bodensteiner JB: An infant with segmental hemangioma: Sturge-Weber? Semin Pediatr Neurology 2008;15:164 [PMID: 19073319].

Welty LD: Sturge-Weber syndrome: A case study. Neonatal Netw 2006;25:89 [PMID: 16610482].

4. Doença de von Hippel-Lindau (angiomatose retinocerebelar)

A doença de von Hippel-Lindau é uma condição hereditária dominante rara, com hemangioblastomas retinianos e cerebelares, cistos renais, pancreáticos e epididimite e, algumas vezes, cânceres renais. O paciente pode apresentar ataxia, fala borrada e nistagmo decorrentes de um hemangioblastoma cerebelar ou com um hemangioblastoma cístico da medula espinal. Descolamento de retina pode ocorrer em decorrência de hemorragia ou exsudato na malformação vascular retiniana. Um cisto pancreático ou tumor renal raramente é o sinal de apresentação.

Os critérios diagnósticos para esta doença são um hemangioblastoma retiniano ou cerebelar, com ou sem história familiar positiva, cisto intra-abdominal ou câncer renal.

Fitz EW, Newman SA: Neuro-ophthalmology of von Hippel-Lindau. Curr Neurol Neurosci Rep 2004;4:384 [PMID: 15324605].

Meister et al.: Radiological evaluation. Management and surveillance of renal masses in von Hippel-Landau disease. Clin Radiol 2009;64:589 [PMID: 19414081].

Richard S et al.: von Hippel-Lindau disease. Lancet 2004;363:1231 [PMID: 15081659].

DISTÚRBIOS DEGENERATIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA TENRA IDADE E NA INFÂNCIA

Os distúrbios degenerativos do SNC na tenra idade e na infância se caracterizam por interrupção e perda do desenvolvimento psicomotor, geralmente progressiva com graus variáveis dos funcionamentos mental e motor e, com frequência, também visual (Quadros 23-20 e 23-21). Convulsões são comuns em alguns distúrbios, mais comumente aqueles com envolvimento da substância cinzenta. Sinais e sintomas podem variar com a idade de início e os locais primários de envolvimento dos tipos específicos.

Felizmente, esses distúrbios são raros. Um padrão clínico precoce de declínio com frequência segue um desenvolvimento inicialmente normal. Em geral, é necessário um encaminhamento para exames bioquímicos sofisticados antes de fornecer o diagnóstico definitivo. Recentemente, muitos médicos estiveram envolvidos com transplante experimental de medula óssea e terapia de reposição enzimática para alguns desses distúrbios, com resultados variáveis. Pacientes com leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe e adrenoleucodistrofia são candidatos para transplante de medula óssea. O tratamento de algumas doenças de depósito lisossômico, como a doença de Gaucher, com terapia de reposição enzimática mostrou resultados promissores.

Augestad L et al.: Occurrence ofand mortality from childhoodneuronal ceroid lipofuscinoses in Norway. J Child Neurol 2006;21:917 [PMID: 17092455].

Auvin S, Valee L: Neuronal lipofuscinosis. Lancet 2004;364:786 [PMID: 15337405].

Aydin A et al.: Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephali-tis. J Child Neurol 2006;21:256 [PMID: 1690143].

Bindu P et al.: Clinical heterogeneity in Hallervorden-Spatz syndrome: A clinicoradiological study in 13 patients from South India. Brain Dev 2006;28:343 [PMID: 16504438].

de Bie P et al.: Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: Correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J Med Genet 2007;23 [PMID: 17717039].

Deusterhus P: Huntington disease: A case study of early onset presenting as depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1293 [PMID: 15381897].

Quadro 23-20 Distúrbios degenerativos do sistema nervoso central na infância

Doença	Defeito enzimático e genética	Início	Manifestações precoces	Audição e visão	Achados somáticos
Substância branca					
Leucodistrofia globoide (Krabbe)	Deficiência recessiva de galactocerebrosídeo β-galactosidase. Cromossomo 14q21-14q31.	Forma neonatal aos 6 meses. Forma de início tardio aos 2-6 anos. As formas adolescente e adulta são raras.	Dificuldades de alimentação. Choro estridente. Irritabilidade. Arqueamento das costas.	Atrofia óptica, evolução média a tardia. Ocasionalmente, hiperacusia.	Cabeça frequentemente pequena. Muitas vezes abaixo do peso normal.
Leucodistrofia metacromática	Recessiva. Deficiência de arilsulfatase A. 22q13.	A forma infantil tardia é a mais comum, apresentando-se aos 18-24 meses. As formas juvenil e adulta se apresentam mais tarde.	Incoordenação, especialmente distúrbio da marcha; depois, regressão geral. O inverso em jovens.	Atrofia óptica, geralmente tardia. Audição normal.	Cabeça aumenta de tamanho tardiamente. Sem alteração na forma juvenil.
Neurodegeneração associada a pantotenato cinase (anteriormente, síndrome de Hallervorden-Spatz)	Autossômica recessiva; a mutação mais comum está no gene *PANK2* ou cromossomo 20.	Início precoce ocorre aos 10 anos de idade.	Rigidez, distonia, distúrbio da marcha, tremor.	ERG anormal. Degeneração retiniana.	Distonia, distúrbio da marcha.
Doença de Pelizaeus-Merzbacher	Recessiva ligada ao X. Redução da proteína proteolipídeo. Xq22.	Nascimento (perinatal) a 2 anos de idade.	Rolamento ocular frequentemente logo após o nascimento. Balanço da cabeça. Perda intelectual lenta.	Atrofia óptica de desenvolvimento lento. Audição normal. Nistagmo.	Cabeça e corpo normal.
Difusa, mas primariamente substância cinzenta					
Polidistrofia (doença ou síndrome de Alpers)	Ocasionalmente familiar, recessiva. Formas metabólicas	Infância à adolescência.	Variável: perda do intelecto, convulsões, incoordenação. Vômito, insuficiência hepática.	Cegueira cortical e surdez.	Cabeça inicialmente normal; pode apresentar distúrbio de crescimento.
Doença de Tay-Sachs e variantes da G_{M2} gangliosidose: doença de Sandhoff; juvenil; adulta-crônica	Recessiva. Deficiências de hexosaminidase causadas pelo gene *HEXA* no cromossomo 15q23-24. 62,63. Tay-Sachs (93% judeus da europa oriental), deficiência da hexosaminidase A. Deficiência da hexosaminidase A e B de Sandhoff. Hexosaminidase A parcial juvenil.	Tay-Sachs e Sandhoff 3-6 meses; as outras aos 2-6 anos ou mais tarde.	Variável: choro estridente, perda da visão, espasmos infantis, parada no desenvolvimento. Nas formas juvenil e crônica; dificuldades motoras; mais tarde, dificuldades mentais.	Mácula vermelho-cereja, cegueira precoce. Hiperacusia precocemente. Estrabismo na forma juvenil, cegueira posteriormente.	Cabeça aumentada em tamanho tardiamente. Fígado às vezes aumentado. Não nas formas juvenis crônicas.
Doença de Niemann-Pick e variantes	50% em judeus. Recessiva. Deficiência de esfingomielinase nos tipos A e C envolvendo o SNC.	Primeiros 6 meses. Nas variantes, início mais tardio: frequente em não judeus.	Desenvolvimento lento. Abdome proeminente.	Mácula vermelho-cereja em 35-50%. Cegueira tardia. Surdez ocasionalmente.	Cabeça geralmente normal. Baço maior que o fígado. Xantomas cutâneos ocasionais. Paralisia do olhar vertical.
Doença de Gaucher do lactente (lipidose glicosilceramida)	Recessiva. Deficiência de glicocerebrosídeo.	Primeiros 6 meses; raramente mais tarde na infância.	Estridor ou choro rouco: dificuldades de alimentação.	Ocasionalmente, mácula vermelho-cereja. Estrabismo convergente. Surdez ocasionalmente.	Cabeça geralmente de tamanho normal. Fígado e baço aumentados igualmente.

Sistema motor	Convulsões	Estudos laboratoriais e teciduais	Evolução
Espasticidade precoce, ocasionalmente precedida por hipotonia. Condução nervosa prolongada.	Precocemente. Mioclônicas e generalizadas, postura de descerebração.	Proteínas do LCS elevadas: geralmente normal nas formas de início tardio. Nervo sural; degradação inespecífica da mielina. Deficiência enzimática nos leucócitos, cultura de fibroblastos cutâneos. Desmielinização, gliose com baixo sinal de TC, sinal alto na RM ponderada em T_2.	Rápida. Óbito ocorre geralmente por volta de 1,5-2 anos de idade. Casos de início tardio podem viver 5-10 anos. Transplante hematopoiético de células-tronco é um tratamento experimental com resultados variáveis.
Sinais combinados de motoneurônio superior e inferior. Condução nervosa prolongada.	Infrequentes, geralmente tardias e generalizadas.	Células metacromáticas na urina: teste da sulfatase A negativo. Biópsia de nervo sural; metacromasia. Deficiência enzimática nos leucócitos, cultura de fibroblastos cutâneos. Exame de imagem: o mesmo da leucodistrofia globoide.	Moderadamente lenta. Óbito entre 3-8 anos na forma do lactente, na forma juvenil por volta dos 10-15 anos de idade. O transplante de células tronco hematopoéticas é um tratamento experimental com resultados variáveis.
Sinais extrapiramidais, disartria, reflexos tendinosos profundos exaltados.	Variáveis, EEG pode ser anormal.	Degeneração axonal (esferoides). Depósitos de ferro nos gânglios basais à RM: aspecto do olho de tigre.	Deterioração mental/motora progressiva.
Sinais cerebelares precocemente, reflexos profundos hiperativos. Espasticidade.	Geralmente só tardias.	Inespecíficos. Biópsia cerebral: desmielinização extensa com pequenas ilhas perivasculares de mielina intacta. Mutações de pontos ou duplicações do gene *PLP* são responsáveis por 65-90% dos casos.	Muito lenta, frequentemente parece estacionária.
Variável: incoordenação, espasticidade.	Manifestação inicial frequente: mioclônica, acinética, generalizada.	Mutação *POLG1:* deleções múltiplas, depleção do DNA mitocondrial. Perda neuronial no córtex: pode ocorrer muito tardiamente. Aumento variável do piruvato no soro e do lactato; esteatose hepática, cirrose tardia. Biópsia muscular e hepática mostra evidências de disfunção mitocondrial.	Geralmente rápida, com óbito em 1-3 anos após o início. Variantes em crianças mais velhas, adultos.
Inicialmente hipotônico. Finalmente rigidez de descerebração. Na forma juvenil e crônica: disartria, ataxia espasticidade.	Frequente, na evolução média e tardia. Espasmos infantis e generalizados.	Esfregaços sanguíneos: linfócitos vacuolizados; hipergranulação basófila. Deficiências enzimáticas no soro, leucócitos, cultura, fibroblastos cutâneos. Tálamo de alta densidade à TC, substância branca de baixa densidade.	Moderadamente rápida. Óbito em geral por volta dos 2-5 anos. Na forma juvenil, 5-15 anos.
Inicialmente hipotônico. Finalmente espasticidade. Ocasionalmente, sinais extrapiramidais. Ataxia, distonia.	Rara e tardia.	Sangue: linfócitos vacuolizados; aumento dos lipídeos. Raios X: pulmões "manchados", ossos descalcificados. "Células espuma" na medula óssea, baço, linfonodos. Leucócitos, estudos enzimáticos de fibroblastos são diagnósticos.	Moderadamente lenta. Óbito em geral por volta dos 3-5 anos.
Opistótono precoce, seguido rapidamente por rigidez de decerebração.	Rara e tardia.	Anemia. Aumento da fosfatase ácida. Raios X: córtex afinado, trabeculações ósseas. "Células de Gaucher" na medula óssea, baço. Deficiência enzimática nos leucócitos ou fibroblastos cutâneos cultivados.	Muito rápida. Um tratamento experimental de reposição enzimática está a caminho.

(continua)

Quadro 23-20 Distúrbios degenerativos do sistema nervoso central na infância (*continuação*)

Doença	Defeito enzimático e genética	Início	Manifestações precoces	Visão e audição	Achados somáticos
Gangliosidose generalizada e tipo juvenil (G_{M1} gangliosidoses).	Recessivo; deficiência da β-galactosidase.	1-2 anos na forma infantil.	Parada no esenvolvimento. Abdome protuberante. Fácies grosseira na forma lactente (generalizada). Na forma juvenil, ataxia e disartria.	50% mácula vermelho-cereja. Audição geralmente normal no tipo juvenil. Às vezes, retinite pigmentar.	Cabeça aumentada de tamanho precocemente; fígado maior que o baço.
Encefalomielopatia necrosante subaguda (doença de Leigh).	Recessivo ou variável. Pode haver deficiência de piruvato carboxilase, piruvato desidrogenase, enzimas citocrômicas.	Idade do lactente até infância tardia.	Dificuldades na alimentação; choro fraco ou ausente; hipotonia; apneia; regressão do desenvolvimento; ataxia. A apresentação pode ser altamente variável.	Atrofia óptica, frequentemente precoce. Movimentos oculares flutuantes. Oftalmoplegia.	Cabeça geralmente normal, às vezes pequena; ocasionalmente, disfunção cardíaca e tubular renal.
Doença de Menkes (doença dos cabelos encaracolados).	Recessivo ligado ao X; defeito na absorção do cobre.	Lactente.	Fácies peculiar; cabelo secundário branco, torcido, quebrado; hipotermia.	Pode apresentar palidez do disco óptico e microcistos de epitélio pigmentado.	Retardo de crescimento.
Síndrome de glicoproteínas com deficiência de carboidratos.	Anormalidade recessiva da glicoproteína; glicosilação defeituosa.	Lactente.	Incapacidade de desenvolvimento, retardo, enteropatia com perda proteica.	Estrabismo, retinopatia.	Fácies dismórfica. Coxins adiposos proeminentes. Mamilos invertidos.
Abetalipoproteinemia (doença de Bassen-Kornzweig).	Recessivo; o defeito primário é a deficiência de proteína de transferência de triglicerídeo microssômico (MTP) no cromossomo 4q22-24.	Infância precoce.	Diarreia na tenra idade.	Retinite pigmentar; mais tarde, oftalmoplegia.	Nenhum.

Dubey P et al.: Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. J Pediatr 2005;146:528 [PMID: 15812458].

Fogel B et al.: Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 2007;6:245 [PMID: 17303531].

Garbern J: Pelizaeus-Merzbacher disease: Genetic and cellular pathogenesis. Cell Mol Life Sci 2007;64:50 [PMID: 17115121].

Gordon N: Alpers syndrome: Progressive neuronal degeneration of children with liver disease. Dev Med Child Neurol 2006;48:1001 [PMID: 17109792].

Huntsman RJ et al.: A typical presentation of Leigh syndrome: A case series and review. Pediatr Neurol 2005;32:335 [PMID: 15866434].

Kolter T et al.: Sphingolipid metabolism diseases. Biochim Biophys Acta 2006;1758:2057 [PMID: 16854371].

Krupp L et al.: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 2007;68:S7 [PMID: 17438241].

Lyon G et al.: Leukodystrophies: Clinical and genetic aspects. Top Magn Reson Imaging 2006;17:219 [PMID: 17414998].

Moser HW et al.: Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. Arch Neurol 2005;62:1073 [PMID: 16009761].

Riel-Romero RM et al.: Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts in two siblings owing to two novel mutations: Case reports and review of the literature. J Child Neurol 2005; 20:230 [PMID: 15832614].

Roze E et al.: Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. Mov Disord 2005;20:1366 [PMID: 15986423].

Sauer M et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses and leukodystrophies. Klin Padiatr 2004;216:163 [PMID: 15175961].

Schiffmann R, van der Knaap MS: The latest on leukodystrophies. Curr Opin Neurol 2004;17:187 [PMID: 15021247].

Sparks S: Inherited disorders of glycosylation. Mol Genet Metab 2006;87:1 [PMID: 16511948].

Vermeulen G et al.: Fright is a provoking factor in vanishing white matter disease. Ann Neurol 2005;57:560 [PMID: 15786451].

Walker F: Huntington's disease. Lancet 2007;369:218 [PMID: 17240289].

Wilson CG et al.: Vanishing white matter disease in a child presenting with ataxia. J Paediatr Child Health 2005;41:65 [PMID: 15670229].

Worgall S: Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 2007;69:521 [PMID: 17679671].

Sistema motor	Convulsões	Estudos laboratoriais e teciduais	Evolução
Inicialmente hipotônico, por fim espástico.	Geralmente tardias.	Sangue: linfócitos vacuolizados. Raios X: cifose dorsolombar, "quebra" das vértebras. "Células espumosas" similares àquelas da doença de Niemann-Pick.	Muito rápida. Óbito em poucos anos. Mais lenta no tipo juvenil (até 10 anos).
Flácido e imóvel; pode se tornar espástico. Formas espinocerebelares; ataxia, mielopatia.	Convulsões tônicas raras e tardias.	Aumento de lactato e piruvato no sangue e LCS. Focos de sinal alto na RM T_2 no tálamo, globo pálido, putâmen, núcleos subtalâmicos. Pode ser considerado um distúrbio mitocondrial. DNA, testes enzimáticos no músculo.	Geralmente rápida em lactentes, mas pode ser lenta, com óbito depois de vários anos. Hipoventilação central é uma causa frequente de óbito.
Variável: hipotônico a espástico.	Espasmos infantis mioclônicos, estado epiléptico.	Defeito de absorção do cobre. Angiografia cerebral mostra artérias alongadas. Os cabelos apresentam tortuosidades, e são quebradiços. Cobre e ceruloplasmina baixos.	Moderadamente rápida. Óbito em geral com 3-4 anos.
Hipotonia variável, neuropatia.	Raras.	Transferrina normal diminuída. Transferrina carboidrato-deficiente aumentada. Esteatose hepática. Hipoplasia cerebelar.	Miocardiopatia, trombose. Fibrose hepática.
Ataxia, mais tarde, distúrbio extrapiramidal dos movimentos.	Não há.	Abetalipoproteinemia: acantocitose, vitamina E sérica baixa; nos exames de imagem, atrofia cerebelar.	Progressão interrompida com vitamina E.

SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; EEG, eletroencefalograma; ERG, eletrorretinograma; RM, ressonância magnética.

ATAXIA DA INFÂNCIA

1. Ataxia cerebelar aguda

A ataxia cerebelar aguda ocorre mais comumente em crianças com 2-6 anos de idade. O início é abrupto, e a evolução dos sintomas é rápida. Em cerca de 50% dos pacientes, ocorre uma doença prodrômica com febre, sintomas respiratórios ou gastrintestinais ou exantema 3 semanas antes do quadro. Infecções virais associadas incluem varicela, rubéola, parotidite, infecções por ecovírus, poliomielite, mononucleose infecciosa e *influenza*. Infecções bacterianas, como escarlatina e salmonelose também foram responsabilizadas.

ACHADOS CLÍNICOS

A. Sinais e sintomas

Ataxia do tronco e extremidades pode ser tão grave que a criança passa a apresentar marcha cambaleante e incapacidade de se sentar sem apoio ou de alcançar objetos. A criança também pode apresentar somente uma leve instabilidade. Hipotonia, tremor de extremidades e nistagmo horizontal podem estar presentes. A fala pode estar embolada. A criança frequentemente está irritada, vômitos podem ocorrer. Não há sinais clínicos de aumento da pressão intracraniana. O exame sensorial e os reflexos geralmente não apresentam anormalidades.

B. Achados laboratoriais e de imagem

A pressão do LCS e os níveis de proteína e glicose estão normais; linfocitose leve (≤ 30 células/mL) pode estar presente. Deve-se tentar identificar o agente etiológico viral. Exames de TC são normais; RM pode demonstrar lesões desmielinizantes pós- infecciosas cerebelares. Estudos de pesquisa apresentaram exames SPECT positivos (hipo ou hiperperfusão) e anticorpos antirreceptor de glutamato δ_2 (anti-GluRδ-2) ou anti-GAD (ácido glutâmico decarboxilase).

Diagnóstico diferencial

A ataxia cerebelar aguda deve ser diferenciada de síndromes cerebelares agudas decorrentes de intoxicação com fenitoína, fenobarbital, primidona ou chumbo. Para a fenitoína, o nível sorológico tóxico geralmente se situa acima de 25 µg/mL; para fenobarbital, acima de 50 µg/mL; e para primidona, acima de 14 µg/mL. (Ver seção anterior sobre Distúrbios convulsivos.) Papiledema, anemia, granulações basófilas dos eritrócitos, proteinúria, radiografias típicas e níveis proteicos elevados no LCS são indicações clínicas da intoxicação por chumbo, que pode ser confirmada pelos níveis de chumbo no soro, na urina ou no cabelo. A síndrome polimioclonia-opsoclonia com um neuroblastoma oculto (ver seção anterior) ocasionalmente se inicia como ataxia cerebelar aguda.

Quadro 23-21 Distúrbios degenerativos do sistema nervoso central na infância [a]

Doença	Defeito enzimático e genética	Início	Manifestações precoces	Visão e audição	Sistema motor	Convulsões	Exames laboratoriais	Evolução
Adrenoleucodistrofia e variantes (doença peroxissomal)	Recessivo ligado ao X. Forma neonatal recessiva Xq28. Deficiência de acyl-CoA sintetase.	5-10 anos. Também pode estar presente no recém-nascido, no adolescente ou no adulto.	Distúrbio intelectual; problemas comportamentais.	Cegueira e surdez cortical.	Ataxia, espasticidade; deficits motores podem ser assimétricos ou inicialmente unilaterais; adrenomieloneuropatia em adultos.	Ocasionalmente.	Hiperpigmentação e insuficiência adrenocortical. ACTH elevado. Acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma. ?Célula-tronco, transplante de medula precocemente.	Evolução variável, muitos levemente envolvidos. Variante grave com óbito em 2-5 anos.
Lipofuscinose ceroide neuronial (LCN; degeneração cerebromacular); LCN infantil (LCNI); infantil tardia (LCNIT); LCN juvenil (LCMJ; doença de Batten)	Recessivo; mutações de genes múltiplos, polimorfismos.	LCNI: 6-24 meses LCNIT: 2-4 anos LCNJ: 4-8 anos	Ataxia; dificuldades visuais; parada no desenvolvimento intelectual. Convulsões.	Degeneração pigmentar da mácula; atrofia óptica; ERG, RVE anormal	Ataxia; espasticidade progressiva evoluindo para rigidez de descerebração.	Frequentemente precoce: mioclonia e mais tarde generalizadas; refratárias.	Sangue: linfócitos vacuolizados. Biópsia, EM da pele, conjuntiva; leucócitos:"corpos curvilíneos, inclusões digitiformes". Exame molecular dos genes *CLN1, CLN2, CLN3.* Exame de produto proteico de gene para CLN1 e CLN2.	Moderadamente lenta. Óbito em 3-8 anos.
Panencefalite esclerosante subaguda (doença de Dawson)	Não há. Infecção por "vírus lento" do sarampo. Também relatado como resultado de rubéola.	3-22 anos; raramente em idade mais precoce ou mais tardia.	Distúrbio intelectual; labilidade emocional; incoordenação.	Ocasionalmente coriorretinite ou atrofia óptica; audição normal	Ataxia, fala embolada; ocasionalmente, movimentos involuntários; espasticidade progredindo para rigidez de descerebração.	Convulsões mioclônicas e acinéticas relativamente precoces; mais tarde, focais e generalizadas.	Proteína do LCS normal a moderadamente elevada. IgG alta no LCS[b], bandas oligoclonais. Títulos elevados de anticorpos do sarampo ou rubéola no LCS (e soro). EEG característico. Biópsia cerebral; encefalite com inclusão de corpos (acidófilos); cultura do vírus do sarampo, eventualmente do vírus da rubéola.	Variável, óbito em meses a anos. Ocasionalmente, remissões. Tratamento INF-α intratecal?
Leucodistrofia megalocefálica com cistos subcorticais (LMCL)	Defeito de gene *MLC1*, geralmente 22q.	No lactente.	Macrocefalia.		Ataxia; espasticidade; ?distonia.	Variadas; epilepsia.	Desmielinização característica na RM.	Lentamente progressiva até idade adulta.

Substância branca evanescente/ ataxia da infância com hipomielinização do SNC (SBE/AIHC)	Autossômico recessivo eIF2B 3q27.	Variante fatal do lactente; existem outras variantes mais lentas.	Deterioração episódica com febre, traumatismo craniano, medo.		Ataxia, espasticidade.		RM: desaparecimento drástico da substância branca.	Forma infantil fatal. Forma lentamente progressiva. Variante adulta (autossômica dominante) com disgenesia ovariana.
Doença de Alexander	Mutação autossômica dominante gene *GFAP.*	No lactente.	Macrocefalia é o achado-chave.	Neurite óptica; diplopia, nistagmo eventual; nervos vestibulococleares ocasionalmente afetados.	Como o anterior.		Desmielinização: fibras de Rosenthal características na biópsia.	Fatal infantil. Juvenil: sinais bulbares, leve retardo.
Esclerose múltipla	Não há. Diagnóstico difícil na infância.	Adolescente; rara na infância.	Altamente variável: pode afetar um ou mais locais do SNC; parestesias são comuns.	Neurite óptica; diplopia, nistagmo em algum momento; nervos vestibulococleares ocasionalmente afetados.	Fraqueza motora; espasticidade; ataxia; distúrbios esfincterianos; fala embolada; dificuldades mentais.	Raras: focais ou generalizadas.	LCS pode mostrar leve pleocitose, elevação da proteína e γ-globulina,[b] Presença de bandas oligoclonais. TC pode mostrar áreas de desmielinização. Respostas evocadas auditivas, visuais e somatossensoriais frequentemente mostram lesões nas vias respectivas. Alterações nas células T.	Variável: remissão completa possível. Ataques recorrentes e envolvimentos de múltiplos locais são pré-requisitos para o diagnóstico.
Xantomatose cerebrotendinosa	?Recessivo. Acúmulo anormal de colesterol.	Infância tardia à adolescência.	Xantomas nos tendões; deterioração mental.	Cataratas; xantelasma	Defeitos cerebelares; paralisia bulbar tardia.	Mioclonia.	Xantomas podem aparecer nos pulmões. Xantomas nos tendões (especialmente no tendão de Aquiles).	Evolução muito lenta até a meia-idade. Reposição de ácido biliar deficiente.
Doença de Huntington	Dominante. Repetição Cromossomo 4p CAG.	10% início na infância.	Rigidez; demência.	Oftalmoplegia tardia.	Rigidez; coreia frequentemente ausente em crianças.	50% com crises motoras importantes.	TC pode mostrar uma atrofia em "borboleta" do caudado e putâmen.	Moderadamente rápida com óbito em 15 anos.
Doença de Refsum (doença peroxissômica)	Recessivo. Deficiência de ácido fitânico.	5-10 anos.	Ataxia; ictiose; Miocardiopatia.	Retinite pigmentar; nistagmo.	Ataxia; neuropatia; reflexos tendinosos ausentes.	Não há.	Ácido fitânico elevado no soro. Velocidade de condução nervosa lenta. Proteína elevada no LCS. Doença peroxissomal.	Tratada com dieta com baixo ácido fitânico.

[a] Para leucodistrofia metacromática infantil tardia, doença de Pelizeaeus-Merzbacher, poliodistrofia, doença de Gaucher de início tardio e encefalomielopatia necrosante subaguda, ver Quadro 23-20.
[b] γ-globulina LCS (IgG) é considerada elevada em crianças quando IgG > 9% da proteína total (possivelmente mesmo > 8,3%); definitivamente elevada quando > 14%.
ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; LCN, lipofuscino ceroide; SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; EEG, eletroencefalograma; EM, microscopia eletrônica; ERG, eletrorretinografia; IFN-α, interferona-α: RM, ressonância magnética; RVE, resposta visual evocada.

Em casos raros, a ataxia cerebelar aguda pode ser o sinal de apresentação de uma meningite bacteriana aguda. A ataxia subaguda pode resultar de uma retirada de corticoides. Outras causas incluem vasculites (lúpus ou poliarterite nodosa), traumatismo, o primeiro ataque de ataxia em um distúrbio metabólico como a doença de Hartnup, ou o início de uma encefalomielite aguda disseminada ou de esclerose múltipla. A história e os achados clínicos podem diferenciar estes distúrbios, mas frequentemente são necessários exames laboratoriais apropriados. Sobre ataxias com início e evolução mais crônica, ver seções posteriores sobre Degeneração espinocerebelar e outros distúrbios degenerativos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte. Corticosteroides não demonstraram ter um efeito benéfico; IGIV tem sido usada. Entre 80 a 90% das crianças com ataxia cerebelar aguda não secundária à toxicidade de fármacos se recuperam sem sequelas em 6-8 semanas. Nos restantes, distúrbios neurológicos incluindo transtornos do comportamento e do aprendizado, ataxia, movimentos oculares anormais e distúrbio da fala podem persistir por meses a anos, e a recuperação pode ser incompleta.

Appenzellar S et al.: Cerebellar ataxia in systemic lupus erythematosus. Lupus, 2008;17: 1122–1126 [PMID: 19029281].

Blokker RS et al.: A boy with acute cerebellar ataxia without opsoclonus caused by neuroblastoma. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:799 [PMID: 16649400].

Bonnan M et al.: Steroid treatment in four cases of anti-GAD cerebellar ataxia. Rev Neurol (Paris) 2008;164:427–433 [Epub 2008 Apr 9] [PMID: 18555874].

De Bruecker Y et al.: MRI findings in acute cerebellitis. Eur Radiol 2004;14:1478 [PMID: 14968261].

Go T: Intravenous immunoglobulin therapy for acute cerebellar ataxia. Acta Paediatr 2003;92:504 [PMID: 12801122].

Kubota M, Takahashi Y: Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta2 antibody. J Child Neurol 2008;23:228 [PMID: 182637860].

Lopez M., Wise C: Acute ataxia in a 4-year old boy: A case of Lyme disease neuroborreliosis. Amer Journ Emer Med 2008;26:9 [PMID: 19091290].

Ryan MM, Engle EC: Acute ataxia I childhood. J Child Neurol 2003;18:309 [PMID: 12822814].

Shiihara T et al.: Acute cerebellar ataxia and consecutive cerebellitis produced by glutamate receptor delta2 autoantibody. Brain Dev 2007;29:254 [PMID: 17049194].

Uchibori A et al.: Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia. Neurology 2005;65:1114 [PMID: 16217070].

2. Síndrome polimioclonia-opsoclonus da infância (encefalopatia mioclônica infantil, síndrome dos "olhos e pés dançantes")

Os sinais e sintomas desta síndrome podem, inicialmente, ser similares àqueles da ataxia cerebelar aguda. Frequentemente de início súbito, a síndrome polimioclonia-opsoclonus se caracteriza por incoordenação grave do tronco e extremidades com movimentos relâmpago involuntários ou movimentos de arremesso, mantendo a criança em movimento constante enquanto está acordada. O envolvimento dos músculos extraoculares resulta em movimentos oculares irregulares e súbitos (opsoclonus). Irritabilidade e vômito frequentemente estão presentes, mas não há depressão do nível de consciência. Essa síndrome ocorre em associação com infecções virais (herpes simples, EBV, pneumonia por *Mycoplasma* são exemplos) e tumores com origem na crista neural, entre outros distúrbios. Estudos de células T e B do LCS e anticorpos citotóxicos no soro podem apresentar níveis proteicos normais ou levemente aumentados. Técnicas especiais mostram um aumento de plasmócitos no LCS e imunoglobulinas anormais. O EEG pode estar um pouco mais lento, mas quando realizado em conjunto com o EMG não mostra evidência de associação entre descargas corticais e movimentos musculares. Deve ser feita uma busca exaustiva para excluir um tumor com origem na crista neural, por meio de radiografias, TC, RM ou ultrassom da área suprarrenal. Se os exames de imagem forem negativos, devem ser feitos exames da cadeia simpática, assim como análise dos metabólitos urinários das catecolaminas (ácido vanilmandélico e outros) e da cistationina.

A ataxia opsoclonus-mioclonia (AOM) é a síndrome neurológica neoplásica mais comum na infância.

Os sintomas respondem variavelmente a ACTH ou IGIV; infusões de rituximab demonstraram ser úteis como terapia adjuvante. A plasmaférese demonstrou ser um sucesso. Em geral, o tumor de crista neural é benigno (ganglioneuroblastoma); a extirpação cirúrgica pode ser o único tratamento oncológico necessário. A sobrevida é determinada pelo comportamento biológico do tumor. A síndrome geralmente é autolimitada, mas pode ser caracterizada por exacerbações e remissões. Mesmo depois da remoção do tumor de crista neural e sem outra evidência de sua recorrência, é possível que os sintomas reapareçam. Em adultos, a AOM pode estar associada a outros tumores com os sintomas "clássicos" para anticorpos neoplásicos. Ocasionalmente, são encontrados anticorpos contra ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD Abs).

Blaes F et al.: Autoantibodies in childhood opsoclonusmyoclonus syndrome. J Neuroimmunol 2008; 201:221 [Epub 2008 Aug 6] [PMID: 18687475].

Burke MJ, Cohn SL: Rituximab for treatment of opsoclonusmyoclonus syndrome in neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2008;50:679 [PMID: 16900484].

Chemli J et al.: Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Arch Pediatr 2007;14:1003 [Epub 2007 May 31] [PMID: 17543509].

Glatz K et al.: Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: High dose intravenous immunoglobulins are effective. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:279 [PMID: 12531974].

Kincaid CR et al.: Index of suspicion: Opsoclonus. Pediatr Rev 2006;27:307 [PMID: 16882760].

Markakis I et al.: Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. Clin Neurolo Neurosurg 2008;110:619 [PMID: 18433986].

Pranzatelli MR et al.: Neurometabolic effects of ACTH on free amino compounds in opsoclonus-myoclonus syndrome. Neuropediatrics 2008;39:164 [PMID: 18991196].

Pranzatelli MR et al.: Rituximab (anti CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:585 [PMID: 17006265].

Rostasy K: Promising steps toward a better understanding of OMS. Neuroped 2007;38:111 [PMID: 17985256].

Wilken B et al.: Chronic relapsing opsoclonus-myoclonus syndrome: Combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:51 [PMID: 17625938].

Wilson J: Neuroimmunology of dancing eye syndrome in children. Dev Med Child Neurol 2006;48:693 [PMID: 16836785].

3. Ataxias subagudas e crônicas

As ataxias subagudas e crônicas frequentemente estão associadas a condições genéticas, como os distúrbios espinocerebelares degenerativos, mas também podem ser anomalias congênitas ou metabólicas (Quadro 23-22). Os distúrbios espinocerebelares degenerativos podem ser hereditários ou podem ocorrer de maneira esporádica. Distúrbios hereditários incluem a ataxia de Friedreich, a ataxia hereditária dominante e um grupo de doenças miscelâneas.

A. Ataxia de Friedreich

Esse é um distúrbio recessivo, caracterizado pelo início de marcha atáxica ou escoliose antes da puberdade, com piora progressiva. Reflexos, sensibilidade tátil e sensibilidade postural estão diminuídos. A disartria torna-se progressivamente mais grave. Em geral, ocorre o desenvolvimento de miocardiopatia, e diabetes melito ocorre em 40% dos pacientes, sendo que a metade destes necessitará de insulina. Pé cavo é tipicamente encontrado. A repetição da sequência do trinucleotídeo GAA no cromossomo 9 pode ser usada para o diagnóstico laboratorial.

O tratamento inclui cirurgia para escoliose e intervenção, se necessária, para doença cardíaca e diabetes. Antioxidantes podem tornar a deterioração cardíaca mais lenta. Os pacientes geralmente estão confinados a uma cadeira de rodas após os 20 anos de idade. O óbito em geral ocorre em decorrência de insuficiência cardíaca ou disritmias, na terceira ou quarta década de vida; alguns pacientes sobrevivem por um tempo mais longo.

B. Ataxia dominante

Essas doenças (que no passado eram conhecidas como atrofia olivopontinocerebelar, ataxia de Holmes, ataxia de Marie e outras denominações) ocorrem com diversas manifestações, mesmo entre os membros de uma mesma família. A ataxia instala-se no início, e a progressão continua com oftalmoplegias (em alguns pacientes), síndromes extrapiramidais, polineuropatia e demência. Vários tipos parecem ser causados por repetições do trinucleotídeo CAG. O levodopa pode melhorar a rigidez e a bradicinesia, mas não existe outro tipo de medicação disponível. Somente 10% dos pacientes apresentam o início da doença na infância, e, nesses pacientes, a evolução frequentemente é mais rápida.

C. Miscelânea de ataxias hereditárias

Achados associados permitem a identificação desses distúrbios recessivos. Estes incluem ataxia-teleangiectasia (teleangiectasia e defeitos imunes; ver a seguir); doença de Wilson (anéis de Kayser-Fleischer); doença de Refsum (ictiose, miocardiopatia, retinite pigmentar e grandes nervos); síndrome de Rett (regressão até o autismo com idade entre 7-18 anos em meninas, perda da capacidade de usar as mãos e incapacidade progressiva de crescimento cerebral) e abetalipoproteinemia (diarreia infantil, acantocitose e retinite pigmentar). A sensibilidade ao glúten pode causar ataxia. Pacientes com gangliosidose juvenil e gangliosidose crônica e alguns com anemia hemolítica, assim como sobreviventes a longo prazo da doença de Chédiak-Higashi podem desenvolver degeneração espinocerebelar. A ataxia familiar idiopática é denominada síndrome de Behr. Neuropatias, como a de Charcot-Marie-Tooth, produzem ataxia.

D. Transtorno do desenvolvimento da coordenação

Os problemas de coordenação (transtorno do desenvolvimento da coordenação [TDC]) são comuns em crianças sadias em outros aspectos e com inteligência normal (2%). Mais comum em meninos, os sinônimos são "criança desajeitada", ou *clumsy child*, em inglês, e dispraxia motora. Critérios diagnósticos são apontados pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* quarta edição (DSM-IV). O TDAH (transtorno do desenvolvimento da aprendizagem e hiperatividade)* está presente em 50%. O tratamento é de apoio; terapeutas ocupacionais pediátricos são fundamentais para o atendimento.

Bernard G, Shevell M: The wobbly child: An approach to inherited ataxias. Semin Pediatr Neurol 2008;15:194 [PMID: 19073328].

Berry-Kravis E et al.: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: Clinical features, genetics, and testing guidelines. Mov Disord 2007;22:2018 [PMID: 17618523].

Dewey D, Wilson BN: Developmental coordination disorder. Phys Occup Ther Pediatr 2001;20:5 [PMID: 11345511].

Di Prospero NA et al.: Safety, tolerability and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. Arch Neurol 2007;64:803 [PMID: 17562928].

Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. Pediatr Neurol 2008;39:223 [PMID: 18805359].

Herrmann A et al.: Episodic ataxias. Tidsskr Nor Laegeforen 2005;125:2005 [PMID: 16100538].

LeBer I et al.: Muscle coenzyme Q10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1. Neurology 2007;68:295 [PMID: 17242337].

Mahajnah M et al.:Familial cognitive impairment with ataxia with oculomotor apraxia. J Child Neurol 2005;20:523 [PMID: 15996403].

Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA: Friedreich's ataxia and scoliosis: The experience at two institutions. J Pediatr Orthop 2008;28:234 [PMID: 18388721].

Missiuna C, Gaines R, Soucie H: Why every office need a tennis ball: A new approach to assessing the clumsy child. CMAJ 2006;175:471 [PMID: 16940261].

Ramocki MB et al.: Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with cognitive regression in childhood. Child Neurol 2008;23:999 [PMID: 18344458].

Shahwan A et al.: Atypical presentation of ataxia-oculomotor apraxia type 1. Dev Med Child Neurol 2006;48:529 [PMID: 16700949].

Van der Knaap MS et al.: Vanishing white matter disease. Lancet Neurol 2006;5:413 [PMID: 16632312].

Wong LJ et al.: Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. Hum Mutat 2008;29(9): E150 [Epub ahead of print] [PMID: 18546365].

* N. de T. Como comorbidade.

Quadro 23-22 Miscelânea de causas de ataxias subagudas/crônicas

Denominação	Causas	Exames laboratoriais
Distúrbio de coordenação do desenvolvimento (DCD) (*DSM-IV*)	Desconhecida (prematuridade, BPN?) incidência 2-5%	Avaliação motora, escalas ADHD; 50% +
Paralisia cerebral, variante de ataxia	Pré-natal, EIH	RM
Doença celíaca	? Ligação AB para neurônios	Antigliadina AB, etc.
Deficiência de vitamina E (ADVE)	Má absorção da vitamina E	Nível de vitamina E
Ataxia teleangiectasia	Genética, falta de "ataxina"	α-fetoproteína, etc.
Doença de Wilson	Má distribuição do cobre	Ceruloplasmina
Doença de Bassen-Kornzweig	Abetalipoproteinemia	β-lipoproteína
Distúrbio do ciclo NH_3	Hiperamonemia	NH_3, AA, AU
Síndrome de Leigh	Distúrbio mitocondrial, PDH, complexo II, IV, etc.	Estudos genéticos POLG, lactato
Outras causas mitocondriais	Mitocondrial, aberrações do DNA nuclear	Ensaio CoQ10, genoma mitocondrial
Síndrome de Refsum	Excesso de ácido fitânico	Ácido fitânico
Deficiência da biotinidase	Falta de biotina, genética	Biotinidase do soro

AA, aminoácidos séricos; AVED, ataxia com deficiência de vitamina E; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edição; EIH, encefalopatia isquêmica hipóxica; BPN, baixo peso de nascimento; RM, ressonância magnética; PDH, piruvato desidrogenase; AU, ácidos orgânicos urinários.

ATAXIA-TELEANGIECTASIA (SÍNDROME DE LOUIS-BAR)

A ataxia-teleangiectasia é um distúrbio hereditário de múltiplos sistemas herdado de modo autossômico recessivo. Caracteriza-se por ataxia progressiva; teleangiectasia da conjuntiva bulbar, das orelhas externas, das narinas e (mais tarde) de outras superfícies corporais, ocorrendo no terceiro até o sexto ano de vida; e por infecções recorrentes respiratórias, sinusais e das orelhas. Dispraxia ocular, fala embolada, coreoatetose, hipotonia e arreflexia, além de retardo psicomotor e do crescimento, podem estar presentes. Imunodeficiências de IgA e IgE são comuns (ver Capítulo 31). Sensibilidade aguda à radiação ionizante e desenvolvimento de câncer (principalmente linfomas) são comuns como resultado da falta de função da ATM proteinocinase. Um aumento da α-fetoproteína é um exame de triagem para esta doença tipo ataxia-*plus*.

Biton S, Barzilai A, Shiloh Y: The neurological phenotype of ataxia telangiectasia: Solving a persistent problem. DNA Repair (Amst.) 2008;7:1028 [PMID: 18456574].

Buoni S et al.: Betamethasone and improvement of neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. Arch Neurol 2006;63:1479 [PMID: 17030666].

Mavrou A et al.: The ATM gene and ataxia telangiectasia. Anticancer Res 2008;28:401 [PMID: 18383876].

Moin M et al.: Ataxia-telangiectasia in Iran: Clinical and laboratory features of 104 patients. Pediatr Neurol 2007;37:21 [PMID: 17628218].

Nowak-Wegrzyn A et al.: Immunodeficiency and infections in ataxia telangiectasia. J Pediatr 2004;144:505 [PMID: 15069401].

Tran H et al.: Immunodeficiency-associated lymphomas. Blodd Rev 2008;22:261 [PMID: 18456377].

DISTÚRBIOS EXTRAPIRAMIDAIS

Os distúrbios extrapiramidais se caracterizam pela presença de uma ou mais destas características durante o estado de vigília: discinesias, atetose, balismo, tremores, rigidez e distonias.

Em grande parte, a localização patológica e anatômica precisa desse distúrbio não é compreendida. Vias motoras que fazem sinapse no estriado (putâmen e núcleo caudado), globo pálido, núcleo rubro, substância negra e corpo de Luys estão envolvidas. Esse sistema é modulado por vias que se originam do tálamo, do cerebelo e da formação reticular.

1. Coreia pós-reumática de Sydenham

A coreia de Sydenham se caracteriza por um início agudo de movimentos coreiformes e graus variáveis de transtorno psicológico. Está frequentemente associada a endocardite e artrite reumática. Apesar de o distúrbio seguir infecções com estreptococos β-hemolíticos do grupo A, o intervalo entre a infecção e a coreia pode ser muito prolongado; por isso, culturas da faringe e valores da antiestreptolisina O podem ser negativos (raramente!). A coreia também está associada a hipocalcemia, lúpus eritematoso vascular e encefalopatias degenerativas. A coreia paraneoplásica não é observada em crianças.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Coreia ou movimentos involuntários rápidos dos membros e da face são o achado clínico característico. Adicionalmente aos movimentos incoordenados tipo abalo, nota-se o seguinte: labilidade emocional, ato de pegar tipo crescente e minguante ("movimento de ordenha"), movimentos de projeção da língua, movimentos das mãos tipo "escavação" e sua tendência à pronação, e movimentos em abalo dos joelhos com retorno lento para sua posição em extensão pré-estímulo ("pendurados para cima"). Hemicoreia ocorre em 20% dos pacientes com coreia de Sydenham.

B. Achados laboratoriais

Anemia, leucocitose, aumento da taxa de hemossedimentação e proteína C reativa podem estar presentes. O título de

antiestreptolisina O ou anti-DNase (ou ambos) geralmente está elevado, e a proteína C reativa está presente. Cultura da faringe algumas vezes é positiva para estreptococos β-hemolíticos do grupo A.

ECG e ecocardiografia frequentemente são essenciais para detectar o envolvimento cardíaco. Anticorpos antineuronais estão presentes na maioria dos pacientes, mas não são específicos para esta doença. Anticorpo antifosfolipídeo (AAF) pode estar aumentado (assim como no lúpus, causador da coreia?). Procedimentos radiológicos especializados (RM e SPECT) podem mostrar anormalidades dos gânglios basais.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de coreia de Sydenham geralmente não é difícil. Tiques, síndromes extrapiramidais induzidas por medicações, coreia de Huntington e degeneração hepatolenticular (doença de Wilson), assim como outros distúrbios de movimento raros geralmente podem ser excluídos com base na história clínica. Ligações imunes entre a coreia, os tiques e o distúrbio compulsivo estão sendo estudadas em pacientes pediátricos. O acidente vascular é uma causa rara para a coreia unilateral. Outras causas de coreia podem ser eliminadas por meio de exames laboratoriais, como anticorpo antinuclear para lúpus, exames de triagem da tireoide, cálcio sérico para hipocalcemia e exames imunológicos e virológicos para HIV (raro), parvovírus B19 e infecção pelo vírus Epstein-Barr. Recaídas de encefalite herpética raramente se manifestam como coreoatetose.

Tratamento

Não existe um tratamento específico. Os bloqueadores dopaminérgicos, como haloperidol (0,5 mg/dia a 3-6 mg/dia) e pimozida (2-10 mg/dia), têm sido usados. Efeitos colaterais parkinsonianos como rigidez e face em máscara e, com doses altas, discinesia tardia raramente ocorrem na infância. Outras medicações têm sido usadas com sucesso em casos individuais; estas incluem o anticonvulsivante valproato de sódio (50-60 mg/kg/dia em doses divididas) e a prednisona (alta dose IV ou 0,5-2 mg (kg/dia via oral em doses divididas). IGIV obteve sucesso em diversos casos. Labilidade emocional e depressão muitas vezes justificam a administração de antidepressivos. Todos os pacientes devem receber profilaxia contra febre reumática estreptocócica, possivelmente durante a idade fértil.

Prognóstico

A coreia de Sydenham é uma doença autolimitada que pode durar de algumas semanas a meses. Recidivas da coreia podem ocorrer com estresse inespecífico ou doenças — ou com infecções estreptocócicas (caso a profilaxia com penicilina não seja feita). Um terço dos pacientes apresentará uma ou mais recidivas, mas o resultado final não parece ser pior nos pacientes com recidivas. Em estudos mais antigos, a doença valvar eventual ocorre em cerca de um terço dos pacientes, particularmente quando ocorrem outras manifestações reumáticas. Transtornos psiconeuróticos ocorrem em uma porcentagem significativa dos pacientes.

Barash J et al.: Corticosteroid treatment in patients with Sydenham's chorea. Pediatr Neurol 2005;32:205 [PMID: 15730904].

Cardoso F: Sydenham's chorea. Curr Treat Options Neurol 2008;230 [PMID:18579027].

Citak EC et al.: Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders. J Child Neurol 2004;19:387 [PMID: 15224712].

Demiroren K et al.: Sydenham's chorea: A clinical follow-up on 65 patients. Child Neurol 2007;22:550 [PMID:17690060].

Fong CY, de Sousa C: Childhood chorea-encephalopathy associated with human parvovirus B19 infection. Dev Med Child Neurol 2006;48:526 [PMID: 16700948].

Fung VS et al.: Is Sydenham's chorea an antiphospholipid syndrome? J Clin Neurosci 1998;5:115 [PMID: 18644307].

Garvey MA et al.: Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. J Child Neurol 2005;20:424 [PMID: 15968928].

Kullnat MW, Morse RP: Choreoathetosis after herpes simplex encephalitis with basal ganglia involvement in MRI. Pediatrics 2008;121:e1003–e1007 [PMID: 18378549].

Pavone P et al.: Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants. J Child Neurol 2006;21:727 [PMID: 16970875].

Singer HS et al.: Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. Pediatrics 2008;121:1198 [PMID: 18519490].

Walker AR et al.: Rheumatic chorea: Relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. J Pediatr 2008; 151:679 [PMID: 18035153].

Zomorrodi A, Wald ER: Sydenham's chorea in western Pennsylvania. Pediatrics 2006;117:e675 [PMID: 16533893].

2. Tiques (espasmos habituais)

Achados clínicos

Tiques ou espasmos habituais são movimentos irregulares, mas rapidamente repetitivos, muitas vezes estereotipados e que podem ser suprimidos por um curto período de tempo. A coordenação e o tônus muscular não estão afetados. A insistência premonitória ("eu tinha de fazer isso") é exclusiva desses tiques. Tiques transitórios da infância (12-24% de incidência em crianças em idade escolar) duram de 1 mês a 1 ano e raramente necessitam de tratamento. Muitas crianças com tiques apresentam uma história de eventos encefalopáticos passados, sinais neurológicos leves e problemas escolares. Tiques faciais, como caretas, movimentos tipo arrancamento e piscamento, predominam, mas o tronco e as extremidades frequentemente estão envolvidos, e movimentos de torção e arremesso podem estar presentes. Tiques vocais são menos comuns.

A síndrome de Tourette se caracteriza por flutuações motoras múltiplas e tiques vocais sem causa óbvia com duração superior a 1 ano. Os tiques evoluem lentamente, novos sendo adicionados ou substituindo tiques antigos. Tiques motores complexos são movimentos sequenciados coordenados imitando atos motores ou gestos normais; arranhar a orelha, balançar a cabeça, torcer os dedos e "mostrar o dedo" são exemplos. O comportamento autoflagelador é comum na síndrome de Tourette. A idade comum

de início é dos 2-11 anos, e a incidência familiar é de 35-50%. O distúrbio ocorre em todos os grupos étnicos. A síndrome de Tourette pode ser desencadeada por estimulantes como o metilfenidato e a dextroanfetamina. Ela foi considerada um desequilíbrio ou hipersensibilidade a neurotransmissores, especialmente dopaminérgicos e adrenérgicos. Não há defeito causal cromossômico/genético; foram identificados muitos "pontos quentes". A doença pode ser transmitida pelo pai ou pela mãe.

Em casos leves, os tiques são autolimitados e desaparecem quando não lhes é dada atenção. Quando é dada atenção a um tique, este pode desaparecer apenas quando substituído por outro, que frequentemente é pior. Quando um tique e sua ansiedade ou neurose compulsiva básica são graves, avaliação e tratamento psiquiátrico podem ser necessários.

Comorbidades importantes são transtornos de deficit de atenção/hiperatividade e transtorno obsessivo-compulsivo. Os transtornos de aprendizado, a enxaqueca (25%), as dificuldades do sono, os estados de ansiedade e as alterações do humor também são comuns. Medicações como metilfenidato, anfetaminas e atomoxetina devem ser cuidadosamente administradas para o tratamento do transtorno de deficit de atenção/hiperatividade e para evitar piora dos tiques. Fluoxetina, clomipramina ou outro inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) pode ser útil para transtorno obsessivo-compulsivo e episódios de fúria em pacientes com tiques.

Quadro 23-23 Medicações para síndrome de Tourette e tiques

Bloqueadores da dopamina (muitos são antipsicóticos)[a]
Haloperidol (Haldol)
Pimozida (Orap)
Aripriprazola (Abilify)[a]
Olanzapina (Zyprexa)[a]
Risperidona (Risperdal)
Fármacos serotonérgicos[b]
Fluoxetina (Prozac)
Anafranil (Clomipramina)
Fármacos noradrenérgicos[c]
Clonidina (Catapres)
Guanfacina (Tenex)
Outros
Selegilina (Eldepryl)[d]
Baclofeno (Lioresal)
Pergolida (Permax)[d]
Clonazepam (Klonopin)
Levetiracetam (Kleppra)
Topiramato (Topamax)

[a]Alguns de uso não aprovado.
[b]Úteis para transtorno obsessivo-compulsivo.
[c]Úteis para transtorno de deficit de atenção/hiperatividade.
[d]Moduladores da dopamina.

Tratamento

Os medicamentos mais eficazes para o tratamento da síndrome de Tourette são os bloqueadores da dopamina; no entanto, essas medicações são reservadas para o tratamento de pacientes com tiques de difícil controle. Muitos pacientes pediátricos podem ser mantidos sem um tratamento com fármacos. Os medicamentos geralmente são reservados para pacientes com sintomas incapacitantes; o tratamento pode ser relaxado ou interrompido quando os sintomas melhoram (Quadro 23-23). O tratamento não farmacológico da síndrome de Tourette inclui instrução dos pacientes, membros e familiares e do pessoal que trabalha na escola. Em alguns casos, pode ser necessário reestruturar o ambiente escolar para evitar tensão e zombaria. Um aconselhamento de apoio, dentro e fora da escola, deve ser providenciado. Os medicamentos geralmente não erradicam os tiques. A meta do tratamento deve ser a redução dos tiques a níveis toleráveis sem induzir efeitos colaterais indesejáveis. A dosagem da medicação deve ser aumentada em intervalos semanais até a obtenção de uma resposta satisfatória; frequentemente, uma única dose ao deitar-se é suficiente. Os dois agentes neurolépticos usados com mais frequência são pimozida e risperidona. Sonolência e ganho de peso são os efeitos colaterais mais comuns; mais raros são intervalo QT prolongado (ECG), acatisia e discinesia tardia. Clonidina, guanfacina e moduladores da dopamina foram usados em pacientes individuais com algum sucesso. Algumas vezes, esses agentes são usados em combinação (p. ex., clonidina com pimozida). O clonazepam tem a vantagem de ser seguro; desvantagens são sonolência e lentidão de pensamento. O topiramato mostrou ser benéfico em um estudo controlado em animais; a experiência com humanos é limitada. O levetiracetam falhou em um estudo controlado, mas demonstrou ser benéfico em estudos abertos. IGIV não mostrou ser eficaz. A terapia de reversão de hábito (TRH) é controversa, muito trabalhosa e de sucesso variável.

A coreia de Sydenham é um distúrbio pediátrico autoimune bem documentado, associado a infecções estreptocócicas (distúrbio autoimune neuropsiquiátrico pediátrico autoimune associado à infecção estreptocócica — DANPAS). Pacientes com transtornos tipo tiques ocasionalmente apresentam um transtorno obsessivo-compulsivo precipitado ou exacerbado por infecções estreptocócicas. Menos definidas (bem menos frequentes) são as agudizações dos tiques na presença de infecção estreptocócica. Centros de pesquisa usam tratamentos experimentais (IGIV, plasmaférese e corticoides) em casos graves. Hoje, a maioria dos pacientes com um tique não piora com infecções por estreptococos do grupo A. Com raras exceções, a profilaxia com penicilina não é necessária.

Awaad Y, Michon AM, Minarik S: Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. Mov Disord 2005;20:714 [PMID: 15704204].

Bubl E et al.: Aripiprazole in patients with Tourette syndrome. World J Biol Psychiatry 2006;7:123 [PMID: 16684686].

Goodman WK et al.: Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. J Child Neurol 2006;21:704 [PMID: 16970872].

Guo H, Ou-Yang Y: Curative effect and possible mechanisms of topiramate in treatment of Tourette syndrome in rats. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2008;10:509 [PMID: 18706175].

Himle MB et al.: Brief review of habit reversal training for Tourette syndrome. J Child Neurol 2006;21:719 [PMID: 16970874].

Hoekstra J et al.: Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: A double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2004;65:537 [PMID: 14119917].

Mell LK et al.: Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome and tic disorder. Pediatrics 2005;116:56 [PMID: 15995031].

Qasaymeh MM, Mink JW: New treatments for tic disorders. Curr Treat Options Neurol 2006;8:465 [PMID: 17032567].

Smith-Hicks CL et al.: A double blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette Syndrome. Mov Disord 2007; 22:1764 [PMID: 17566124].

3. Discinesias paroxísticas/distonia crônica

A coreoatetose de início súbito e curta duração ou episódios de distonia (uma contração muscular mantida do membro ou tronco, frequentemente com torções ou postura anormal) ocorrem na infância. Com frequência, esses episódios são de origem familiar ou genética. Eles podem ocorrer espontaneamente ou ser desencadeados por ações ("cinesiogênicos" ou induzidos por movimentos) como levantar de uma cadeira, pegar um copo ou andar. Algumas vezes, somente um exercício intenso e rotineiro induz à discinesia. (Atualmente, acredita-se que discinesia noturna/episódios distônicos sejam convulsões do lobo frontal.)

O diagnóstico é clínico. O início em geral é na infância, com uma idade média de 12 anos. O paciente está alerta e frequentemente confuso durante um episódio.

Os episódios podem durar de 5-20 minutos e ocorrem várias vezes ao dia ou mês. Exames laboratoriais são normais. O EEG está normal entre ou durante uma crise; os exames de imagem cerebrais são normais. A hereditariedade em geral é autossômica dominante. Anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina) costumam evitar crises futuras. Os pacientes, em geral, se livram da doença em uma ou duas décadas.

A discinesia não cinesiogênica frequentemente é secundária a uma lesão cerebral identificável, pouco ou não responsiva à medicação e não genética (Quadro 23-24).

Muitas das causas genéticas têm como causa subjacente distúrbios de canais iônicos; alguns casos estão ligados a epilepsia e enxaqueca hemiplégica. Os *loci* de cromossomos são conhecidos e não genéticos. Exemplos de causas patológicas cerebrais incluem encefalite, anoxia e esclerose múltipla.

O diagnóstico de distonia crônica persistente (algumas vezes, L-dopa-responsiva; DYT5) pode ser auxiliado por estudos do neurotransmissor do líquido espinal (DYT5) e por estudos genéticos cromossômicos amplamente disponíveis: DYT1 é o mais comum. Toda criança com distonia de causa desconhecida deve ser submetida a um estudo com L-dopa em baixa dose; um resultado rápido e favorável sugere DYT5 — uma causa genética com resultado favorável! Raramente, a discinesia (p. ex., distonia) pode ser precipitada pela febre. Coreia persistente (raramente) pode ser uma doença genética benigna presente durante toda a vida. O tratamento é complexo: L-dopa, anticolinérgicos (tri-hexifenidil em grandes doses), tetrabenazina e baclofeno são medicações primárias.

As causas de distonia persistente frequentemente são genéticas. Causas bioquímicas e estruturais subjacentes (p. ex., doença de Wilson, tumor de gânglios basais ou outra patologia, encefalopatia isquêmica hipóxica (EIH), acidúria glutárica, etc.) devem ser excluídas.

Quadro 23-24 Distúrbios paroxísticos do movimento (genéticos)

Nome	PKD[a]	PNKD[b]	PED[c]
Duração	Alguns minutos	2-10 min	5-40 min
Ocorrência	Frequente	Ocasional	Hiperventilação, exercício
Precipitantes	Estresse	Álcool, cafeína, estresse	Estresse
Tratamento	Anticonvulsivantes	Medicamentos problemáticos, clonazepam?	Acetazolamida

[a]Discinesia cinesiogênica paroxística.
[b]Discinesia não cinesiogênica paroxística.
[c]Discinesia paroxística induzida pelo exercício.

Bruno MK et al.: Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kine-sigenic dyskinesia: New diagnostic criteria. Neurology 2004;63:2280 [PMID: 15623687].

Bruno MK et al.: Genotype-phenotype correlations of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2007;68:1782 [PMID: 17515540].

Chaila EC et al.: Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. Arch Neurol 2006;63:1185 [PMID: 16908750].

Dressler D, Benedke R: Diagnosis and management of acute movement disorders. J Neurol 2005;252:1299 [PMID: 16208529].

Jankovic J: Treatment of dystonia. Lancet Neurol 2006;5:864 [PMID: 16987733].

Kleiner-Fisman G et al.: Benign hereditary chorea: Clinical, genetic and pathological findings. Ann Neurol 2003:54:244 [PMID: 12891678].

Li Z et al.: Childhood paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Report of seven cases with onset at an early age. Epilepsy Behav 2005;6:435 [PMID: 15820356].

Tarsy D, Simon DK: Dystonia. N Engl J Med 2006;355:818 [PMID: 16928997].

4. Tremor

A causa mais comum de tremores persistentes na infância é o tremor essencial; a idade média de início é aos 12 anos. O tremor é o terceiro distúrbio de movimento mais comum após pernas inquietas e tiques. Entre os portadores desta doença, que dura a vida toda, 4,6% têm o início na infância (2-16 anos). Uma hereditariedade genética dominante é provável; 20-80% dos afetados relatam a existência de um familiar com tremores. O tremor, um problema motor e estético leve, é agravado por ansiedade, fadiga, estresse, atividade física e cafeína e melhora transitoriamente com álcool. Comorbidades incluem transtorno de deficit de atenção/hiperatividade, distonia e possivelmente síndrome de Tourette. Tremor de mão/braço é a principal manifestação; tremores cefálico e da voz são raros. Algumas vezes, "ataques de tremedeira" na infância são precursores do quadro.

Exames laboratoriais são normais. Não existe um defeito cromossômico/genético conhecido. Anormalidades sutis (p. ex.,

aumento do fluxo sanguíneo cerebelar) podem ser encontradas em 25% dos estudos de pesquisa. A progressão geralmente é mínima. Alguns pacientes desenvolvem outros distúrbios de movimento com o passar do tempo. Medicações úteis (raramente necessárias a longo prazo) incluem propranolol ou primidona.

O diagnóstico diferencial inclui asfixia durante o parto, doença de Wilson, hipertireoidismo e hipocalcemia; história e exames laboratoriais excluem essas possibilidades raras.

Estudos de pesquisa recentes em adultos utilizando RM com prótons (espectrometria de protóns por ressonância magnética) sugerem redução de células nervosas no córtex cerebelar e aumento de harmane, uma neurotoxina, no mesmo local. Esta última sugere uma possível contribuição ambiental para o tremor essencial.

Deng H et al.: Genetics of essential tremor. Brain 2007;130:1456 [PMID: 17353225].

Jankovic J et al.: Essential tremor among children. Pediatrics 2004;114:1203 [PMID: 15520096].

Louis ED, Zheng W: Blood harmane is correlated with cerebellar metabolism in essential tremor. Neurology 2007;69:515 [PMID: 17679670].

Schlaggar BL, Mink JW: Movement disorders in children. Pediatr Rev 2003;24:39 [PMID: 15972843].

Zesiewicz TA et al.: Practice parameter: Therapies for essential tremor. Neurology 2005;64:2008 [PMID: 15972843].

5. Doença de Wilson

A doença de Wilson — uma doença genética reversível e tratável (AR) — deve ser excluída em qualquer doença neurológica ou psiquiátrica de crianças em idade escolar (especialmente em adolescentes) (ver também Capítulo 21). Qualquer distúrbio de movimento juvenil ou psicose requer avaliação da ceruloplasmina no soro, exames de função hepática e possivelmente uma determinação do cobre urinário de 24 h. A metade dos pacientes com doença de Wilson apresenta doenças neuropsiquiátricas; sintomas precoces podem ser inespecíficos, como deterioração do rendimento escolar ou tremor leve. A RM pode mostrar gânglios basais com sinais hiperintensos. Anéis de Kayser-Fleischer (exame com lâmpada de fenda) em geral estão presentes (sendo praticamente diagnósticos) em pacientes com envolvimento neurológico.

Harris MK et al.: Movement disorders. Med Clin N Am 2009;93:371 [PMID: 19272514].

MaK CM, Lam CW: Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. Crt Rev Clin Lab Sc 2008;45:263 [PMID: 18568852].

INFECÇÕES E DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Infecções do SNC estão entre os distúrbios neurológicos mais comuns encontrados pelos pediatras. Embora as infecções estejam entre os distúrbios do SNC mais passíveis de tratamento, elas também têm um alto potencial de causar destruição catastrófica do sistema nervoso. É fundamental que o médico seja capaz de reconhecer infecções precocemente, para tratá-las e evitar uma destruição tecidual maciça.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pacientes com infecções do SNC, sejam causadas por bactérias, vírus ou outros microrganismos, apresentam manifestações similares. Sinais sistêmicos de infecção incluem febre, mal-estar e distúrbio da função cardíaca, pulmonar, hepática ou renal. Características gerais sugerindo infecção do SNC incluem cefaleia, rigidez de nuca, febre ou hipotermia, alterações no estado mental (incluindo irritabilidade, que evolui para letargia e coma), convulsões e deficits sensitivos e motores focais. A irritação meníngea se manifesta pela presença dos sinais de Kernig e Brudzinski. Em lactentes muito jovens, os sinais de irritação meníngea podem estar ausentes, e instabilidades da temperatura e hipotermia frequentemente são mais proeminentes do que a febre. Em lactentes jovens, uma fontanela abaulada e um aumento da circunferência craniana são achados comuns. Finalmente, pode ocorrer o desenvolvimento de papiledema, em particular em crianças mais velhas e em adolescentes. Paralisias de nervos cranianos podem se desenvolver de forma aguda ou gradual na evolução de infecções neurológicas. Não há sinal clínico ou sintoma específico para distinguir entre infecções bacterianas e infecções causadas por outros micróbios.

Durante a avaliação clínica inicial, deve-se procurar por condições que predispõem o paciente à infecção do SNC. Infecções envolvendo os seios paranasais ou outras estruturas da cabeça e do pescoço podem resultar em extensão direta da infecção para dentro do compartimento intracraniano. Traumatismos cranianos abertos, procedimentos neurocirúrgicos recentes, imunodeficiência e presença de uma derivação mecânica podem predispor à infecção intracraniana.

B. Achados laboratoriais

Quando há suspeita de infecções do SNC, deve-se obter sangue para um hemograma completo, painel bioquímico geral e cultura. Mais importante, no entanto, é a obtenção de LCS. Na ausência de deficits neurológicos focais ou sinais de herniação do tronco cerebral, o LCS deve ser imediatamente colhido de qualquer paciente com suspeita de infecção grave do SNC. Na presença de papiledema ou sinais motores focais, a punção lombar deve ser retardada até a execução de um procedimento de neuroimagem para excluir a presença de lesões expansivas. O tratamento deve ser iniciado mesmo se a punção lombar for postergada. Geralmente, é seguro obter líquido cerebrospinal em lactentes com exame neurológico não focal, mesmo que a fontanela esteja abaulada. O líquido espinal deve ser examinado para a presença de hemácias e leucócitos, concentração proteica, concentração de glicose, bactérias e outros microrganismos. Além disso, devem ser realizados exames sorológicos, imunológicos e detecção de ácido nucleico (PCR) no líquido espinal, visando identificar o organismo específico. O líquido espinal, que contém uma alta proporção de leucócitos polimorfonucleares, uma alta concentração de proteínas e baixa concentração de glicose, sugere fortemente uma infecção bacteriana (ver Capítulo 40). Um LCS contendo predominantemente linfócitos, concentração alta de proteína e baixa concentração de glicose sugere infecção com micobactéria, fungos, bactérias incomuns e alguns vírus, como o

vírus da coriomeningite linfocítica, o herpes simples, o vírus da parotidite e os arbovírus (ver Capítulos 38 e 41). O LCS que contém uma alta proporção de linfócitos, concentração de proteínas normal ou apenas levemente aumentada e uma concentração normal de glicose é mais sugestivo de infecções virais, apesar de meningites bacterianas parcialmente tratadas também poderem resultar deste tipo de alteração do LCS. Achados liquóricos típicos em uma variedade de distúrbios infecciosos e inflamatórios são apresentados no Quadro 23-2.

Em alguns casos, pode ser necessária uma biópsia cerebral para identificação da presença de organismos específicos e esclarecimento diagnóstico. Infecções pelo herpes-vírus simples podem ser confirmadas usando o teste PCR para demonstrar DNA do herpes no líquido espinal. Este exame possui uma sensibilidade de 95% e especificidade de 99%. Uma biópsia cerebral pode ser necessária para detectar o raro caso PCR-negativo do herpes simples e diversas infecções parasitárias ou para uma suspeita parainfecciosa ou pós-infecciosa com achados ambíguos no exame do líquido cerebrospinal (p. ex., vasculite).

C. Imagem

Exames de neuroimagem com TC e RM podem ser úteis para demonstrar a presença de abscesso cerebral, inflamação meníngea ou problemas secundários, como infartos venosos e arteriais, hemorragias e derrames subdurais, quando há suspeitas. Além disso, esses procedimentos podem identificar seios paranasais ou outras infecções focais nas regiões da cabeça e do pescoço, relacionadas com infecção do SNC. Janelas ósseas tomográficas podem demonstrar anormalidades ósseas, como fraturas basilares.

Os EEGs podem ser úteis na avaliação de pacientes que tiveram convulsões na sua apresentação. As alterações frequentemente são inespecíficas e caracterizadas por lentidão generalizada. Em algumas instâncias, como infecção por herpes-vírus simples ou infecção focal por enterovírus, podem ser precocemente observadas descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (DELPs) durante a evolução, como uma das anormalidades mais precoces do exame para sugestão do diagnóstico. Os EEGs também podem mostrar lentidão local sobre regiões infartadas ou nos abscessos (mais raros).

MENINGITE BACTERIANA

Infecções bacterianas do SNC podem se apresentar de forma aguda (sintomas evoluindo rapidamente por 1-24 h), subaguda (sintomas evoluindo por 1-7 dias) ou crônica (sintomas evoluindo por mais de 1 semana). Infecções bacterianas difusas envolvem as leptomeninges, as estruturas corticais superficiais e os vasos sanguíneos. Apesar do termo *meningite* ser usado para descrever essas infecções, não devemos esquecer que o parênquima cerebral também está inflamado e que as paredes dos vasos podem estar infiltradas por células inflamatórias, o que resulta em lesão celular endotelial, estenose vascular e isquemia e infarto secundários. Características clínicas gerais da meningite bacteriana (e de meningoencefalites virais) estão delineadas no Quadro 23-25.

Quadro 23-25 Encefalite

Definição: inflamação cerebral (geralmente aguda)
Clínica: (febre, cefaleia) convulsões, paralisia motora, distúrbio de consciência
Laboratório: aumento de células e proteínas no LCS; cultura/PCR; sorologia LCS/sangue
Radiografia: edema (?focal), desmielinização, ?infartos
Patologia: células perivasculares, substância cinzenta, neurofagia; edema, desmielinização, gliose
Infecciosa: (95%) enteroviroses, *Mycoplasma*, herpes, EVB, outros vírus
Incomum: bactéria, fungos, protozoários
Algumas causas são transmitidas por mosquito ou carrapato; sazonais
Para-/pós-infecciosas (EDA): 25% durante ou após infecção respiratória ou exantema; mais frequentemente não se identifica o agente etiológico
Tratamento: de apoio
Herpes: aciclovir
EDA: esteroides, IGIV?, troca de plasma

EDA, encefalite disseminada aguda, LCS, líquido cerebrospinal; EBV, vírus Epstein-Barr; IGIV, imunoglobulina intravenosa; PCR, reação em cadeia da polimerase.
Dados de Lewis P, Glaser CA: Encephalitis. *Pediatr Rev* 2005;26:347.

Patologicamente, o processo inflamatório envolve todas as estruturas intracranianas em algum grau. Na fase aguda, esse processo inflamatório pode resultar em edema cerebral ou distúrbio do fluxo de LCS através e para fora do sistema ventricular, resultando em hidrocefalia.

Tratamento

A. Medidas específicas

(Ver também Capítulos 37, 38 e a seção sobre infecções bacterianas no Capítulo 40.)

Enquanto se aguardam os resultados dos exames diagnósticos, o médico deve iniciar uma cobertura com antibiótico de amplo espectro, como observado na sequência da discussão. Depois que microrganismos específicos tenham sido identificados, o tratamento antibiótico deve ser adaptado com base nos padrões do antibiograma. Meningite bacteriana em crianças com menos de 3 meses de idade é tratada inicialmente com cefotaxima (ou ceftriaxona quando a criança tem mais de 1 mês de idade) e ampicilina; o último agente é usado para tratar infecções por *Listeria* e infecções por enterococos, que raramente afetam crianças mais velhas. Crianças com mais de 3 meses de idade recebem ceftriaxona, cefotaxima ou ampicilina, além de gentamicina. Se não for possível excluir o *Streptococcus pneumoniae* por meio da coloração de Gram inicial, são adicionadas vancomicina ou rifampicina até que se obtenha o resultado das culturas, porque pneumococos resistentes à penicilina são comuns nos EUA. O tratamento pode ser simplificado quando o antibiograma permitir. A duração do tratamento é de 7 dias para infecções meningocócicas, 10 dias para infecção por *Haemophilus influenzae* ou infecção por pneumococos e 14-21 dias para outros microrganismos. Uma resposta clínica lenta ou a ocorrência de complicações pode prolongar a necessidade de tratamento.

B. Medidas gerais e de suporte

Crianças com meningite bacteriana com frequência se apresentam sistemicamente enfermas. Deve-se procurar pelas seguintes complicações, que devem ser tratadas intensivamente: hipovolemia, hipoglicemia, hiponatremia, acidose, choque séptico, aumento da pressão intracraniana, convulsões, coagulação intravascular disseminada e infeção metastática (p. ex., pericardite, artrite ou pneumonia). As crianças devem, inicialmente, ser monitoradas de perto (monitor cardíaco, equilíbrio hídrico rígido e avaliação neurológica, várias vezes ao dia), não receber alimento até que estejam neurologicamente estáveis, permanecer isoladas até que o microrganismo seja conhecido, ser reidratadas com soluções isotônicas até que se apresentem normovolêmicas e, então, receber líquidos intravenosos contendo dextrose e sódio até o nível de manutenção (desde que não ocorram perdas não comuns).

Complicações

Anormalidades do equilíbrio hidroeletrolítico podem resultar de produção excessiva ou insuficiente de hormônio antidiurético e requerem monitoração cuidadosa e ajustes apropriados na administração de líquidos. A monitoração do sódio no soro a cada 8-12 h, durante os primeiros 1-2 dias, e de sódio na urina quando há suspeita de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, normalmente detecta problemas significativos.

Convulsões podem ocorrer em até 30% das crianças com meningite bacteriana. As convulsões tendem a ser mais comuns em recém-nascidos e menos comuns em crianças mais velhas. Convulsões focais persistentes ou focais associadas a deficits neurológicos focais sugerem fortemente derrame subdural, abscesso ou lesão vascular, como infarto arterial, infartos venosos corticais ou trombose de seio dural. Como convulsões generalizadas em uma criança metabolicamente comprometida podem deixar sequelas graves, o reconhecimento e o tratamento precoce são essenciais; alguns médicos preferem a fenitoína para o tratamento agudo, porque seu efeito sedativo é menor que o do fenobarbital.

Derrames subdurais ocorrem em até 50% das crianças jovens com meningite por *S. pneumoniae*. Derrames subdurais são frequentemente observados em exames de TC do crânio durante a evolução da meningite. Eles não requerem tratamento, a não ser que estejam produzindo hipertensão intracraniana ou efeito de massa progressivo. Apesar de derrames subdurais poderem ser detectados em crianças com febre persistente, não devem sempre passar por coleta de amostra ou ser drenados caso o microrganismo infectante seja o *H. influenzae*, o meningococo ou o pneumococo. Estes geralmente são esterilizados com a duração de um tratamento padrão, e uma febre que diminui lentamente durante uma recuperação não complicada pode ser seguida clinicamente. Sob qualquer outra circunstância, no entanto, a aspiração do líquido para documentar a esterilização ou para alívio da pressão deve ser considerada. É interessante notar que o prognóstico não piora com derrames subdurais.

Edema cerebral pode participar na produção de aumento da pressão intracraniana, requerendo tratamento com dexametasona, agentes osmóticos, diuréticos ou hiperventilação; monitoramento contínuo da pressão pode ser necessário.

Sequelas de meningite a longo prazo resultam da destruição inflamatória direta de células cerebrais, lesões vasculares ou gliose secundária. Deficits motores e sensitivos focais, distúrbio visual, perda auditiva, convulsões, hidrocefalia e uma variedade de deficits de nervos cranianos podem resultar da meningite. Uma perda auditiva neurossensorial na meningite por *H. influenzae* ocorre em aproximadamente 5-10% dos pacientes em acompanhamentos a longo prazo. Estudos recentes sugeriram que a adição precoce de dexametasona ao regime antibiótico pode reduzir um pouco o risco de perda auditiva em algumas crianças com meningite *bacteriana* (ver Capítulo 40).

Além da variedade de distúrbios mencionados nesta seção, alguns pacientes com meningite desenvolvem retardo mental e graves transtornos de comportamento que limitam seu desempenho escolar e a *performance* posterior em suas vidas.

ABSCESSO CEREBRAL

Achados clínicos

Pacientes com abscesso cerebral com frequência parecem estar sistemicamente enfermos, como pacientes com meningite bacteriana; porém, além disso, apresentam sinais de deficits neurológicos focais, papiledema e outras evidências de aumento da pressão intracraniana ou de uma lesão tumoral. Os sintomas podem estar presentes por uma semana ou mais; crianças com meningite bacteriana geralmente apresentam febre por alguns dias. Condições predisponentes para o desenvolvimento de abscesso cerebral incluem traumatismo craniano penetrante, infecção crônica da orelha média, mastoide ou dos seios paranasais (especialmente do seio frontal), infecção dentária ou pulmonar crônica, lesões cardiovasculares que permitem um fluxo sanguíneo da direita para a esquerda (incluindo malformações arteriovenosas) e endocardite. Infecções dos seios paranasais causam mais abscessos subdurais-epidurais, orbitais e frontais ou empiemas do que abscessos intracerebrais. Relatos recentes identificaram uma predisposição a abscesso cerebral em pacientes com doença cardíaca e imunossupressão aguda (nesta última com uma causa fúngica e infecção por *Citrobacter* em lactentes.

Quando há uma forte suspeita de abscesso cerebral, procedimentos de imagem, como TC ou RM com contraste, devem ser feitos antes de uma punção lombar. (Uma TC pode não identificar uma coleção epidural.) Se for identificado um abscesso cerebral, uma punção lombar pode ser perigosa e raramente altera a escolha do antibiótico ou o tratamento clínico, uma vez que as anormalidades do LCS em geral refletem somente inflamação parameníngea ou são normais. Com a disseminação a partir de focos sépticos contíguos, estreptococos e bactérias anaeróbias são mais comuns. Estafilococos frequentemente entram a partir do local do traumatismo ou se disseminam a partir de infecções distantes ou ocultas. Organismos entéricos podem formar um abscesso a partir da otite crônica. Infelizmente, culturas feitas em um grande número de abscessos cerebrais permanecem negativas.

O diagnóstico de abscesso cerebral se baseia primariamente em uma forte suspeita clínica, sendo confirmado por um procedimento de neuroimagem. Marcadores inflamatórios fortemente positivos (taxa de hemossedimentação, proteína C reativa) são

úteis na triagem. Resultados normais serão improváveis em pacientes com abscesso cerebral. Alterações EEG são inespecíficas, mas frequentemente mostram um alentecimento focal na região do abscesso cerebral.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de abscesso cerebral inclui qualquer condição que produz deficits neurológicos focais e aumento da pressão intracraniana, como neoplasias, derrames subdurais, infartos cerebrais e certas infecções (herpes simples, cisticercose e toxocaríase).

Tratamento

O tratamento inicial para infecção a partir de focos contíguos presumidos inclui penicilina e metronidazola. O cefotaxim é uma boa alternativa para a penicilina, especialmente quando há suspeita de microrganismos entéricos. Organismos entéricos também são frequentemente suscetíveis a sulfametoxazol-trimetoprima. Suspeita de infecção por estafilococos ou sua identificação a partir de uma amostra de aspiração deve ser tratada com nafcilina ou vancomicina (para discussão sobre *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina [SARM], ver Capítulo 37). O tratamento pode incluir consulta neurológica e anticonvulsivantes e, se necessário, tratamento de edema. Em estágios iniciais, os abscessos cerebrais são áreas de cerebrite focal e podem ser "curados" com tratamento antibiótico isolado. Abscessos encapsulados requerem drenagem cirúrgica.

Prognóstico

A taxa de mortalidade no tratamento de abscessos cerebrais é inferior a 5%. Abscessos cerebrais não tratados levam à destruição tecidual irreversível, podendo romper para dentro do ventrículo, produzindo deterioração catastrófica da função neurológica e óbito. Como abscessos cerebrais são frequentemente associados a doença sistêmica e infeções sistêmicas, a taxa de óbito nesses pacientes é em geral mais elevada.

INFECÇÕES VIRAIS

Infecções virais do SNC podem envolver primariamente as meninges (meningites) (ver Capítulo 38) ou o parênquima cerebral (encefalite) (ver Quadro 23-25). Todos os pacientes, no entanto, apresentam algum grau de envolvimento de meninges e parênquima cerebral (meningoencefalite). Muitas infecções virais são generalizadas e difusas, mas algumas viroses, notavelmente o herpes simples e algumas enteroviroses, causam caracteristicamente doença de predomínio focal. Algumas viroses têm uma afinidade para populações específicas de células do SNC. O vírus da pólio e outros enterovírus podem infectar seletivamente as células do corno anterior (poliomielite) e alguns neurônios motores intracranianos.

Apesar de a maioria das infecções virais do sistema nervoso apresentar uma evolução aguda ou subaguda na infância, podem ocorrer infecções crônicas. Panencefalite esclerosante subaguda, por exemplo, representa uma infecção crônica indolente causada por um vírus do sarampo alterado, caracterizando-se clinicamente por neurodegeneração progressiva e convulsões.

Reações inflamatórias dentro do sistema nervoso podem ocorrer durante o estágio convalescente de infecções virais sistêmicas. Inflamação parainfecciosa ou pós-infecciosa do SNC resulta em diversos distúrbios bem reconhecidos: encefalomielite disseminada aguda (EMDA; 25% das encefalites), mielite transversa, neurite ótica, polineurite e síndrome de Guillain-Barré. Os achados da RM na EMDA são característicos: lesões desmielinizantes, observadas em imagens T_2 e FALIR, são a chave do diagnóstico. Pequenas e grandes lesões da substância branca podem imitar achados na esclerose múltipla (EM), mas não são comuns para EM e podem envolver substância branca, como o córtex, os gânglios basais, especialmente o tálamo. Alterações radiológicas em geral são explícitas quando o paciente é avaliado pela primeira vez, mas ocasionalmente aparecem somente dias a semanas mais tarde. Por isso, exames seriados ou repetidos podem ser necessários.

Os corticosteroides são benéficos. A prática atual é administrar alta dose terapêutica, seguida por prednisona via oral com redução em 4-6 semanas. A maioria dos grupos pediátricos usa inicialmente metilprednisona intravenosa (10-30 mg/kg/dia até uma dose máxima de 1 g/dia) ou dexametasona (1mg/kg/dia) por 3-5 dias (não existem estudos comparativos de dose à disposição). Em pacientes refratários, a IGIV ou plasmaférese (ou ambas) pode ser eficaz. Raramente, a EMDA apresenta recorrência (encefalomielite disseminada aguda bifásica; biEMD ou BEMD). Uma recorrência após mais de 3 meses de tratamento deve levantar uma forte suspeita de EM. Infecções virais congênitas também podem afetar o SNC. O CMV, o herpes-vírus simples, a varicela (atualmente rara, devido à imunização) e o vírus da rubéola são as causas mais notáveis de lesão cerebral viral intrauterina.

O tratamento das infecções virais do SNC geralmente está limitado a medidas sintomáticas e de apoio, exceto para o herpes-vírus simples (Acyclovir). Acyclovir também é usado em alguns pacientes com infecções do SNC pelo vírus varicela-zóster. O vírus do Nilo Ocidental (*West Nile virus*), novo nos EUA, é um flavivírus transmitido por artrópodes. É encontrado em mosquitos, pássaros e cavalos e, em 1991, foi responsável por 27% dos pacientes hospitalizados com encefalite e fraqueza muscular em Nova Iorque. Catorze por cento apresentavam encefalite apenas, e 6% apresentavam meningite asséptica. Estudos de anticorpos do LCS e PCR (57% positivos para RNA viral) são ferramentas diagnósticas. Atualmente, a infecção é endêmica no oeste dos EUA, particularmente na Califórnia.

A doença costuma ser assintomática ou leve em pacientes pediátricos. Paralisia e óbito ocorrem mais comumente nos idosos.

ENCEFALOPATIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Síndromes neurológicas associadas diretamente com infecção pelo HIV incluem encefalite subaguda, meningite, mielopatia, polineuropatia e miosite. Além disso, infecções oportunistas secundárias do SNC ocorrem em pacientes com imunossupressão induzida pelo HIV. Infecções por *Pneumocystis, Toxoplasma e* CMV são particularmente comuns. Leucoencefalopatia multifocal — uma infecção secundária pelo papilomavírus — e infecções por herpes

simples e varicela-zóster também ocorrem com frequência em pacientes com infecção HIV. Diversos fungos (especialmente criptococos), micobactérias e infecções bacterianas têm sido descritos.

Nesses pacientes, anormalidades neurológicas também podem resultar de distúrbios neoplásicos não infecciosos. Linfoma primário do SNC e linfoma metastático do sistema nervoso são as neoplasias mais frequentes do sistema nervoso nesses pacientes. Ver Capítulos 31, 37 e 39 para diagnóstico e tratamento da infecção pelo HIV.

OUTRAS INFECÇÕES

Uma grande variedade de outros microrganismos, incluindo *Toxoplasma*, micobactérias, espiroquetas, riquétsias, amebas e micoplasmas, pode causar infecções do SNC. O envolvimento do SNC nessas infecções geralmente é secundário a infecção sistêmica ou outros fatores predisponentes. Culturas apropriadas e exames sorológicos são necessários para confirmar infecções por esses organismos. Um tratamento antibiótico parenteral para essas infecções é discutido no Capítulo 37.

DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS NÃO INFECCIOSOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O diagnóstico inicial de infecções bacterianas, virais e de outras infecções microbianas do SNC inclui distúrbios que causam infecção, para os quais não foi identificado um microrganismo causal específico. Sarcoidose, doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico, outros distúrbios colágeno-vasculares e doença de Kawasaki são exemplos. Nesses distúrbios, a inflamação do SNC ocorre em associação com manifestações sistêmicas características que permitem um diagnóstico correto. A abordagem do envolvimento do SNC nesses distúrbios é a mesma do tratamento da doença sistêmica.

OUTRAS ENCEFALOPATIAS PARAINFECCIOSAS

Em associação com infecções sistêmicas ou outras doenças, a disfunção do SNC pode ocorrer na ausência de inflamação ou infecção direta do SNC. A síndrome de Reye é um exemplo proeminente desse tipo de encefalopatia, que ocorre frequentemente em associação com varicela vírus ou outras infecções virais respiratórias ou sistêmicas. Na síndrome de Reye, podem ocorrer edema cerebral e disfunção cerebral, mas não há evidência de qualquer envolvimento direto do sistema nervoso pelo microrganismo ou pela inflamação. Na síndrome de Reye, o edema cerebral é acompanhado de disfunção hepática e infiltração gordurosa do fígado. Como resultado dos esforços de desencorajar o uso de ácido acetilsalicílico nas doenças febris da infância, o número de pacientes com síndrome de Reye diminuiu acentuadamente. No entanto, a precisa relação entre ácido acetilsalicílico e síndrome de Reye não é clara.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla (EM) pode ser benigna na infância; 2-5% dos indivíduos com EM apresentam o início dos sintomas antes dos 16 anos de idade. A formação de um grupo de estudos pediátricos de EM levou à publicação de um suplemento de *Neurology*, resumindo a EM pediátrica e os distúrbios relacionados. (Ver citação Krupp e Hertz, incluída nas referências a seguir). Seguem os pontos essenciais:

- A esclerose múltipla pode iniciar com sintomas clinicamente isolados (SCI) de desmielinização do SNC. Exemplos são neurite óptica; mielite transversa; ou disfunção do tronco cerebral, cerebelar; ou ausência de febre hemisférica ou encefalopatia (ao passo que a EMDA geralmente apresenta ambos).
- Características clínicas atípicas (pense em *outros* diagnósticos) incluem febre e envolvimento do sistema nervoso periférico ou outros sistemas orgânicos. Resultados laboratoriais aberrantes (para EM) podem incluir aumento da taxa de hemossedimentação ou pleocitose acentuada do LCS.
- Um diagnóstico de EM demanda múltiplos episódios de desmielinização do SNC, separados no tempo e no espaço. RM (muitos critérios de ajuste fino) e alterações no líquido espinal (faixas oligoclonais, índice IgG) são exames laboratoriais chave.
- O diagnóstico diferencial inclui especialmente EMDA. Tabelas excelentes, exemplos e critérios são abundantemente encontrados na publicação suplementar de *Neurology*. Muitas outras infecções, distúrbios metabólicos e doenças degenerativas podem imitar EM.
- Tratamento agudo (principalmente corticosteroides) e prevenção ou modulação das recorrências são extrapolados de estudos em adultos; estudos pediátricos ainda estão sendo desenvolvidos.

Adame N et al.: Sinogenic intracranial empyema in children. Pediatrics 2005;116:e461 [PMID: 16190693].

Alshekhlee A et al.: Opsoclonus persisting during sleep in West Nile encephalitis. Arch Neurol 2006;63:1324 [PMID: 16966514].

Avery RA et al.: Prediction of Lyme meningitis in children from a Lyme disease-endemic region. Pediatrics 2006;117:e1 [PMID: 16396843].

Chang LY et al.: Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. N Engl J Med 2007;356:1226 [PMID: 17377160].

Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr: Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin North Am 2005;52:795 [PMID: 15925663].

Christie LJ et al.: Pediatric encephalitis: What is the role of Mycoplasma pneumoniae? Pediatrics 2007;120:305 [PMID: 17671056].

Davis LE et al.: West Nile virus neuroinvasive disease. Ann Neurol 2006;60:286 [PMID: 16983682].

Feigin RD: Use of corticosteroids in bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:355 [PMID: 15071293].

Goodkin HP et al.: Intracerebral abscess in children: Historical tends at Children's Hospital Boston. Pediatrics 2004;113:1765 [PMID: 15173504].

Grose C: The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children. Pediatr Infect Dis J 2004;23:253 [PMID: 15014302].

Hayes EB: West Nile virus disease in children. Pediatr Infect Dis J 2006;25:1065 [PMID: 17072131].

Helperin JJ et al.: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (and evidence-based review). Neurology 2007;69:91 [PMID: 17522387].

Huang MC et al.: Long-term cognitive and motor deficits after enterovirus 71 brainstem encephalitis in children. Pediatrics 2006; 118:e1785 [PMID: 17116698].

Kennedy PG: Neurological infection. Lancet Neurol 2004;3:13 [PMID: 14693102].

Khurana DS et al.: Acute disseminated encephalomyelitis in children: Discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. Pediatrics 2004;116:431 [PMID: 16061599].

Krupp LB, Hertz DP (editors): Pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 2007;68(Suppl 2) [PMID: 17438241].

Lewis P, Glaser CA: Encephalitis. Pediatr Rev 2005;26:353 [PMID: 16199589].

Lindsey NP et al.: West Nile virus disease in children, United States, 1999–2007. Pediatrics 2009;123(6):e1084. Pasquinelli L: Enterovirus infections. Pediatr Rev 2006;27:e14 [PMID: 16473836].

Silvia MT, Licht DJ: Pediatric central nervous system infections and inflammatory white matter disease. Pediatr Clin North Am 2005;52:1107 [PMID: 16009259].

Tenembaum SN: Disseminated encephalomyelitis in children. Clin Neurol Neurosurg 2008;110(9):928 [PMID: 18272282].

Tenembaum SN et al.: Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 2007;68(16 Suppl 2):S23 [PMID: 17438235].

Torok M: Neurological infections: Clinical advances and emerging threats. Lancet Neurol 2007;6:16 [PMID: 17166795].

Tyler KL: West Nile virus infection in the United States. Arch Neurol 2004;61:1190 [PMID: 15313835].

Van de Beek D et al.: Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD004405 [PMID: 17253505].

Whitley RJ, Kimberlin DW: Herpes simplex encephalitis: Children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:17 [PMID: 15685145].

SÍNDROMES QUE SE APRESENTAM COMO PARALISIA FLÁCIDA AGUDA

A paralisia flácida que se desenvolve em horas ou poucos dias sugere o envolvimento do complexo de motoneurônio inferior (ver seção sobre síndrome da criança hipotônica ou *Floppy Infant Syndrome*). Células do corno anterior (medula espinal) podem estar envolvidas pela infecção viral (poliomielite paralítica) ou por doença paraviral ou pós-viral imunologicamente mediada (mielite transversa aguda). Os troncos nervosos (polineurite) podem estar comprometidos, como na síndrome de Guillain-Barré, ou afetadas por toxinas (difteria ou porfiria). A junção neuromuscular pode estar bloqueada por toxina de carrapato ou toxina botulínica. A paralisia raramente será devida à doença metabólica (paralisia periódica) ou doença muscular inflamatória (miosite). Uma lesão comprimindo a medula espinal deve ser excluída. As costas frequentemente estão sensíveis à percussão nesse local. Radiografias simples podem mostrar erosão óssea ou discal; RM pode evidenciar uma medula espinal deslocada ou comprimida. Vários exemplos com discussões pertinentes estão incluídos em uma edição recente de *Pediatrics in review* (2007, volume 28; ver referências ao final desta seção).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Características que auxiliam no diagnóstico são idade, história de doença precedente ou em remissão, presença de febre (junto com paralisia), rapidez de progressão, achados relativos aos nervos cranianos e achados sensoriais (Quadro 23-26). O exame pode mostrar achados de trato longo (trato piramidal), causando reflexos aumentados, e um sinal de Babinski positivo. O trato espinotalâmico pode estar interrompido, causando perda da sensibilidade térmica e dolorosa. Dor nas costas e sensibilidade à percussão podem estar presentes, assim como incontinência intestinal e vesical. Frequentemente, a paralisia é ascendente, simétrica e dolorosa (dor muscular ou mialgia). Achados laboratoriais ocasionalmente são diagnósticos.

B. Achados laboratoriais

Um exame do LCS é útil. Estudos de imagem da coluna vertebral (radiografias simples) e da medula espinal (RM) ocasionalmente são importantes. Culturas virais (LCS, garganta e fezes) e titulagens ajudam no diagnóstico de poliomielite. Uma taxa de hemossedimentação elevada pode sugerir tumor ou abscesso; a presença de anticorpo antinuclear pode sugerir arterite do lúpus. (Ver Quadro 23-26).

EMG e estudos da condução nervosa (ECN) podem ser úteis para ajudar no diagnóstico de polineuropatia. Os ECN são úteis na síndrome de Guillain-Barré: as primeiras alterações são retardo ou ausência de reflexos H ou F. Mais tarde, o ECN motor mostra latência distal prolongada, bloqueio de condução ou dispersão temporal, ocorrendo essas alterações em 50% dos pacientes em 2 semanas e em 85% em 3 semanas. Achados EMG de potenciais de fibrilação e aumento do potencial de ação muscular com estimulação de alta frequência são sugestivos de botulismo. Raramente, elevação das enzimas musculares ou até mesmo mioglobinúria pode ajudar no diagnóstico de paralisia miopática. Estudos da porfirina urinária e exames para metais pesados (arsênico, tálio e chumbo) podem revelar aquelas causas tóxicas raras da paralisia polineuropática.

Diagnóstico diferencial

A criança que estava bem e fica paralisada frequentemente apresenta polineurite. A mielite transversa aguda ocorre na criança afebril. Uma criança que está doente e febril no momento da paralisia costuma apresentar mielite transversa aguda ou poliomielite. Abscesso epidural agudo da medula espinal (ou outra lesão compressiva) deve ser excluído. A poliomielite é muito rara na população imunizada nos EUA. Enterovírus 71 e doença do Nilo Ocidental são duas causas mais novas. Paralisia decorrente de picada de carrapato ocorre sazonalmente (primavera e verão). O carrapato geralmente é encontrado no couro cabeludo da região occipital. A remoção é curativa.

Paralisia decorrente de toxina botulínica ocorre mais comumente naqueles com idades inferiores a 6 meses (ver Capítulo 40). Abuso de substâncias intravenosas pode levar a mielite e paralisia. Além disso, a mielopatia crônica ocorre com duas infecções por vírus da imunodeficiência humana: HTLV-I e HTLV-II (atualmente denominada HIV-1).

Complicações

A. Fraqueza e insuficiência respiratória

Uma atenção precoce e cuidadosa à oxigenação é essencial. Administração de oxigênio, intubação, respiração mecânica

Quadro 23-26 Paralisia flácida aguda em crianças

	Poliomielite (espinal e bulbar paralítica) com ou sem encefalite	Síndrome de Guillain-Barré (AIDP)	Botulismo	Paralisia pela picada do carrapato	Mielite transversa e neuromielite óptica
Etiologia	Vírus da pólio tipos I, II e III; outras enteroviroses, por exemplo, EV-71; cepa da vacina do vírus da pólio (rara); vírus do Nilo Ocidental: epidêmico em pássaros; mosquitos infectam cavalos, humanos. EV-71 é uma doença de mão-pé-boca, raramente paralítica.	Hipersensibilidade retardada — com anticorpos antiganglíosídeo mediados pelas células T. Infecções por micoplasma e virais (EBV; CMV), *Campylobacter jejuni*, hepatite B.	Toxina do *Clostridum botulinum*. Bloqueio da junção neuromuscular. Com menos de 1 ano de idade, a toxina é sintetizada no intestino por microrganismos ingeridos como esporos ou no mel. Em idades mais avançadas, a toxina é ingerida com alimentos. Raramente é encontrada uma ferida infectada.	Provável interferência com transmissão do impulso nervoso causado pela toxina na saliva do carrapato.	Geralmente desconhecida; múltiplos vírus (herpes, EBV, varicela, hepatite A), frequentemente pós-viral (ver síndrome de Guillain-Barré).
História	Nenhuma, ou inadequada imunização de pólio. Sintomas respiratórios altos ou de GI seguidos por uma pausa curta. Paralisia bulbar mais frequente após tonsilectomia. Frequentemente epidêmica, no verão e começo do outono.	Sintomas respiratórios ou GI inespecíficos precedendo o quadro em 5-14 dias são comuns. Em qualquer época do ano, apesar de existir uma incidência um pouco mais baixa no verão.	No lactente: ambiente empoeirado (p. ex., áreas em construção). Nos mais velhos: envenenamento alimentar. Muitas vezes horas a dias após ingestão de alimento contaminado.	Exposição ao carrapato (carrapato canino no oeste dos EUA; carrapatos da madeira). Irritabilidade 12-24 h antes do início de uma paralisia ascendente rapidamente progressiva.	Sintomas raramente compatíveis com esclerose múltipla ou neurite óptica. Progressão do início até a paraplegia com frequência rápida, geralmente sem uma história de infecção bacteriana.
Queixas acompanhantes	Febril no momento da paralisia. Sinais meníngeos, dores musculares e espasmos. Fraqueza assimétrica disseminada ou segmentar (cervical, torácica, lombar). Sintomas bulbares precoces ou antecedendo a fraqueza de extremidades; ansiedade, delírio.	Fraqueza simétrica de extremidades inferiores, que pode ascender rapidamente para braços, tronco e face. A criança que já verbaliza pode se queixar de parestesias. Febre incomum. Fraqueza facial precoce. A variante de Miller-Fisher se apresenta com arreflexia, ataxia e oftalmoplegia (rara).	No lactente: obstipação, sucção e choro fracos. "Hipotônico". Apneia. Letargia. Choque (causa de SMSI?). Paralisia bulbar. Nos mais velhos: visão borrada, diplopia, ptose, sufocamento e fraqueza.	Início e progressão rápida de paralisia flácida ascendente; frequentemente acompanhada de dor e parestesias. Paralisia das extremidades superiores no segundo dia após o início. Às vezes, ataxia aguda.	Dor nas raízes nervosas e nas costas em cerca de 30-50% dos casos. Perda sensorial acompanhada de paralisia de desenvolvimento rápido. Dificuldades esfincterianas são comuns. Febre (58%).
Achados	Fraqueza flácida, geralmente assimétrica. Nível medular: Lombar: pernas, abdome inferior. Cervical: ombro, braço, pescoço, diafragma. Bulbar: respiratório, nervos cranianos inferiores. Encefalopatia acompanha paralisia do Nilo Ocidental.	Fraqueza flácida, simétrica, em geral mais intensa proximalmente, mas pode ser mais distal ou ter distribuição uniforme. Raramente nervos cranianos IX-XI, III-VI. Variante Miller-Fisher: oftalmoplegia, ataxia. Envolvimento bulbar pode ocorrer. Distúrbio distal leve da sensibilidade postural, vibratória e tátil; difícil de avaliar em crianças jovens.	Lactentes: fraqueza flácida. Alerta. Fraqueza ocular, pupilar, facial. Reflexos tendinosos profundos diminuídos. Sucção e vômito ausentes. Obstipação. Nos mais velhos: paralisia de acomodação, movimentos oculares. Deglutição fraca. Paralisia respiratória.	Paralisia flácida, simétrica. Paralisia de nervo craniano e bulbar (respiratória), ataxia, distúrbios esfincterianos e deficits sensoriais podem ocorrer. Alguns têm febre. O diagnóstico baseia-se em encontrar uma picada de carrapato, o que pode ocorrer com maior frequência na região occipital do couro cabeludo.	Na fase inicial, paraplegia com arreflexia abaixo do nível da lesão; mais tarde, pode existir hiper-reflexia. Perda sensorial abaixo e hiperestesia ou sensibilidade normal acima do nível de lesão. Paralisia vesical e retal. Raramente pode estar presente neurite óptica.

(continua)

Quadro 23-26 Paralisia flácida aguda em crianças (*continuação*)

	Poliomielite (espinal e bulbar paralítica) com ou sem encefalite	Síndrome de Guillain-Barré (AIDP)	Botulismo	Paralisia pela picada do carrapato	Mielite transversa e neuromielite óptica
LCS	Pleocitose (20 – 500 + células) com predomínio de PMN nos primeiros dias, mais tarde, predomínio de monócitos. Proteína frequentemente elevada (50-150 mg/dL). LCS IgM positiva no Nilo Ocidental.	Dissociação albumino-citológica; 10 ou menos células mononucleares com proteína alta após 1 semana. Glicose normal. IgG pode estar elevada. Nilo Ocidental apresentará células; nervos podem estar envolvidos em uma mielorradiculite.	Normal.	Normal.	Geralmente não há bloqueio à manometria; LCS pode apresentar aumento de proteína, pleocitose com predomínio de células mononucleares, aumento de IgG.
EMG/ECN	EMG mostra denervação após 10-21 dias. Condução nervosa normal. Amplitude reduzida no Nilo Ocidental.	ECN pode ser normal no início (na primeira semana). Alterações iniciais são reflexos F ou H lentos a ausentes. Alterações desmielinizantes são tipicamente observadas 7-10 dias após início dos sintomas.	EMG característica: BSAP (*brief small abundant potentials,* ou potenciais pequenos e curtos). Estimulação com alta frequência mostra um aumento de CMAP. Útil, mas não diagnóstica.	Condução nervosa mais lenta; retorna rapidamente ao normal depois da remoção do carrapato.	No início, normal. Denervação ao nível da lesão após 10-21 dias.
Outros exames	Vírus nas fezes e garganta. Titulagem sorológica seriada de IgG, IgM no Nilo Ocidental. Hiponatremia em 30% dos casos de Nilo Ocidental.	Procurar por causa específica, como infecção, intoxicação, doença autoimune. Anticorpos antigangliosídeo para GM (GQ1b na síndrome de Miller-Fisher).	No lactente: cultura de fezes, toxina. Raramente a toxina é positiva no soro. Nos mais velhos: toxina sérica (ou da ferida).	Leucocitose, frequentemente com eosinofilia moderada.	Exames de raio X normais não excluem abscesso medular epidural. RM para excluir lesões medulares compressivas. A medula pode estar edemaciada na mielite.
Evolução e prognóstico	A paralisia geralmente é máxima 3-5 dias após o início. Pode ocorrer paralisia vesical transitória. ***Atenção:*** a mortalidade é mais alta em decorrência de insuficiência respiratória e superinfecção.	Evolução progressiva por alguns dias a cerca de 2 semanas. ***Atenção:*** ameaça de complicações é maior em decorrência de insuficiência respiratória (10%), crises autonômicas (p. ex., pressão sanguínea muito variável, arritmia) e superinfecção. A maioria se recupera completamente. Plasmaférese pode desempenhar um papel. IGIV. Ocasionalmente ocorrem recorrências.	No lactente: tratamento de suporte. Penicilina. Imunoglobulina anti-botulismo por via IV (IGBIV). Assistência respiratória, alimentação por sonda. Evitar aminoglicosídeos. Nos mais velhos: penicilina, antitoxina, assistência respiratória prolongada. Prognóstico: excelente. É fatal em 3% dos casos.	A remoção completa do carrapato é seguida de melhora rápida e recuperação. Caso contrário, a taxa de mortalidade em decorrência de paralisia respiratória é muito alta.	É possível um alto grau de recuperação funcional. O benefício exercido pelos corticosteroides é controverso no que diz respeito ao encurtamento da duração da crise aguda ou na alteração da evolução geral. Plasmaférese. IGIV: benefício não comprovado.

[a]AMAN é a neuropatia axial motora aguda (variante incomum nos EUA).
AIDP, neuropatia desmielinizante inflamatória aguda; CMAP, potenciais de ação muscular compostos; CMV, citomegalovírus, LCS, líquido cerebrospinal; EBV, vírus Epstein-Barr; EMG, eletromiografia; EV-71, enterovírus 71; GI, gastrintestinal; IGIV, imunoglobulina intravenosa; RM, ressonância magnética; SNC, sistema nervoso central; ECN, estudos de condução nervosa; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; SMSI, síndrome da morte súbita infantil.

assistida e aspiração cuidadosa das secreções podem ser necessárias. Aumento da ansiedade e um aumento na pressão diastólica e sistólica são sinais precoces de hipoxia. Deterioração dos achados espirométricos (volume de expiração forçada em 1 segundo e capacidade vital total) pode indicar a necessidade de intubação controlada e apoio respiratório, sendo uma maneira importante de monitoração, uma vez que os gases sanguíneos podem estar normais mesmo em estágios tardios de insuficiência respiratória.

B. Infecções

A pneumonia é comum, especialmente em pacientes com paralisia respiratória. Terapia antibiótica é melhor orientada por meio dos resultados de culturas. Infecções vesicais ocorrem quando há necessidade de um cateter de permanência, decorrente de paralisia vesical. A recuperação da mielite pode ser retardada pela infecção do trato urinário.

C. Crise autonômica

Isso pode ser uma causa de óbito na síndrome de Guillain-Barré. É recomendável atenção estrita aos sinais vitais para detectar e tratar hipotensão ou hipertensão e arritmias cardíacas em um ambiente de terapia intensiva, pelo menos no início da evolução e em pacientes gravemente enfermos.

Tratamento

A maioria dessas síndromes não tem tratamento específico e, por isso, o fundamental é o tratamento de suporte, Carrapatos que provocam paralisias devem ser removidos. Outros tratamentos incluem o uso de eritromicina nas infecções por *Mycoplasma* e imunoglobulina no botulismo do lactente. Distúrbios associados reconhecidos (p. ex., endócrinos, neoplásicos ou tóxicos) devem ser tratados de maneira apropriada. Cuidado de suporte também envolve fisioterapia respiratória, oferta adequada de líquidos e alimentos, cuidados vesicais e intestinais, prevenção de escaras de decúbito e, em muitos casos, apoio psiquiátrico.

A. Corticosteroides

Os corticosteroides não desempenham um papel no tratamento da síndrome de Guillain-Barré. Sintomas autonômicos (p. ex., hipertensão) na polineuropatia podem necessitar de tratamento.

B. Plasmaférese, imunoglobulina intravenosa

Troca de plasma ou IGIV tem sido benéfica em casos moderados ou graves da síndrome de Guillain-Barré.

C. Terapia fisiátrica

A instituição de medidas de reabilitação é mais indicada quando os sintomas agudos desaparecerem e o paciente estiver estável.

D. Antibióticos

Antibióticos apropriados e drenagem são necessários na presença de abscesso epidural.

Baldovsky M et al.: Index of suspicion, case 1. Pediatr Rev 2006;27:147 [PMID: 16581956].

Banwell BL: The long (-itudinally extensive) and the short of it: transverse myelitis in children. Neurology 2007;68:1447 [PMID: 17470744].

Dalakas MC: Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA 2004;291:2367 [PMID: 15150209].

Defresne P et al.: Acute transverse myelitis in children: Clinical course and prognostic factors. J Child Neurol 2003;18:401 [PMID: 12886975].

Dimario FJ Jr: Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. Pediatrics 2005;116:226 [PMID: 15995056].

Fox CK et al.: Recent advances in infant botulism. Pediatr Neurol 2005;32:149 [PMID: 15730893].

Francisco AM, Arnon SS: Clinical mimics of infant botulism. Pediatrics 2007;119:826 [PMID: 17403857].

Greenberg BM et al.: Idiopathic transverse myelitis. Neurology 2007;68:1614 [PMID: 17485649].

Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-Barré syndrome. Lancet 2005;366:1653 [PMID: 16271648].

Janner D, Barron SA: Index of suspicion, case 1 (Back pain). Pediatr Rev 2007;28:27 [PMID: 17197457].

Kincaid O, Lipton HL: Viral myelitis: An update. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6:469 [PMID: 17074281].

Li Z, Turner RP: Pediatric tick paralysis: Discussion of two cases and literature review. Pediatr Neurol 2004;31:304 [PMID: 15464647].

Korinthenberg R et al.: Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barre syndrome: A prospective multicentre study. Neuropediatrics 2007;38(1):10–17.

Qualia CM et al.: Index of suspicion, case 3 (Fever and leg weakness). Pediatr Rev 2007;28:193 [PMID: 17473124].

Risko W: Infant botulism. Pediatr Rev 2006;27:36 [PMID: 16473839].

Sejvar JJ et al.: West Nile virus-associated flaccid paralysis. Emerg Infect Dis 2005;11:1021 [PMID: 16022775].

Shahar E: Current therapeutic options in severe Guillain-Barré syndrome. Clin Neuropharmacol 2006;29:45 [PMID: 16518134].

Taylor Z et al.: Index of suspicion. Pediatr Rev 2006;27:463 [PMID: 17671863].

Thompson JA et al.: Infant botulism in the age of botulism immune globulin. Neurology 2005;64:2029 [PMID: 15917401].

Tsiodras S et al.: *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: A comprehensive review. Eur J Neurol 2006;13:112 [PMID: 16490040].

Wingerchuk DM: Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Neurologist 2007;13:2 [PMID: 17215722].

DISTÚRBIOS DA INFÂNCIA QUE AFETAM OS MÚSCULOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Geralmente fraqueza muscular indolor e simétrica, mais proximal do que distal (sinal de Gower positivo, excesso de lordose ao caminhar, marcha desajeitada).
- Reflexos profundos preservados comparados com fraqueza muscular.
- Níveis sorológicos normais a elevados de creatinocinase (CK).
- Geralmente, ENC normais; EMG com achados miopáticos (Quadro 23-27).

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Enzimas do soro

Os níveis sorológicos da creatinocinase (CK) refletem lesão muscular ou "vazamentos" do músculo para dentro do plasma. Em geral, os níveis de CK são normais a levemente aumentados nas miopatias e acentuadamente elevados nas distrofias musculares, em até 50-100 vezes, como na distrofia muscular de Duchenne. Medicamentos e nível de atividade podem afetar os níveis de CK, por exemplo, após uma EMG ou um procedimento de biópsia muscular. Os corticosteroides podem suprimir os níveis, apesar de doença muscular muito ativa, por exemplo, na polimiosite.

Estudos eletrofisiológicos

Estudos da condução nervosa (ECN) e eletromiografia com agulhas (EMG) frequentemente são úteis na diferenciação de processos miopáticos e neurogênicos. Em geral, os ECN são normais em distúrbios musculares. Nas polineuropatias desmielinizantes, os ECN podem mostrar alentecimento das velocidades de condução ou bloqueio da condução. A EMG envolve a inserção de um eletrodo de agulha dentro do músculo para o registro de potenciais elétricos musculares. O exame inclui a avaliação de atividade espontânea anormal (p. ex., potenciais de fibrilação e fasciculação, descargas miotônicas, descargas mioquímicas, descargas complexas repetitivas) e potenciais de ação de unidade motora (PAUM). Nas miopatias, os PAUM durante a contração são caracteristicamente de curta duração, polifásicos e aumentados em número para a força de contração (padrão de interferência aumentado). Nos processos neuropáticos, os PAUM são polifásicos, de grande amplitude e apresentam um recrutamento diminuído.

Biópsia muscular

Uma biópsia muscular pode ser útil no diagnóstico de um distúrbio muscular, quando adequadamente executada. É importante fazer a biópsia de um músculo afetado e considerar o momento da biópsia. O músculo submetido à biópsia deve ser escolhido com base no grau da fraqueza (i.e., músculos mais fracos apresentarão mais patologia do que músculos fortes). Exames de imagem com RM ou ultrassom podem ajudar a guiar a escolha de um local apropriado. Biópsias realizadas no período neonatal podem ser de utilidade limitada, uma vez que as alterações patológicas podem não ser evidentes em um músculo imaturo. Deve-se tomar cuidado para evitar locais onde foram feitos exames anteriores de EMG com agulha ou locais de injeções, pois elas podem levar a áreas de inflamação focal. Achados comuns das distrofias musculares incluem variação no tamanho e na forma das fibras musculares, aumento de tecido conectivo, infiltração intersticial com tecido adiposo, áreas de degeneração e regeneração, áreas focais de alterações inflamatórias e núcleos centralizados. Miopatias tipicamente não apresentam os ciclos de degeneração/regeneração observados nas distrofias.

Imunocoloração para proteínas da membrana do sarcolema, para matriz de colágeno circundante e para componentes da fibra muscular é uma ferramenta valiosa. Por exemplo, a demonstração de ausência de colágeno VI é praticamente diagnóstica de distrofia muscular congênita de Ullrich. No passado, a ausência de coloração de distrofina na membrana do sarcolema na biópsia muscular era diagnóstica da distrofia muscular de Duchenne, mas a análise de mutação do gene distrofina é o passo inicial preferido, dada a rápida disponibilidade do exame comercial.

Exame genético e detecção de portador

Análise de mutação para distrofia de Duchenne e Becker é considerada o passo inicial para o diagnóstico, embora seja preciso dizer que o exame facilmente disponível não é exaustivo, e um resultado inicial negativo não exclui o diagnóstico. A completa caracterização da mutação é crítica, e novos tratamentos visando mutações específicas estão aparecendo. O exame de portador também deve ser oferecido para todas as mães, não só para propósitos de aconselhamento genético, mas também porque os portadores têm um risco aumentado para o desenvolvimento de miocardiopatia.

O exame genético para outras miopatias e distrofias musculares deve ser guiado pelos achados clínicos, níveis de CK no soro e resultados de biópsia muscular. Testes comercialmente disponíveis estão à disposição para muitos desses distúrbios (ver Quadro 23-27).

O aconselhamento genético é particularmente importante para famílias de pacientes com uma atrofia muscular espinal. O exame de deleção do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN) tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 100%. O exame de portador, junto com o aconselhamento genético, também deve ser oferecido, uma vez que a taxa de portador é de 1 em 25 a 1 em 50, dependendo da etnia.

Complicações

Apesar de fraqueza muscular esquelética poder ser profunda nos distúrbios musculares, a maior morbidade e mortalidade é originada por complicações cardiorrespiratórias. Avanços no tratamento de suporte, especialmente no manejo crítico, tiveram um impacto tremendo nos cuidados desses pacientes. Ventilação não invasiva, melhor manejo das secreções e geração de tosse eficaz são alguns exemplos. Outras complicações incluem retardo na motilidade gastrintestinal ou pseudo-obstrução. Contraturas são uma complicação particularmente frustrante, podendo limitar a mobilidade desses pacientes, causar dor e afetar a qualidade de vida. Alguns pacientes com DMD podem apresentar retardo mental não progressivo, com QI com um desvio-padrão abaixo da média normal.

Tratamento

O tratamento de pacientes com distúrbios musculares é predominantemente de suporte, e medicamentos que alteram a progressão da doença ainda são limitados. Aos pacientes com distrofia muscular tipo Duchenne (DMD)/distrofia muscular de Becker (DMB) deve ser oferecido um tratamento com corticosteroides (prednisona/prednisolona e deflazacort), que tem demonstrado aumentar o período de deambulação independente em aproximadamente 2,5 anos, preservando a força respiratória e a função cardíaca até a segunda década. Iniciando-se o tratamento com esteroides entre os 4 e 8 anos de idade, quando a função motora se encontra em um platô ou em declínio, o impacto sobre a

Quadro 23-27 Distrofias musculares, miopatias, miotonias e doenças do corno anterior na infância

Doença	Padrão genético	Idade de início	Manifestação precoce	Músculos envolvidos	Reflexos
Distrofias musculares					
Distrofia muscular de Duchenne (pseudo-hipertrófica infantil)	Recessivo ligado ao X; Xp21; 30-50% não têm história familiar e apresentam mutações espontâneas.	2-6 anos; raros em lactentes.	Desajeitamento, fadiga fácil ao deambular, correr e subir escadas. Andar na ponta dos dedos; marcha desajeitada ("pato") com lordose lombar excessiva. Retardos motores. Manobra de Gowers positiva.	Músculos proximais (cintura pélvica ou escapular); pseudo-hipertrofia do gastrocnêmio, tríceps braquial e vasto lateral. Na segunda década, pode ocorrer o desenvolvimento de escoliose progressiva, miocardiopatia e fraqueza respiratória.	Abalos do joelho +/– ou 0; abalos do tornozelo + para ++
Distrofia muscular de Becker (início tardio)	Recessivo ligado ao X; Xp21.	Variável: infância até idade adulta.	Similar à Duchenne.	Similar à Duchenne.	Similar à Duchenne.
Distrofia muscular de cinturas	Autossômico dominante, autossômico recessivo e formas ligadas ao X.	Variável; infância precoce à idade adulta.	Fraqueza com distribuição de acordo com o tipo. Marcha desajeitada ("pato"), dificuldade para subir escadas. Lordose lombar excessiva.	Envolvimento lento, progressivo e simétrico dos músculos proximais; envolve caracteristicamente os músculos da cintura pélvica e escapular.	Geralmente presentes
Distrofia muscular facioescapuloumeral (Landouzy-Déjérine)	A maioria apresenta deleções hereditárias autossômicas dominantes de D4Z4 em 4q35; em 10-30% dos casos são esporádicos.	Geralmente no final da 1ª-5ª décadas, dependendo do local da deleção.	Redução dos movimentos faciais com incapacidade de fechar os olhos, sorrir ou assobiar. Dificuldade de levantar os braços acima da cabeça.	Músculos da face, cintura escapular (bíceps, tríceps) frequentemente assimétricos. Deltoide e antebraço estão poupados. Setenta e cinco por cento apresentam perda auditiva neurossensorial; 60%, doença de Coats; 89%, retardo mental.	Presentes
Miopatias congênitas					
Miopatia miotubular	Recessiva ligada ao X; Xq27.	Período neonatal.	Lactente hipotônico; hipotonia grave e insuficiência respiratória.	Ptose, oftalmoplegia; fraqueza distal e proximal grave e simétrica.	+ para –
Miopatia do core central	Maioria autossômica dominante, algumas autossômicas recessivas, 19q13, RYR1.	Infância à idade adulta.	Movimentos fetais reduzidos; hipotonia; contraturas do tornozelo.	Fraqueza proximal não progressiva maior nas pernas que nos braços, fraqueza facial leve, movimentos oculares normais.	+ para –
Miopatias metabólicas					
Doença de Pompe	Autossômica recessiva 17q23.	Apresentação clássica no lactente; presente aos 6 meses de idade. Juvenil: 2-18 anos de idade.	Hipotonia grave, hepatomegalia, miocardiopatia, hipoventilação. Fraqueza dos músculos proximais.	Músculos proximais mais do que distais, músculos bulbares e respiratórios. Infecções respiratórias recorrentes; hipoventilação noturna.	0
Distúrbios dos canais iônicos					
Paralisia hipercalêmica periódica	Autossômica dominante 17q35.	Infância, geralmente na primeira década de vida.	Fraqueza flácida episódica, precipitada por repouso após exercício, estresse, jejum ou frio.	Músculos proximais e simétricos, músculos distais podem estar envolvidos quando exercitados.	Normais, mas podem ser 0 durante o episódio.

Biópsia muscular	Outros exames diagnósticos	Tratamento	Prognóstico
Áreas de degeneração e regeneração, variação no tamanho da fibra, alterações inflamatórias, proliferação de tecido conectivo. Imunocoloração para distrofina ausente.	EMG miopática. Níveis de CK podem ser de até 50-100 × normal. Eles caem com aumento de gravidade da doença, refletindo a substituição do músculo por tecido adiposo/conectivo. Exame genético mostra deleção em 60%, ao passo que 5-15% são mutações de ponto, depleções intrônicas ou repetições.	Corticosteroides podem prolongar a deambulação independente por 2,5 anos se iniciados entre os 4 e 8 anos de idade; o tratamento é de apoio. Acompanhamento pulmonar e cardíaco cuidadoso deve ser mantido devido ao risco de insuficiência cardiorrespiratória na 2ª-3ª décadas de vida. Osteoporose deve ser tratada com cálcio e vitamina D.	Pacientes estão presos à cadeira de rodas por volta dos 12 anos de idade. Morte decorrente de causas cardiorrespiratórias geralmente ocorre no início dos 20 anos.
As mesmas que as anteriores, exceto a imunocoloração para distrofina que está reduzida e não ausente.	Como o anterior.	Como o anterior.	Variável. Os pacientes podem continuar a deambular 15-20 anos após os primeiros sintomas. A expectativa de vida é aproximadamente normal.
Necrose e divisão da fibra, aumento do tecido conectivo endomisial e inflamação, imunocoloração ausente para diversas proteínas DGC no subtipo.	EMG miopática. CK frequentemente > 5.000 UI/L. RM das pernas pode mostrar envolvimento seletivo (p. ex., músculos perônios na miopatia de Miyoshi).	Tratamento fisiátrico. Ecocardiograma para avaliar miocardiopatia. PFTs para avaliar fraqueza respiratória. Não existe tratamento curativo à disposição.	Variável de acordo com o subtipo.
Alterações miopáticas inespecíficas; variação no tamanho da fibra, aumento moderado do tecido conectivo endomisial, alterações inflamatórias leves.	Alterações miopáticas crônicas inespecíficas. CK leve a moderadamente elevada (< 1.500 UI/L).	Não existem tratamentos curativos disponíveis. O manejo da dor é importante. Identificar e tratar perda auditiva, teleangiectasias retinianas, insuficiência respiratória (1% dos casos). Estudos clínicos em andamento com β_2-agonistas. Estudos mostram possível benefício com mono-hidrato de creatinina e exercício.	Variável e inversamente relacionado com a idade de início dos sintomas. Problemas bulbares, respiratórios e cardíacos com risco de morte são raros, de modo que a expectativa de vida é normal.
Fibras musculares pequenas e arredondadas, semelhantes a tubos. Rarefação central irregular com trabéculas radiais.	CK normal a levemente elevada. EMG miopática com fibrilações e descargas complexas repetitivas.	Não há tratamento curativo. Apoio respiratório e nutricional. Em alguns casos, foram relatadas hemorragias hepáticas e peritoneais.	Óbito geralmente ocorre antes dos 5 meses de idade.
Tamanho variável da miofibra; coloração oxidativa mostra núcleos centrais sem atividade mitocondrial.	CK elevada, alterações miopáticas leves à EMG, RM muscular mostra sinal T1 aumentado.	Tratamento fisiátrico. Necessidade de acompanhamento respiratório. Evitar anestésicos inalatórios e succinilcolina devido ao risco de hipertermia maligna.	Fraqueza não progressiva. A expectativa de vida é normal.
Coloração de vacúolos citoplasmáticos lisossômicos positiva com fosfatase ácida.	CK elevada em lactentes (< 10 × normal). CK levemente aumentada em adolescentes.	Terapia de reposição enzimática com α-alglucosidase (Myozyme). Apoio respiratório e nutricional. Monitorar miocardiopatia. Como anterior.	
Paralisia hipercalêmica periódica.	CK normal a 300 UI/L; crises associadas a K^+ no soro; NCS mostra aumento da amplitude CMAP após 5 minutos de exercício.	Muitas crises podem ser curtas e não necessitam de tratamento; tratar as crises agudas com carboidratos; se necessário, tratamento crônico com acetazolamida.	Crises podem ser mais frequentes com o avançar da idade.

(continua)

Quadro 23-27 Distrofias musculares, miopatias, miotonias e doenças do corno anterior na infância (*continuação*)

Doença	Padrão genético	Idade de início	Manifestação precoce	Músculos envolvidos	Reflexos
Distrofias musculares congênitas (DMC)					
DMC com envolvimento do SNC: inclui deficiência de laminina α_2 laminina (merosina), DMC de Ullrich	Autossômica dominante, autossômica recessiva.	Nascimento até o 1º mês de idade.	Hipotonia, fraqueza generalizada. Contraturas proximais e hipermobilidade frouxa distal.	Fraqueza muscular generalizada e fraqueza dos músculos respiratórios.	0 a +
DMC com envolvimento do SNC: Fukuyama (DMCF). Walker-Warburg (WW), músculo-olho-cérebro (MOC)	Recessivo; 6 genes identificados (incluindo *PMT*). Associada a anormalidades da glicosilação de α-distroglican.	Nascimento até 9 meses.	Fraqueza grave; retardo motor profundo; retardo mental grave. MOC com miopia congênita grave, hipoplasia retiniana.	Fraqueza grave generalizada.	Variável
Hipotonia congênita benigna (Oppenheim)	Variável.	Variável.	Somente hipotonia. Reflexos tendinosos profundos positivos. Exames laboratoriais e biópsia normais.	Músculos somáticos (músculos respiratórios poupados).	Normais a diminuídos
Distúrbios miotônicos					
Distrofia miotônica tipo 1 (DM1)	Autossômica dominante, repetição tripla de CTG expandido no cromossomo 19q13.	Apresentação congênita.	Movimentos fetais diminuídos, insuficiência respiratória, dificuldades na alimentação, sucção e deglutição.	Fraqueza generalizada; envolvimento facial e faríngeo importante; retardo mental.	Diminuídos a 0
		Início típico adolescente a adulto (2ª-4ª década).	Queixas de dificuldade para abrir potes, soltar objetos, manipular objetos pequenos.	Fraqueza mais distal que proximal; envolve mãos e pés. Liberação lenta do aperto de mão ou fechamento palpebral (miotonia); cataratas; resistência à insulina, defeitos da condução cardíaca.	+ a ++
Distrofia miotônica tipo 2 (DM2)	Repetição CCTG expandida autossômica dominante no cromossomo 3q21.	~ 8-60 anos de idade.	Queixas de dificuldade de subir escadas, levantar de cadeiras.	Fraqueza facial leve com proximal > distal e pernas > braços (geralmente flexores do quadril e extensores da perna); miopatia da preensão.	+ a ++
Miotonia congênita (Thomsens)	Autossômica dominante no cromossomo 7q35 no gene CLCN1.	Fase inicial da infância até idade adulta.	Hipertrofia muscular. Dificuldade em relaxar músculos após tê-los contraído, principalmente com frio ou estresse.	Fraqueza muscular proximal leve e fixa ou dificuldades funcionais leves (como subir escadas).	Normais
Miotonia congênita (Becker)	Autossômica recessiva no cromossomo 7q35 no gene CLCN1.	4-12 anos.	Miotonia, relaxa com exercício. Hipertrofia muscular de pernas e glúteos.	Fraqueza muscular distal leve; limitações decorrentes da miotonia (incapacidade de relaxamento muscular voluntário).	Normais
Atrofia muscular espinal					
AME tipo 1 (Werdnig-Hoffman)	Autossômica recessiva, raros grupos com hereditariedade autossômica dominante ou ligada ao X, 5q.	Primeiros 6 meses de vida.	Hipotonia, lactente hipotônico, com olhar alerta, fasciculações podem ser notadas na língua.	Fraqueza progressiva grave e simétrica dos músculos proximais e respiratórios; face poupada	0

Achados de biópsia muscular	Outros exames diagnósticos	Tratamento	Prognóstico
Deficiência de α_2-laminina: coloração de α_2-laminina ausente ou reduzida	CK normal a normal aumentada 10×: neuropatia leve. Alterações cutâneas na DMC Ullrich: hiperqueratose folicular.	A maioria nunca deambula, ou perde a capacidade de andar precocemente. Apoio respiratório é necessário precocemente.	Variável: óbito na 1ª-2ª décadas secundário à insuficiência respiratória.
Variabilidade no tamanho da fibra, núcleos internalizados, imunocoloração de α-distroglicano diminuída.	CK 400-4.000 UI/L, EMG miopática, resposta evocada pequena na eletrorretinografia, RM mostra alterações da substância branca, anormalidades de migração, lisencefalia, hipoplasia cerebelar.	Não há tratamento curativo. Apoio respiratório e nutricional. Tratamento das convulsões.	Variável, mas geralmente pobre, com óbito na 2ª década de vida decorrente de insuficiência respiratória.
Exames histoquímicos e imunoistoquímicos normais.	Este diagnóstico está diminuindo com estudos bioquímicos e genéticos cada vez mais sofisticados.	De apoio. Tratamento fisioterápico.	Bom (por definição). Poucos estudos a longo prazo documentados.
Alterações miopáticas leves, núcleos centralizados, variação no tamanho das fibras, fibras anelares.	CK geralmente normal. Miotonia elétrica à EMG. Cataratas ao exame com lâmpada de fenda. Níveis de testosterona diminuídos. ECG mostra defeitos de condução, arritmias ventriculares esquerdas. Resistência à insulina. Estudo do sono mostra hipercapnia e hipoventilação.	Não há tratamento curativo. Pacientes devem evitar medicamentos que predispõem à arritmia, como quinina, amitriptilina e digoxina. Devem ser seguidos de perto pelo pneumologista com estudos do sono, por cardiologistas devido ao risco de arritmias, por endocrinologista para resistência insulínica e por oftalmologista devido a cataratas. Pode ocorrer hipomotilidade GI com obstipação e pseudo-obstrução.	Sobrevida reduzida para 65 anos; média de sobrevida para 60 anos. 50% dos pacientes estão confinados à cadeira de rodas antes de morrer.
Alterações miopáticas leves: variação no tamanho das fibras, núcleos centralizados.	CK levemente aumentado. Miotonia à EMG. Cataratas observadas em 100%, arritmias cardíacas em 20% (menos que em DM1), resistência à insulina, 20%, perda auditiva em 20%.	Não há tratamento curativo. Medidas de apoio são as mesmas da DM1.	Prognóstico mais benigno que DM1.
Geralmente normal, apesar de poder haver ausência de fibras 2B.	Miotonia e alterações miopáticas leves à EMG; CK pode estar levemente aumentada em 3-4 vezes que o normal.	Tratamento sintomático com quinina, mexiletina, dilantina, carbamazepina. Pode melhorar com exercício. Piora com β_2-agonistas, aminoácidos monocarboxílicos, relaxantes musculares despolarizantes.	Expectativa de vida normal; rigidez muscular pode interferir na atividade, mas melhora com exercício.
Como o anterior.	Como o anterior.	Como o anterior.	Como o anterior.
Grandes áreas de atrofia de fibras musculares, as fibras maiores são tipo I.	EMG mostra potenciais de fibrilação e fasciculação, potenciais de unidade motora de grande amplitude. CK normal a levemente aumentada.	Não há tratamentos curativos. Apoio respiratório e nutricional. Estão sendo feitos exames clínicos com fenilbutirato de sódio, ácido valproico e riluzol.	Impossibilidade de sentar ou ficar em pé independentemente. Expectativa de vida < 2 anos sem suporte respiratório ou nutricional.

(continua)

Quadro 23-27 Distrofias musculares, miopatias, miotonias e doenças do corno anterior na infância (*continuação*)

Doença	Padrão genético	Idade de início	Manifestação precoce	Músculos envolvidos	Reflexos
AME tipo 2		Primeiros 18 meses.	Atrasos motores	Músculos proximais simétricos, progressivos, fraqueza respiratória leve a moderada, controle limitado da tosse e secreção.	0 a +
AME tipo 3 (Kugelberg-Welander)		Reconhecida após os 18 meses de idade.	Retardos motores, dificuldade de subir escadas, pode manter deambulação independente, mas pode perdê-la.	Fraqueza progressiva e simétrica de músculos proximais, +/– tremor das mãos.	0 a +
AME tipo 4		Idade adulta.	Marcha desajeitada.	Fraqueza progressiva leve de músculos proximais.	0 a ++

força muscular e função cardiorrespiratória é maior, de acordo com recentes parâmetros de diretrizes. Tratamentos promissores adicionais que focalizam a mutação de modo mais específico foram desenvolvidos na última década e atualmente fazem parte de estudos clínicos, incluindo *exon-skipping* e estratégias *read-through* que focalizam mutações específicas.

No passado, o prognóstico para doença infantil de Pompe era uniformemente sombrio, com óbito por volta de 1 ano de idade, mas a terapia de reposição enzimática com α-alglucosidase recombinante mudou o resultado para muitos desses pacientes. Estudos a curto prazo publicados de crianças com doença de Pompe mostraram melhora significativa após tratamento com α-alglucosidase, com melhora da sobrevida, capacidade respiratória, miocardiopatia e realização das capacidades motoras.

Até que tratamentos curativos para doenças musculares estejam disponíveis, a ênfase deve ser dada à desaceleração da deterioração progressiva da força muscular e da função cardiorrespiratória e à melhora da qualidade de vida.

Aartsma-Rus A et al.: Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. Muscle Nerve 2006;34:135–144 [PMID: 16770791].

American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine: Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve 2009;40:140–160 [PMID: 19533647].

Angelini C: The role of corticosteroids in muscular dystrophy: A critical appraisal. Muscle Nerve 2007;36:424–435 [PMID: 17541998].

Cossu G, Sampaolesi M: New therapies for Duchenne muscular dystrophy: Challenges, prospects and clinical trials. Trends Mol Med 2007;13:520–526 [PMID: 17983835].

Finder JD: A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, "respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy." Pediatrics 2009;123(Suppl 4): S239–S241 [PMID: 19420152].

Gauld LM: Airway clearance in neuromuscular weakness. Dev Med Child Neurol 2009;51:350–355 [PMID: 19379290].

Kinali M et al.: Congenital myasthenic syndromes in childhood: Diagnostic and management challenges. J Neuroimmunol 2008;201–202:6–12 [PMID: 18707767].

Kirschner J, Bonnemann CG: The congenital and limb-girdle muscular dystrophies. Arch Neurol 2004;61:189–199 [PMID: 14967765].

Kishnani PS et al.: A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006;148:671–676 [PMID: 16737883].

Kishnani PS et al.: Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8:267–288 [PMID: 16702877].

Kishnani PS et al.: Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007;68:99–109 [PMID: 17151339].

Moxley RT 3rd et al.: Practice parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2005;64:13–20 [PMID: 15642897].

Muntoni F et al.: Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. Lancet Neurol 2003;2:731–740 [PMID: 14636778].

Schara U et al.: Myotonic dystrophies type 1 and 2: A summary on current aspects. Semin Pediatr Neurol 2006;13:71 [PMID: 17027856].

Swoboda KJ et al.: Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007;22:957–966 [PMID: 17761650].

Tawil R et al.: Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve 2006;34:1 [PMID: 16508966].

Wang CH et al.: Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007;22:1027–1049 [PMID: 17761659].

MIOSITE AGUDA BENIGNA DA INFÂNCIA

A miosite aguda benigna da infância (*mialgia cruris* epidêmica) é caracterizada por dor muscular grave transitória e fraqueza, afetando principalmente as panturrilhas e ocorrendo 1-2 dias após uma infecção do trato respiratório superior. Apesar de os sintomas envolverem principalmente o músculo gastrocnêmio, todos os músculos esqueléticos parecem estar diretamente invadidos pelos vírus; episódios recorrentes são devidos a diversos tipos virais. Com a conversão sorológica ou o isolamento do vírus, a miosite aguda demonstrou ocorrer amplamente devido a *influenza* tipos B e A e, ocasionalmente, devido ao parainfluenza e adenovírus.

Achados de biópsia muscular	Outros exames diagnósticos	Tratamento	Prognóstico
Como anterior.	EMG também mostra potenciais de fibrilação e potencias de unidade motora amplos, mas as fasciculações não são tão comuns como no tipo AME 1; tremor dos dedos.	Não há tratamento curativo. Fraqueza respiratória leve a moderada, distúrbio respiratório relacionado ao sono e controle limitado da tosse e secreção requer um acompanhamento de perto pelo pneumologista.	Conseguirá ficar sentado sozinho, mas não ficará em pé sozinho. Setenta e cinco por cento chegam aos 25 anos de idade.
Como o anterior.	Similar ao AME tipo 2.	Não há tratamentos curativos.	Pode conseguir andar independentemente, mas pode perder esta capacidade. Expectativa de vida normal.
Como o anterior.	Similar ao AME tipo 2; frequentemente se nota tremor das mãos.	Não há tratamento curativo. Tratamento fisioterápico e aparelhos auxiliares. Sem problemas pulmonares.	Progressão lenta da fraqueza muscular. Expectativa de vida normal.

AAS, ácido acetilsalicílico; CK, creatinocinase; CPT, carnitina palmitoil transferase; LCS, líquido cerebrospinal; TC, tomografia computadorizada; ECG, eletrocardiograma; RM, ressonância magnética; PCR, reação de cadeia da polimerase.

Agyeman P et al.: *Influenza*-associated myositis in children. Infection 2004;32:199 [PMID: 15293074].

SÍNDROMES MIASTÊNICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fraqueza variável e assimétrica, geralmente começando ou aumentando com o uso (fadiga).
- Envolve os músculos extraoculares, bulbares e respiratórios.
- Resposta positiva à neostigmina e edrofônio.

Considerações gerais

As síndromes miastênicas se caracterizam por fatigabilidade fácil dos músculos, particularmente dos músculos extraoculares, bulbares e respiratórios. No período neonatal, no entanto, ou na tenra infância, a fraqueza pode ser tão constante e geral que uma criança afetada pode se apresentar de maneira inespecífica como uma criança hipotônica, ou *floppy infant*. São conhecidas três categorias gerais de síndromes miastênicas: miastenia neonatal transitória, miastenia *gravis* autoimune e miastenia congênita.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Miastenia neonatal (transitória) — Esse distúrbio ocorre em 12-19% dos lactentes nascidos de mães miastênicas, como resultado de uma transferência passiva do anticorpo materno do receptor da acetilcolina através da placenta. Os recém-nascidos apresentam fraqueza bulbar, dificuldade de alimentação, choro fraco e hipotonia antes do terceiro dia de vida.

2. Miastenia *gravis* juvenil — Semelhante à forma adulta da miastenia *gravis*. A miastenia *gravis* juvenil se caracteriza por fatigabilidade e fraqueza assimétrica. Contudo, mais da metade dos pacientes apresenta sintomas oculares (ptose ou oftalmoplegia), diferentemente dos pacientes adultos, que apresentam fraqueza dos membros. A fraqueza pode permanecer limitada aos músculos extraoculares em 10-15% dos pacientes, mas aproximadamente metade das crianças desenvolve sintomas sistêmicos ou bulbares dentro de 2 anos, e 75% dentro de 4 anos. Sintomas de fraqueza tendem a apresentar recorrência e remissão e podem ser precipitados por doenças ou medicações como antibióticos aminoglicosídeos. Sinais típicos incluem dificuldade de mastigar alimentos como a carne, disfagia, voz anasalada, ptose, oftalmoplegia e fraqueza proximal dos membros. Outros distúrbios autoimunes, como artrite reumatoide e doença da tireoide, podem ser achados associados.

3. Síndromes miastênicas congênitas — Essas síndromes são um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários, não imunes, da transmissão neuromuscular pré-sináptica, sináptica ou pós-sináptica. Os pacientes se apresentam com sintomas similares aos da miastenia *gravis*, mas o início é mais precoce, antes dos 2 anos de idade, e pode variar de um retardo motor leve a uma apneia episódica drástica. A resposta a anticolinesterases é variável, dependendo do tipo da síndrome miastênica congênita, e algumas formas podem piorar paradoxalmente. A distinção entre esse grupo de distúrbios e a miastenia *gravis* é importante, já que esses pacientes não se beneficiarão de uma timectomia, esteroides ou imunossupressores, mas pode ser clinicamente difícil diferenciar entre ambos.

B. Achados laboratoriais

1. Teste do inibidor da anticolinesterase

A. Teste da neostigmina — Em recém-nascidos e lactentes muito jovens, o teste da neostigmina pode ser preferido ao edrofônio (Tensilon), pois a duração mais longa de sua resposta permite uma melhor observação, especialmente dos movimentos de

sucção e deglutição. Existe um retardo de cerca de 10 minutos antes que o efeito se manifeste. O médico deve estar preparado para aspirar secreções e administrar atropina, se necessário.

B. Teste do edrofônio — Teste com edrofônio é usado em crianças mais velhas, capazes de cooperar em determinadas tarefas e que apresentam sinais clínicos facilmente observáveis, como ptose, oftalmoplegia ou disartria. A melhora máxima ocorre dentro de 2 minutos. Os testes inibidores da colinesterase podem ser limitados pela cooperação do paciente e pela falta de um sinal clínico facilmente observável.

2. Teste de anticorpo — Anticorpos de ligação ao receptor sorológico de acetilcolina, bloqueio e modulação são encontrados tipicamente (mas não sempre) na miastenia *gravis* juvenil autoimune. Apesar de não estudados especificamente na população pediátrica, na população geral de miastenia *gravis*, cerca de 40% dos pacientes soronegativos apresentam anticorpos músculo-específicos contra o receptor da tirosina cinase (MuSK). Anticorpos do receptor sorológico da acetilcolina ou anticorpos MuSK são frequentemente encontrados nas formas neonatal e juvenil. Nas formas juvenis, os estudos da tireoide são apropriados.

3. Exame genético — Exames genéticos comercialmente disponíveis são limitados para pacientes com síndromes miastênicas congênitas.

C. Estudos eletrofisiológicos

Estudos eletrofisiológicos podem ser úteis quando se considera a presença de síndromes miastênicas. Estimulação repetitiva de um nervo motor a taxas baixas de 2-3 Hz, com registro sobre um músculo apropriadamente escolhido, revela uma queda progressiva nos potenciais de ação musculares compostos com a quarta ou quinta repetição em pacientes miastênicos. Com taxas de estimulação mais altas de 50 Hz, pode haver uma regeneração transitória desse defeito antes que seja possível observar o declínio progressivo. Ambos os estudos são tecnicamente difíceis de realizar em crianças, uma vez que a estimulação repetitiva pode ser dolorosa e requer cooperação. Se esse estudo for negativo, uma EMG de fibra única em uma criança mais velha e cooperante pode ser útil do ponto de vista diagnóstico, mas é tecnicamente desafiadora e consome tempo, requerendo concentração por parte da criança. A EMG com estimulação de fibra única pode ser feita por eletromiografistas treinados.

D. Exames de imagem

Radiografia e TC de tórax em crianças mais velhas podem apresentar hiperplasia do timo. Timomas são raros em crianças.

Tratamento

A. Medidas gerais e de suporte

No recém-nascido ou na criança com crise miastênica ou colinérgica (ver seção a seguir sobre Complicações), o tratamento de suporte é essencial, e a criança deve ser monitorada em uma unidade de cuidados intensivos. A busca cuidadosa por sinais de insuficiência respiratória é crucial: exames à beira do leito incluem avaliação da tosse e contagem até 29 em uma respiração isolada. A incapacidade de fazer isso sinaliza insuficiência respiratória. Fraqueza de flexão do pescoço, voz anasalada e sialorreia também são sinais importantes a serem observados. O manejo das secreções e a assistência respiratória devem ser monitorados por uma equipe treinada de cuidados intensivos.

B. Tratamento

1. Inibidores da anticolinesterase

A. Brometo de piridostigmina — A piridostigmina é o tratamento de primeira linha em pacientes com miastenia *gravis* juvenil e fraqueza leve. Inibidores da anticolinesterase não modificam a progressão da doença, mas melhoram transitoriamente a força muscular. Para crianças mais jovens, a dose inicial é de 0,5-1 mg/kg, a cada 4-6 h. Em crianças mais velhas, a dose inicial é de 30-60 mg a cada 4-6 h. A dose diária máxima é de 7 mg/kg/dia, com uma dose máxima absoluta de 300 mg/dia. A dose deve ser ajustada para cada paciente, com base nos sintomas clínicos e efeitos colaterais.

B. Neostigmina — Quinze miligramas de neostigmina são aproximadamente equivalentes a 60 mg de brometo de piridostigmina. A neostigmina frequentemente causa hipermotilidade gástrica com diarreia, mas é a dose de escolha em recém-nascidos, nos quais um pronto atendimento pode salvar a vida. Pode ser administrada por via parenteral.

2. Tratamento imunomodelador — Pacientes com fraqueza mais grave e que não respondem ao tratamento com inibidores da colinesterase apenas necessitam de tratamento a longo prazo com imunomodulação. Nessa categoria, existem quatro opções terapêuticas: (1) plasmaférese, (2) imunoglobulinas intravenosas, (3) esteroides e (4) imunossupressores. O esteio do tratamento são os esteroides, mas alguns pacientes que não toleram ou não respondem aos esteroides podem requerer tratamento com outro imunossupressor, como azatioprina, ciclosporina ou mofetil micofenolato. Plasmaférese ou IgVI podem ser administrados a longo prazo, dependendo da gravidade dos sintomas, assim como no quadro agudo, com crises miastênicas. Destaque especial deve ser dado ao uso de esteroides que podem piorar transitoriamente os sintomas antes de algum benefício ser notado, especialmente com grandes doses iniciais.

Complicações

1. Crise miastênica — Insuficiência respiratória pode se desenvolver rapidamente em decorrência de fraqueza do músculo respiratório, músculos bulbares ou ambos, resultando em uma crise miastênica. As crises geralmente não são fatais, desde que os pacientes recebam suporte respiratório a tempo, assim como imunoterapia apropriada. No entanto, vigilância particular deve ser mantida, pois as crises podem ocorrer no contexto de doenças clínicas ou procedimentos cirúrgicos. Pacientes e seus cuidadores também devem ser alertados sobre o fato de que certas medicações são capazes de exacerbar a miastenia *gravis*, incluindo antibióticos aminoglicosídeos, relaxantes musculares e anestésicos.

2. Crise colinérgica — Uma crise colinérgica pode resultar de excesso de medicação com fármacos anticolinesterase.

A fraqueza resultante pode ser similar à das crises miastênicas, e os efeitos colaterais muscarínicos (diarreia, sudorese, lacrimejamento, miose, bradicardia e hipotensão) frequentemente estão ausentes ou são difíceis de avaliar. Na suspeita de crise colinérgica, os inibidores da colinesterase devem ser imediatamente suspensos, e uma melhora posterior sugere crise colinérgica. Assim como na crise miastênica, devem ser fornecidos cuidados respiratórios de apoio e imunoterapia apropriada.

C. Medidas cirúrgicas

Existem poucos dados sobre a eficácia da timectomia na população pediátrica. Alguns estudos sugerem que a timectomia nos primeiros anos do diagnóstico resulta em uma taxa de remissão mais alta em crianças brancas. Cuidados cirúrgicos e pós-cirúrgicos especializados são pré-requisitos.

Prognóstico

O prognóstico para miastenia neonatal (transitória) geralmente é bom, com resolução completa dos sintomas em 2-3 semanas. No entanto, o tratamento imediato com apoio respiratório apropriado no período de apresentação aguda é crucial, primariamente em decorrência do risco de aspiração de secreção. Depois disso, não é necessário nenhum outro tratamento. O prognóstico de síndromes miastênicas congênitas varia de acordo com o subtipo. Alguns subtipos mostram melhora da fraqueza com a idade. Outros apresentam apneia episódica com risco de morte, incluindo aqueles com mutações rapsina, mutações de canal rápido e mutações da acetiltransferase. Pacientes com miastenia *gravis* juvenil geralmente evoluem bem, com taxas de remissão espontânea maiores que as de pacientes adultos. Melhoras na respiração e no cuidado intensivo de suporte melhorarão o prognóstico para esses pacientes.

Chiang L et al.: Juvenile myasthenia gravis. Muscle & nerve 2009; 39(4):423–431 [PMID: 19229875].

Juel VC, Massey JM: Autoimmune myasthenia gravis: Recommendations for treatment and immunologic modulation. Curr Treat Opt Neurol 2005;7:3 [PMID: 15610702].

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2004;29(4):484–505 [PMID: 15052614].

Kinali M et al.: Congenital myasthenic syndromes in childhood: Diagnostic and management challenges. J Neuroimmunol 2008; 201–202:6–12 [PMID: 180707767].

PARALISIAS DE NERVOS PERIFÉRICOS

Fraqueza facial

Assimetria facial pode estar presente ao nascimento ou se desenvolver posteriormente de modo súbito ou gradual, unilateral ou bilateralmente. O envolvimento nuclear ou periférico dos nervos faciais resulta em queda da boca e incapacidade de fechar um ou ambos os olhos, particularmente quando os recém-nascidos ou crianças choram. A incapacidade de franzir a testa pode ser demonstrada em lactentes e crianças jovens, fazendo-os seguir uma luz dirigida verticalmente acima de suas testas. A perda do paladar nos dois terços anteriores da língua do lado envolvido pode ser demonstrada em crianças cooperantes por volta dos 4 ou 5 anos de idade. Brincando com a criança mais nova, o uso criterioso de um abaixador de língua pode permitir ao médico verificar se a face da criança se franze quando ela ingere alguma coisa azeda (p. ex., suco de limão); é aplicado com um cotonete na região anterior da língua. Na paralisia facial supranuclear, a capacidade de enrugar a testa está preservada devido à inervação bilateral.

Lesões do nervo facial durante o nascimento ocorrem em 0,25-6,5% dos nascidos vivos. Em alguns casos, o parto com fórceps é a causa; em outros, o lado da face afetado pode ter ficado pressionado contra a proeminência sacral. Com frequência, a causa não é determinada.

Fraqueza facial periférica adquirida (paralisia de Bell) de início súbito e causa desconhecida é comum em crianças. Frequentemente, ela segue uma doença viral (pós-infecciosa) ou traumatismo físico (p. ex., frio). Pode ser um sinal de apresentação da doença de Lyme, mononucleose infecciosa, herpes simples ou síndrome de Guillain-Barré e geralmente é diagnosticável por meio da história, do exame físico e dos exames laboratoriais apropriados. A paralisia crônica do nervo craniano VII pode ser um sinal de tumor do tronco cerebral.

Fraqueza facial bilateral na tenra idade pode ser decorrente de agenesia dos núcleos do nervo facial ou dos músculos (parte da síndrome de Möbius) ou pode ser familiar. Miastenia *gravis*, polineurite (síndrome de Miller-Fisher) e distrofia miotônica ou outras miopatias congênitas devem ser consideradas.

Fácies assimétrica durante o choro, na qual um dos lados do lábio inferior se deprime durante o choro (i.e., o lado normal) enquanto o outro lado não, geralmente é uma forma inocente de malformação congênita autossômica de hereditariedade dominante. O defeito em um dos pais (a assimetria em geral melhora com a idade) pode ser praticamente inaparente. A EMG sugere ausência congênita do músculo depressor angular do lábio inferior. Muitas vezes, a pressão do fórceps é erroneamente indicada como a causa dessa anomalia congênita inocente. Ocasionalmente, outros defeitos congênitos mais importantes acompanham a paralisia (p. ex., defeitos do septo cardíaco). Paralisia congênita unilateral do lábio inferior com fácies assimétrica ao chorar, muitas vezes atribuída à ausência congênita do depressor do ângulo da boca, está associada a malformações mais importantes em 10% dos casos, mais comumente defeitos cardíacos.

Na grande maioria dos casos de paralisia facial periférica isolada — seja devido a traumatismo de parto ou aquelas adquiridas posteriormente —, a melhora inicia em 1-2 semanas, e uma recuperação quase total ou total da função é observada dentro de 2 meses. Na paralisia grave com piscamento insuficiente, gotas de metilcelulose a 1% devem ser instiladas nos olhos para proteger a córnea durante o dia; à noite, a pálpebra deve ser fechada com um curativo de celofane. A massagem da face em sentido superior por 5-10 minutos, três a quatro vezes ao dia, pode ajudar a manter o tônus muscular. Tratamento com prednisona (2-4 mg/kg por via oral durante 5-7 dias) provavelmente não ajuda na recuperação. Na criança mais velha, o tratamento com aciclovir ou valciclovir (agente antiviral herpético) ou antibióticos (doença de Lyme) pode desempenhar um papel na paralisia de Bell.

Nas poucas crianças com fraqueza facial permanente e esteticamente desfavorável, a intervenção plástico-cirúrgica por volta dos 6 anos de idade ou mais pode ser benéfica. Novos procedimentos, como a fixação de músculos faciais ao músculo temporal e o transplante do XI nervo craniano, estão sendo desenvolvidos.

Akcakus M et al.: Asymmetric crying facies associated with congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. Turk J Pediatr 2004;46:191 [PMID: 15214756].

Ashtekar CS et al.: Best evidence topic report. Do we need to give steroids in children with Bell's palsy? Emerg Med J 2005;22:505 [PMID: 15983089].

Gilden DH: Clinical practice. Bell's palsy. N Engl J Med 2004; 351:1323 [PMID: 15385659].

Hato N et al.: Valcyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. Otol Neurotology 2007;28:408 [PMID: 17414047].

Kawaguchi K et al.: Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. Laryngoscope 2007;117:147 [PMID: 17202945].

Salinas RA et al.: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD001942 [PMID: 15495021].

Sapin SO et al.: Neonatal asymmetric crying facies: A new look at an old problem. Clin Pediatr (Phila) 2005;44:109 [PMID: 15735828].

Terada K et al.: Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection with a review of the literature. Scand J Infect Dis 2004;36:75 [PMID: 15000569].

Vorstman JA, Kuiper H: Peripheral facial palsy in children: Test for Lyme borreliosis only in the presence of other clinical signs. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:655 [PMID: 15106315].

POLINEUROPATIA CRÔNICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fraqueza e fatigabilidade dos membros de início insidioso, algumas vezes com dor ou distúrbio da sensibilidade; força e reflexos diminuídos.

Considerações gerais

A polineuropatia em geral tem um início insidioso e é lentamente progressiva. Crianças apresentam distúrbios da marcha e fatigabilidade fácil ao caminhar ou correr e, menos frequentemente, fraqueza e falta de destreza manual. Dor, sensibilidade ou parestesias são mencionadas com menos frequência. O exame neurológico revela fraqueza muscular, mais acentuada em porções distais das extremidades, com marcha escarvante e reflexos tendinosos profundos deprimidos ou ausentes. Deficits sensoriais ocorrem em uma distribuição de meias e luvas. Os músculos podem estar sensíveis, e podem ocorrer alterações tróficas, como pele vítrea ou em pergaminho e ausência de sudorese. Raramente, pode ser percebido um espessamento dos nervos ulnar e peroneal. Na neuropatia sensorial, o paciente pode não sentir traumatismos ou queimaduras pequenas, permitindo, assim, que o traumatismo ocorra.

Causas conhecidas incluem (1) toxinas (chumbo, arsênico, mercuriais, vincristina e benzeno); (2) distúrbios sistêmicos (diabetes melito, uremia crônica, hipoglicemia recorrente, porfiria, poliarterite nodosa e lúpus eritematoso); (3) estados inflamatórios (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neurite associada a parotidite ou difteria); (4) condições hereditárias, muitas vezes degenerativas, que, em algumas classificações, incluem certas doenças de depósito, leucodistrofias, degenerações espinocerebelares com componentes neurogênicos e síndrome de Bassen-Kornzweig; e (5) neuropatias sensoriais hereditárias ou motoras combinadas e neuropatias sensoriais. Polineuropatias associadas a processos malignos, deficiências de vitamina ou ingestão excessiva de vitamina B_6 não são relatadas ou são extremamente raras em crianças.

A neuropatia motora crônica de início insidioso mais comum em geral não tem uma causa identificável. Presume-se que essa neuropatia inflamatória desmielinizante crônica (NIDC) seja mediada imunologicamente e apresente uma evolução recidivante. Algumas vezes, ocorre fraqueza facial. Os níveis proteicos no LCS estão elevados. A velocidade de condução nervosa está mais lenta, e os achados de biópsia nervosa estão alterados. Raramente são demonstradas anormalidades imunológicas, apesar de os achados de biópsia de nervos poderem demonstrar infiltração de células redondas. Corticosteroides, IGIV repetida e, ocasionalmente, imunossupressores, podem ser benéficos a longo prazo.

Achados clínicos

A neuropatia hereditária é a causa mais comum documentada de neuropatia crônica na infância. Uma história genética cuidadosa (genealógica), exame físico e exame elétrico (condução nervosa motora e sensorial e EMG) do paciente e de seus familiares são as chaves do diagnóstico. Existem exames genéticos para muitas das variantes. A biópsia do nervo raramente é necessária.

Outras neuropatias hereditárias podem apresentar ataxia como achado proeminente, frequentemente se sobrepondo à neuropatia. Exemplos são a ataxia de Friedreich, a ataxia cerebelar dominante e a síndrome de Marinesco-Sjögren. Finalmente, algumas neuropatias hereditárias estão associadas a erros metabólicos identificáveis e, ocasionalmente, tratáveis (ver Quadros 23-20 e 23-21). Estes distúrbios são descritos com mais detalhes no Capítulo 34.

O diagnóstico laboratorial de polineuropatia crônica é feito por meio de medidas das velocidades de condução nervosa motora e sensorial. A EMG pode mostrar um padrão neurogênico. Os níveis de proteína no LCS frequentemente estão aumentados, algumas vezes com um aumento do índice de IgG. A biópsia de nervo, com estimulação das fibras e coloração para metacromasia, pode demonstrar a perda da mielina e, em menor grau, perda dos axônios e aumento do tecido conectivo ou lamelas concêntricas (o assim chamado aspecto em casca de cebola) ao redor da fibra nervosa. A biópsia muscular pode mostrar o padrão associado à denervação. Outros exames laboratoriais dirigidos a causas específicas mencionadas incluem a triagem para metais pesados e para distúrbios metabólicos, renais ou vasculares.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é dirigido para distúrbios específicos sempre que possível. O tratamento com corticosteroides é usado primeiramente quando a causa é desconhecida ou quando a neuropatia é considerada como devida à inflamação crônica (este não é o caso na síndrome aguda de Guillain-Barré [NIDA, neuropatia inflamatória desmielinizante aguda]). A prednisona é iniciada com 2-4 mg/kg/dia por via oral, com redução para a dose eficaz mais baixa; pode ser necessário reinstituir o tratamento quando os sintomas recorrerem. (A prednisona provavelmente não deve ser usada para o tratamento de neuropatia hereditária.) Tratamento imunomodulador pode ser mais seguro, "poupando" esteroides; IGIV, plasmaférese, mofetil micofenolato e rituximabe são escolhas.

O prognóstico a longo prazo varia com a causa e a capacidade de se oferecer tratamento específico. No grupo corticosteroide-dependente, os efeitos residuais são mais frequentes.

Finsterer J: Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. Acta Neurol Scand 2005;112:115 [PMID: 16008538].

Fudge E et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in two children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2005;6:244 [PMID: 16390395].

Gorson KC et al.: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. Neurology 2004;63:715 [PMID: 15326250].

Kararizou E et al.: Polyneuropathies in teenagers: A clinicopathological study of 45 cases. Neuromuscul Disord 2006;16:304 [PMID: 16616844].

Pareyson D: Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Neurol Sci 2004;25:72 [PMID: 15221625].

Ropper AH: Current treatments for CIDP. Neurology 2003; 60(Suppl 3):S16 [PMID: 12707418].

Rossignol E et al.: Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. Pediatr Neurol 2007;36:88 [PMID: 17275659].

Ruts L et al.: Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations: Neurology 2005;65:138 [PMID: 16009902].

van Doorn PA: Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2005;10:113 [PMID: 15958124].

Visudtibhan A: Cyclosporine in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Pediatr Neurol 2005;33:368 [PMID: 16243226].

MISCELÂNEA DE DISTÚRBIOS NEUROMUSCULARES

SÍNDROME DO LACTENTE HIPOTÔNICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Na infância precoce, redução da atividade muscular, tanto espontânea quanto em resposta ao exame de reflexos posturais e à movimentação passiva.
- Em lactentes jovens, "postura do sapo" ou outras posturas não habituais em repouso.
- Em lactentes mais velhos, retardo nas aquisições motoras.

Considerações gerais

No lactente jovem, a suspensão ventral (i.e., segurando o lactente com uma mão debaixo do tórax) normalmente faz com que o lactente mantenha sua cabeça levemente levantada (45 graus ou menos), as costas retas ou quase retas, os braços fletidos no cotovelo e levemente abduzidos e os joelhos parcialmente fletidos. O bebê "hipotônico" cai sobre a mão como um U invertido. O recém-nascido normal tenta manter a cabeça no mesmo plano que o corpo quando tracionado para cima a partir da posição supina até a posição sentada, seguro pelas mãos (resposta à tração). Uma cabeça acentuadamente caída para trás é característica do lactente hipotônico. A hiperextensibilidade das articulações não é um critério confiável.

Os motivos habituais que levam a procurar atendimento médico para lactentes mais velhos são os atrasos no andar, no correr ou no subir escadas, ou dificuldades motoras e falta de resistência. A hipotonia ou atividade motora reduzida e uma queixa frequente em distúrbios neuromusculares, também podem acompanhar uma variedade de condições sistêmicas (não musculares) ou, raramente, podem ser decorrentes de certos distúrbios do tecido conectivo.

1. Grupo paralítico

O lactente hipotônico que é fraco (parecendo paralisado) geralmente apresenta uma lesão do complexo do neurônio motor inferior (Quadro 23-28). A criança apresenta uma falta significativa de movimentos contra a lei da gravidade (p. ex., não consegue chutar com as pernas, levantar os braços ou não consegue se defender quando é segurado) ou em resposta a estímulos como cócegas ou dor leve.

A causa mais comum é a atrofia muscular espinal tipo 1 (doença de Werdnig-Hoffman). Neuropatia é rara. Botulismo e miastenia *gravis* (raras) são causas da junção neuromuscular. Distrofia miotônica e miopatias raras (p. ex., miopatia do core central) são entidades de doença muscular.

Na doença de células do corno anterior ou doença muscular, a fraqueza é proximal (i.e., nos ombros ou quadris); os movimentos dos dedos estão preservados. Os reflexos tendinosos estão ausentes ou deprimidos; a força (a estímulos nocivos) está diminuída (paralítica). A inteligência está preservada. Os marcos do desenvolvimento motor fino, da linguagem e os marcos do desenvolvimento pessoal e social são normais e podem ser medidos, por exemplo, por meio do Denver Developmental Screeng Test (DDST ou Denver II) (ver Capítulo 2).

A. Miopatias

As miopatias congênitas, as distrofias musculares, as síndromes miotônicas e a paralisia periódica foram discutidas neste capítulo (ver Quadro 23-28).

B. Glicogenoses com envolvimento muscular

Doenças de depósito de glicogênio são descritas no Capítulo 34. Pacientes com doença tipo II (doença de Pompe, decorrente de uma deficiência da maltase ácida) têm maior probabilidade de se apresentar como lactentes hipotônicos. Câibras musculares ao exercício ou fatigabilidade fácil, mais do que hipotonia na infância,

Quadro 23-28 Lactente hipotônico: causas paralíticas

Doença	Genética	Manifestações precoces
Atrofia muscular espinal (AME) AME tipo 1	Autossômica recessiva; diagnóstico por meio de deleção dos éxons 7,8 do gene SMN (98% dos casos). Raramente, AME ligada ao sexo, uma nova variante (também fatal) com paralisia diafragmática.	Movimentos intrauterinos diminuídos em um terço. Fraqueza gradual, retardo no desenvolvimento motor grosseiro. Choro fraco. Respiração abdominal. Movimentos de membros reduzidos ("sem chutes"). Ausência de reflexos tendinosos profundos. Fasciculações da língua. Comportamento pessoal-social normal.
AME tipo 2	Autossômica recessiva; a mesma acima. EMG é útil.	Início em geral antes de 1 ano de idade. Evolução mais lenta que AME tipo 1. Tremor das mãos é comum.
Botulismo infantil	Adquirido, pacientes com menos de 1 ano de idade (em geral, antes dos 6 meses de idade); esporos botulínicos nas fezes produzem a toxina.	Alimentação difícil. Obstipação. Choro fraco. Incapacidade de desenvolvimento. Letargia. Fraqueza facial, ptose, paralisia de musculatura ocular. Incapacidade de sucção e deglutição, apneia. Origem: trabalhadores da construção ou jardineiros podem trazer o germe para casa em suas roupas), mel. EMG é útil, ENMR
Miastenia *gravis* Neonatal transitória	Doze por cento dos lactentes nascidos de mães miastênicas	Hipotonia. Sucção e alimentação pobre; engasgamento. Desconforto respiratório. Choro fraco. Anticorpos autoimunes da mãe.
Congênita	Mãe normal. Raramente autossômica recessiva (autossômica dominante).	Como anterior; pode melhorar e mais tarde exacerbar. Síndromes múltiplas (raras).
Distrofia miotônica tipo 1	Autossômica dominante: em 99% dos casos as mães transmitem o gene. O exame de DNA tem precisão de 98%.	Poli-hidrâmnios; incapacidade de sucção e respiração. Diplegia facial. Ptose. Artrogripose. Costelas finas. Posteriormente, retardo no desenvolvimento. Examinar a mão para miotonia, fisionomia. EMG variável no lactente.
Miopatia neonatal congênita Nemalina, tipo core central, "alteração mínima", etc.	Autossômica recessiva ou dominante.	Praticamente todas as miopatias podem apresentar uma forma neonatal grave (ou fatal) ou uma forma infantil precoce. As características clínicas frequentemente incluem insuficiência respiratória. Biópsia muscular para diagnóstico definitivo.
Distrofia muscular congênita Fukuyama (FCMD)	Autossômica recessiva.	Início precoce. Fraqueza facial. Contraturas articulares. Retardo mental grave. Convulsões. Anormalidades cerebrais estruturais. RM é útil.
Ullrich CMD	Autossômica dominante.	Fraqueza grave. Sem retardo mental. Contraturas de articulações proximais com frouxidão de articulações distais.
Neuropatia infantil Hipomielinizante (rara)	Causa mais frequente NHMS.	Desmielinizante ou axonal; uma causa rara. Excluir AME (estudo de deleção). Exames-chave são EMG, VCN. Biópsia de nervo.
Hipotonia congênita benigna	Causa desconhecida.	Diagnóstico de exclusão. História familiar variável. Hipotonia leve a moderada com fraqueza. (Esse termo está sendo menos usado com avanços crescentes da genética e microscopia.) Melhora com o tempo.

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; EMG, eletromiografia; HSMN, neuropatia sensório motora hereditária; RM, ressonância magnética; NCV, velocidade de condução nervosa; RMNS, estimulação nervosa motora repetitiva; SMN, gene da sobrevivência do motoneurônio.

são a queixa de apresentação na doença tipo V (deficiência de fosforilase de McArdle) ou na glicogenose decorrente de deficiência de fosfofrutocinase ou da inibição da fosfo-hexose isomerase.

C. Miastenia *gravis*

Miastenia *gravis* transitória neonatal e miastenia *gravis* congênita persistente, nas quais os pacientes se apresentam como lactentes hipotônicos, são descritas anteriormente neste capítulo.

D. Artrogripose múltipla (deformidades congênitas de múltiplas articulações)

Este complexo sintomático, algumas vezes associado a hipotonia, pode ser de origem neurogênica ou miopática (ou ambos) e pode estar associado a uma variedade de outras anomalias. Os aspectos ortopédicos são discutidos no Capítulo 24.

E. Lesões da medula espinal

Hipotonia grave em recém-nascidos após extração pélvica com estiramento e ruptura verdadeira da região cervical inferior à torácica superior da medula espinal é raramente observada nos dias de hoje, devido a melhores condições obstétricas. Uma paralisia do plexo braquial inferior tipo Klumpke pode estar presente; o abdome em geral é excessivamente mole, e as extremidades inferiores estão flácidas. Inicialmente, uma retenção urinária está presente; mais tarde, a bexiga pode apresentar um funcionamento autônomo. A RM da medula cervical pode definir a lesão. Após algumas semanas, a espasticidade dos membros inferiores

Quadro 23-29 Lactente hipotônico: causas não paralíticas

	Causas	Manifestações
Distúrbios do sistema nervoso central		
Diplegia atônica (diplegia pré-espástica)	Intrauterinas, asfixia perinatal, lesão medular.	Flacidez, estupor; fraqueza de sucção, choro, reflexo de Moro e preensão; mais tarde, tônus e reflexos aumentados.
Coreoatetose	As anteriores; kernicterus.	Precocemente hipotonia; distúrbios do movimento ocorrem mais tarde (6-18 meses).
Paralisia cerebral atáxica	As mesmas da coreoatetose.	As mesmas da coreoatetose.
Síndromes com hipotonia (origem no SNC)		
Trissomia do 21	Genética.	Todos apresentam hipotonia precoce.
Síndrome de Prader-Willi	Deleção genética 15q11.	Hipotonia, hipoatividade mental, hipogonadismo, obesidade ("H_3O")
Síndrome de Marfan	Autossômica dominante.	Aracnodactilia.
Disautonomia	Autossômica recessiva.	Infecções respiratórias, anestesia da córnea.
Síndrome de Turner	45X, ou mosaico.	Estigmas somáticos (ver Capítulo 34).
Distúrbios degenerativos		
Doença de Tay-Sachs	Autossômica recessiva.	Mancha vermelho-cereja na mácula.
Leucodistrofia metacromática	Autossômica recessiva.	Reflexos profundos aumentados precocemente, polineuropatia tardia; retardo mental.
Doenças sistêmicas[a]		
Má nutrição	Privação, fibrose cística, doença celíaca	
Doença crônica	Doença cardíaca congênita; doença pulmonar crônica (p. ex., displasia broncopulmonar); uremia, acidose renal	
Doença metabólica	Mitocondrial; doença de Lowe, Pompe, Leigh; hipercalcemia.	
Endocrinopatia	Hipotireoidismo.	

[a]Ver em outras partes do texto sobre manifestações.
SNC, sistema nervoso central.

se torna evidente. O tratamento é sintomático e consiste em cuidados vesicais e cutâneos e eventual mobilização com muletas ou em cadeira de rodas.

2. Grupo não paralítico

O lactente hipotônico não paralítico com frequência apresenta uma lesão cerebral (Quadro 23-29). Raramente, os reflexos tendinosos podem estar deprimidos ou ausentes; em geral, reflexos vivos (com hipotonia) apontam para uma disfunção "suprassegmentar" ou disfunção cerebral. Lesões intrauterinas ou perinatais do cérebro ou medula superior, embora às vezes difíceis de documentar, são as principais causas. (Ocasionalmente, miopatias congênitas graves se apresentam no período neonatal, simulando uma hipotonia não paralítica.) Hipotonia grave persistente é ameaçadora. O tônus varia frequentemente. Espasticidade e outras formas de paralisia cerebral podem se instalar; hipertonia e hipotonia podem ocorrer em momentos ou locais variáveis no mesmo lactente. Movimentos coreoatetoides ou atáxicos associados e retardo do desenvolvimento podem esclarecer o diagnóstico. Os reflexos tendinosos geralmente estão aumentados; reflexos patológicos do lactente (Babinski e reflexo tônico do pescoço) podem persistir ou piorar.

O nível de creatinocinase e a EMG geralmente estão normais. Velocidades de condução nervosa prolongada (raras nessa situação) apontam para polineurite ou leucodistrofia. Avaliação com biópsia muscular, usando colorações especiais e análise histográfica, mostra frequentemente uma redução do tamanho de fibras tipo II, associada à redução da atividade motora voluntária.

Flacidez no período neonatal e na tenra infância e retardo subsequente nas aquisições motoras são as características de apresentação em um grande número de crianças com uma variedade de distúrbios do SNC, incluindo retardo mental, como na trissomia do 21.

Em muitos casos, não é possível fazer um diagnóstico específico. Observação cuidadosa e classificação de padrões motores e comportamentais adaptativos, como pelo DDST, são úteis.

Anagnostou E et al.: Type I spinal muscular atrophy can mimic sensorymotor axonal neuropathy. J Child Neurol 2005;20:147 [PMID: 15794183].

Birdi K et al.: The floppy infant: Retrospective analysis of clinical experience (1990–2000) in a tertiary care facility. J Child Neurol 2005;20:803 [PMID: 16417874].

Clemmens MR, Bell L: Infant botulism presenting with poor feeding and lethargy: A review of 4 cases. Pediatr Emerg Care 2007;23:492 [PMID: 17666936].

Darras BT, Jones HR Jr: Neuromuscular problems of the critically ill neonate and child. Semin Pediatr Neurol 2004;11:147 [PMID: 15259868].

Howell RR et al.: Diagnostic challenges for Pompe disease: An underrecognized cause of floppy baby syndrome. Genet Med 2006;8:289 [PMID: 16702878].

Kim CT et al.: Neuromuscular rehabilitation and electrodiagnosis. 4. Pediatric issues. Arch Phys Med Rehabil 2005:86(3 Suppl 1): S28 [PMID: 15761797].

Kroksmark AK et al.: Myotonic dystrophy: Muscle involvement in relation to disease type and size of expanded CTG-repeat sequence. Dev Med Child Neurol 2005;47:478 [PMID: 15991869].

Lee JS et al.: Mitochondrial respiratory complex 1 deficiency simulating spinal muscular atrophy. Pediatr Neurol 2007;36:45 [PMID: 17162196].

Paro-Panjan D, Neubauer D: Congenital hypotonia: Is there an algorithm? J Child Neurol 2005;19:439 [PMID: 15446393].

Premasiri MK, Lee YS: The myopathology of floppy and hypotonic infants in Singapore. Pathology 2003;35:409 [PMID: 14555385].

Richer LP et al.: Diagnostic profile of neonatal hypotonia: An 11-year study. Pediatr Neurol 2001;25:32 [PMID: 11483393].

Thompson JA et al.: Infant botulism in the age of botulism immune globulin. Neurology 2005;64:2029 [PMID: 15917401].

Vasta I et al.: Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? J Pediatr 2005;146:73 [PMID: 1564482].

PARALISIA CEREBRAL

O termo paralisia cerebral é um termo inespecífico usado para descrever um distúrbio estático crônico de tônus muscular, força, coordenação ou movimentos. O termo implica o fato da condição não ser progressiva, sendo originada de algum tipo de lesão ou traumatismo cerebral antes do nascimento, durante o parto ou no período perinatal. Outros deficits ou distúrbios neurológicos (p. ex., cegueira, surdez ou epilepsia) frequentemente coexistem. Alguma forma de paralisia cerebral ocorre em cerca de 0,2% dos sobreviventes neonatais. A evolução fundamental, a gravidade, as manifestações precisas e o prognóstico variam muito.

As formas mais comuns de paralisia cerebral (75% dos casos) envolvem espasticidade dos membros. Uma variedade de termos denota o membro específico ou a combinação de membros afetados: monoplegia (um membro), hemiplegia (braço e perna de um mesmo lado do corpo, com braço mais afetado que a perna), paraplegia (ambas as pernas com braços não afetados), quadriplegia (os quatro membros igualmente afetados).

A ataxia é a segunda forma mais comum de paralisia cerebral, responsável pelos movimentos coordenados finos das extremidades superiores, mas também pode envolver as extremidades inferiores e o tronco. Um distúrbio involuntário do movimento, geralmente na forma de coreoatetose, é responsável por 5% dos casos, e hipotonia persistente sem espasticidade, por 1% dos casos.

Dependendo do tipo e da gravidade dos deficits motores, podem ocorrer deficits neurológicos ou distúrbios associados: convulsões em até 50%, retardo mental leve em 26% e retardo grave em até 27%. Distúrbios da linguagem, fala, visão, audição e percepção sensorial são encontrados em graus de combinações variáveis.

Ao exame físico, os achados são variáveis, sendo predominantemente aqueles da espasticidade, hiper-reflexia, ataxia e movimentos involuntários. A microcefalia frequentemente está presente. Em pacientes com hemiplegia, o braço e a perna afetados podem ser mais finos e mais curtos do que os membros não afetados. Cataratas, retinopatia e defeitos cardíacos congênitos podem ser indicativos de infecções congênitas como CMV e rubéola.

Exames laboratoriais apropriados dependem da história e dos achados físicos. A RM pode ser útil para a compreensão da extensão completa da lesão cerebral, e, ocasionalmente, os resultados de neuroimagem sugerem etiologias específicas (p. ex., calcificações periventriculares nas infecções congênitas por CMV). Outros exames diagnósticos que podem ser considerados incluem estudos genéticos com base na história ou achados da RM; aminoácidos urinários e ácidos orgânicos e concentrações dos aminoácidos sanguíneos, lactato, piruvato e amônia.

A determinação de que a criança apresenta uma paralisia cerebral se baseia, em parte, na exclusão de outros distúrbios neurológicos e após acompanhamento da criança por um período de tempo suficiente para determinar a natureza habitualmente estática e não progressiva do distúrbio.

O tratamento e o manejo são dirigidos a auxiliar a criança a atingir seu máximo funcionamento e potencial físico, ocupacional e de linguagem; a monitoração e a intervenção ortopédica, assim como a educação especial podem contribuir para um resultado melhor. Medicações e injeções (p. ex., toxina botulínica) para espasticidade e convulsões podem ser necessárias para muitas crianças. Um novo tratamento — a terapia do movimento induzida pela restrição — está sendo estudado em estudos controlados. Também é importante um apoio geral dos pais e familiares com aconselhamento, programas educacionais e grupos de apoio.

O prognóstico para pacientes com paralisia cerebral depende muito do QI da criança, da gravidade dos deficits motores e da graduação de incapacidade. Aspiração, pneumonia ou outras infecções intercorrentes são as causas de óbito mais comuns.

Por outro lado, pacientes com paralisia cerebral leve podem melhorar com a idade. Alguns pacientes apresentam resolução de seus deficits motores por volta dos 7 anos de idade. Muitas crianças com intelecto normal têm vida normal e são capazes de levar uma vida produtiva e satisfatória.

A causa frequentemente é obscura e multifatorial. Um diagnóstico etiológico definido é possível em 25% dos casos. A incidência é alta entre lactentes pequenos para a idade gestacional. A hipoxia intrauterina é uma causa frequente. Outras causas conhecidas são sangramento intrauterino, infecções, toxinas, malformações congênitas, complicações obstétricas (incluindo hipoxia durante o parto), infecções neonatais, icterícia neonatal, hipoglicemia neonatal, distúrbios metabólicos e um pequeno número de síndromes genéticas.

Cooley WD: Providing a primary care medical home for children and youth with cerebral palsy. Pediatrics 2004;114:1106 [PMID: 15466117].

Garvey MA et al.: Cerebral palsy: New approaches to therapy. Curr Neurol Neurosci Rep 2007;7:147 [PMID: 17324366].

Hoare BJ et al.: Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD004149 [PMID: 17443542].

Oskoui M, Shevell MI: Profile of pediatric hemiparesis. J Child Neurol 2005;20:471 [PMID: 15996394].

Pidcock FS: The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. J Pediatr 2004;145(Suppl):S33 [PMID: 15292885].

Russman BS, Ashwal S: Evaluation of the child with cerebral palsy. Semin Pediatr Neurol 2004;11:47 [PMID: 15132253].

Taub E et al.: Pediatric CI therapy for stroke-induced hemiparesis in young children. Dev Neurorehabil 2007;10:3 [PMID: 17608322].

Wood E. The child with cerebral palsy: Diagnosis and beyond. Semin Pediatr Neurol 2006;13:286 [PMID: 17178359].

Wu YW et al.: Prognosis for ambulation in cerebral palsy: A population-based study. Pediatrics 2004;14:1264 [PMID: 15520106].

Recursos *on-line*

American Association of Child and Adolescent Psychiatry: http://www.aacap.org

Contains practice parameters and relevant information.

American Epilepsy Society: http://www.aesnet.org

Includes societal and general information about epilepsy, and a good section on drugs.

Child Neurology Foundation: http://www.childneurologyfoundation.org/index.html

Describes resources and tests related to child neurology, and provides a comprehensive list of child neurology–related website links.

Child Neurology Society: http://www.childneurologysociety.org

Cites new developments and research, organizational information, and has child neurology–specific practice parameters.

Epilepsy Foundation of America: http://www.epilepsyfoundation. Org

Provides basics on epilepsy, living with epilepsy, and resources for epilepsy research.

Gene tests: http://www.genetests.org

Provides detailed counts of available testing, research, literature/disorder reviews, and resources for most genetically determined neurologic disorders.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke: http://www.ninds.nih.gov

Provides brief descriptions of neurologic disorders, related research, research opportunities, and relevant organizations.

We Move: worldwide education and awareness for movement disorders: http://wemove.org

Descriptions of movement disorders, related research and research opportunities, and relevant organizations.

American Academy of Neurology: http://www.aan.com

Cites new developments and research, organizational information, and detailed information regarding neuromuscular disorders.

Muscular Dystrophy Association: http://www.mda.org

Cites new developments and research, organizational information, education, and has both adult and child neurology practice parameters.

Washington University, St. Louis, Neuromuscular Disease Center: http://neuromuscular.wustl.edu

Detailed descriptions of neuromuscular disorders.

Neurofibromatosis Foundation: http://www.nf.org

Tuberous Sclerosis Association: http://www.tsalliance.org

24 Ortopedia

John D. Polousky, MD

A ortopedia é a especialidade médica que lida com distúrbios do sistema musculoesquelético. Os pacientes com problemas ortopédicos se apresentam com uma ou mais das seguintes queixas: dor, inchaço, perda de função, ou deformidade. Embora a revisão da história revele a expectativa do paciente, o exame físico e as imagens radiográficas são as características mais importantes do diagnóstico ortopédico.

DISTÚRBIOS DE ORIGEM PRÉ-NATAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Estas condições estão presentes ao nascimento.
- Múltiplos sistemas orgânicos podem estar envolvidos.
- As metas de tratamento são direcionadas para maximizar a função.

AMPUTAÇÕES CONGÊNITAS E DEFICIÊNCIAS DE MEMBROS

As amputações congênitas podem ser devidas a teratógenos (p. ex., fármacos ou vírus), bandas amnióticas, ou doenças metabólicas (p. ex., diabetes materno).

As crianças com deficiências congênitas de membros, como a ausência do fêmur, da tíbia, ou da fíbula, têm uma alta incidência de outras anomalias congênitas, incluindo defeitos geniturinários, cardíacos e palatais. Uma deficiência de membro habitualmente consiste na ausência parcial das estruturas na extremidade ao longo de um lado. Por exemplo, na mão torta radial, todo o rádio está ausente, mas o polegar pode ser hipoplásico ou completamente ausente, isto é, o efeito nas estruturas distais da amputação é variável. Os defeitos teciduais complexos são quase sempre associados à deficiência óssea longitudinal, onde os nervos e músculos associados não estão completamente representados quando um osso está ausente.

Tratamento

As deficiências menos graves podem ser tratadas com alongamento de membros e/ou encurtamento do membro contralateral. As deficiências mais graves são tratadas com prótese para compensar a discrepância no comprimento. Para certos tipos de anomalias graves, o tratamento operatório está indicado para remover uma porção da extremidade malformada (p. ex., o pé), de forma que uma prótese possa ser precocemente ajustada.

As próteses de extremidades inferiores são mais adequadamente ajustadas entre os 12 e 15 meses de idade, quando começa a deambulação. Elas são consistentemente bem aceitas, porque são necessárias para o equilíbrio e a marcha. Para uma amputação unilateral de extremidade superior, o ajuste de uma prótese provisória na criança, logo aos 6 meses de idade, tem a vantagem de criar um padrão habitual de comprimento adequado e de manipulação bimanual. Embora as próteses mioelétricas tenham um chamativo tecnológico, a maioria dos pacientes considera a montagem mais simples como a mais funcional. As crianças aprendem rapidamente como atuar com suas próteses e podem levar vidas ativas, até participando de esportes com pares.

Nelson VS, Flood KM, Huang ME: Limb deficiency and prosthetic management. 1. Decision making in prosthetic prescription and management. Arch Phys Med Rehabil 2006;87(3 Suppl 1): S3–S9 [PMID: 16500187].

Walker JL et al.: Adult outcomes following amputation or lengthening for fibular deficiency. J Bone Joint Surg Am 2009;91(4): 797–804 [PMID: 19339563].

DEFORMIDADES DAS EXTREMIDADES

1. Metatarso varo

O metatarso varo é uma deformidade congênita comum do pé, caracterizada pelo desvio para dentro do antepé. Uma prega vertical no arco ocorre quando a deformidade é mais rígida. A angulação fica no nível da base do quinto metatarsal, e esse osso

será proeminente. A maioria das deformidades flexíveis é secundária ao posicionamento intrauterino e habitualmente se resolve de forma espontânea. Vários investigadores notaram que 10-15% das crianças com metatarso varo têm displasia de quadril; por isso, é necessário um cuidadoso exame do quadril. Se a deformidade for rígida e não puder ser manipulada além da linha média, será válido o uso de um gessado, mudado em intervalos de 2 semanas, para corrigir a deformidade. Os denominados calçados corretivos não estão à altura do seu nome, embora possam ser usados para manter a correção obtida com o gessado.

Sankar WN, Weiss J, Skaggs DL: Orthopaedic conditions in the newborn. J Am Acad Orthop Surg 2009;17(2):112–122 [PMID: 19202124].

2. Pé torto congênito (talipe equinovaro)

O diagnóstico do talipe equinovaro clássico, ou pé torto congênito, requer três características: (1) flexão plantar do pé na articulação do tornozelo (equinismo), (2) deformidade de inversão do calcanhar (varo) e (3) desvio medial do antepé (varo). A incidência do pé torto congênito é de aproximadamente 1:1.000 nascidos vivos. Existem três categorias principais de pé torto congênito: (1) idiopático, (2) neurogênico e (3) aqueles associados a síndromes, como artrogripose e síndrome de Larsen. Qualquer bebê com um pé torto congênito deve ser cuidadosamente examinado na busca de anomalias associadas, em especial da coluna vertebral. O pé torto congênito idiopático pode ser hereditário.

Tratamento

O tratamento consiste na manipulação do pé para alongar os tecidos contraídos nos aspectos medial e posterior, seguido pela imobilização para manter a correção. Quando esse tratamento é instituído logo depois do nascimento, a correção é rápida. Quando o tratamento é retardado, o pé tende a se tornar mais rígido, em poucos dias. Depois que a correção completa é alcançada, um imobilizador noturno é necessário para a manutenção a longo prazo da correção. O tratamento por meio da imobilização requer paciência e experiência, mas poucos pacientes requerem cirurgia quando os detalhes da técnica de Ponseti são seguidos atentamente. Se o pé for rígido e resistente ao tratamento com gesso, são apropriadas a liberação e a correção cirúrgica. Quinze a cinquenta por cento dos pacientes requerem uma liberação cirúrgica.

Dobbs MB, Gurnett CA: Update on clubfoot: Etiology and treatment. Clin Orthop Relat Res 2009;467(5):1146–1153 [PMID: 19224303].

3. Displasia do desenvolvimento da articulação do quadril

A displasia é o crescimento ou desenvolvimento anormal. A displasia do quadril engloba um espectro de condições em que existe uma relação anormal entre o fêmur proximal e o acetábulo. Na condição mais grave, a cabeça femoral não está em contato com o acetábulo, sendo classificada como um *quadril deslocado*. Um *quadril deslocável* é aquele que está dentro do acetábulo, mas pode ser deslocado com uma manobra provocativa. Um *quadril subluxável* é aquele em que a cabeça femoral sai parcialmente da articulação com uma manobra provocativa. A *displasia acetabular* é o termo usado para denotar o desenvolvimento acetabular insuficiente na radiografia.

A luxação congênita do quadril ocorre em aproximadamente 1:1.000 nascidos vivos. Ao nascimento, tanto o acetábulo quanto o fêmur estão subdesenvolvidos. A displasia é progressiva com o crescimento, a menos que a luxação seja corrigida. Se a luxação for corrigida nos primeiros dias ou semanas de vida, a displasia pode ser completamente reversível, e talvez se desenvolverá um quadril normal. Conforme a criança ficar mais velha e a luxação ou a subluxação persistir, a deformidade piorará até o ponto em que não será completamente reversível, especialmente depois do início da marcha. Por essa razão, é importante diagnosticar precocemente a deformidade.

Achados clínicos

O diagnóstico de luxação do quadril no neonato depende da demonstração de instabilidade da articulação, colocando-se o bebê deitado de costas e obtendo um relaxamento completo, usando até uma mamadeira, se necessário. O dedo médio do examinador é então colocado sobre o trocânter maior e o polegar sobre o lado interno da coxa. Ambos os quadris são flexionados em 90 graus e então lentamente abduzidos a partir da linha média, um quadril de cada vez. Com pressão leve, é feita uma tentativa para erguer para frente o trocânter maior. Uma sensação de deslizamento, conforme a cabeça se recoloca, é um sinal de instabilidade (sinal de Ortolani). Quando a articulação é mais estável, a deformidade deve ser provocada aplicando-se pressão leve com o polegar no lado medial da coxa, conforme a coxa é aduzida, deslizando o quadril posteriormente e produzindo um ressalto, conforme o quadril se desloca (Sinal de Barlow). Os sinais de instabilidade são mais confiáveis do que uma radiografia para diagnosticar luxação do desenvolvimento do quadril no neonato. A ultrassonografia é mais útil depois das 4 semanas de idade. O ultrassom também pode ser útil para rastrear os bebês de alto risco, como aqueles com apresentação pélvica, ou história familiar positiva. As pregas cutâneas assimétricas estão presentes em aproximadamente 40% dos neonatos normais e, por isso, não são particularmente úteis como um indício para a luxação de quadril.

Depois do primeiro mês de vida, os sinais de instabilidade se tornam menos evidentes. As contraturas começam a se desenvolver ao redor da articulação do quadril, limitando a abdução a menos de 90 graus. É importante manter o nível da pelve para detectar a assimetria da abdução. Se os joelhos estiverem em alturas desiguais quando os quadris e os joelhos forem flexionados, o quadril deslocado estará no lado do joelho mais baixo. Depois das primeiras 6 semanas de vida, o exame radiológico se torna mais valioso, sendo o deslocamento lateral da cabeça femoral o sinal mais confiável. Em casos leves, a única anormalidade pode ser uma declividade aumentada do alinhamento acetabular, de forma que o ângulo acetabular seja maior que 35 graus.

Se a displasia do quadril não for diagnosticada durante o primeiro ano de vida e a criança começar a caminhar, existirá

uma claudicação indolor e um cambaleio para o lado afetado. Quando a criança apoiar-se no lado afetado, um abaixamento da pelve ficará evidente no lado oposto, devido à fraqueza do músculo glúteo médio. Este é chamado de sinal de Trendelenburg e responde pela marcha oscilante incomum. Em crianças com luxações bilaterais, a perda da abdução é quase simétrica e pode ser enganadora. Uma radiografia da pelve está indicada em crianças com abdução incompleta nos primeiros meses de vida. Conforme a criança com luxação bilateral dos quadris começa a caminhar, a marcha torna-se um gingado. O períneo é alargado como resultado do deslocamento lateral dos quadris, e há uma contratura em flexão como resultado do deslocamento posterior dos quadris. Essa contratura em flexão contribui para a marcada lordose lombar, e os trocânteres maiores são facilmente palpáveis em sua posição elevada. O tratamento é ainda possível nos primeiros 2 anos de vida, mas os resultados não são tão bons quanto nas crianças que recebem o tratamento precocemente.

Tratamento

A luxação ou a displasia, diagnosticada nas primeiras semanas ou meses de vida, pode ser facilmente tratada com o suspensório de Pavlik, que mantém a redução porque coloca o quadril em uma posição flexionada e abduzida. A abdução forçada é contraindicada, pois pode levar à necrose avascular da cabeça femoral. O uso de fraldas duplas ou triplas é ineficaz. Um ortopedista com experiência no tratamento do problema é mais adequado para supervisionar o tratamento.

Nos primeiros 4 meses de vida, a redução pode ser obtida simplesmente pela flexão e abdução do quadril; nenhuma outra manipulação é habitualmente necessária. Nos casos tardios, a tração pré-operatória por 2-3 semanas relaxa os tecidos moles ao redor do quadril. Após a tração, em que o fêmur é trazido até o acetábulo, a redução pode ser facilmente alcançada sem força sob anestesia geral. Depois da redução, um gessado pelvipodálico é usado por 6 meses. Se a redução não for estável dentro de uma amplitude de movimento razoável depois da redução fechada, a redução aberta será indicada. Se a redução for feita em uma idade mais tardia, podem ser necessárias operações para corrigir as deformidades do acetábulo e do fêmur, bem como a redução aberta.

Weinstein SL, Mubarak SJ, Wenger DR: Developmental hip dysplasia and dislocation: Part I. Instr Course Lect 2004;53:523 [Review] [PMID: 15116641].

Weinstein SL, Mubarak SJ, Wenger DR: Developmental hip dysplasia and dislocation: Part II. Instr Course Lect 2004;53:531 [Review] [PMID: 15116642].

4. Torcicolo

O torcicolo infantil pode ser causado por lesão no músculo esterocleidomastóideo durante o parto, ou por doença que afeta a coluna cervical. Quando uma contratura do músculo esternocleidomastóideo causa torcicolo, o queixo fica rodado para o lado oposto ao músculo afetado, e a cabeça é inclinada em direção ao lado da contratura. Uma massa sentida na porção média do músculo esterocleidomastóideo não é um tumor verdadeiro, mas uma transformação fibrosa dentro do músculo.

Na maioria dos casos, o alongamento passivo é efetivo. Se a deformidade não tiver sido corrigida pelo alongamento passivo dentro do primeiro ano de vida, a liberação cirúrgica da origem e da inserção muscular a corrigirá. A excisão do "tumor" do músculo esterocleidomastóideo cria uma cicatriz pouco apresentável, sendo desnecessária. Se a deformidade não for tratada, uma assimetria facial notável pode persistir.

O torcicolo está ocasionalmente associado a deformidades congênitas da coluna cervical. As radiografias da coluna vertebral estão indicadas na maioria dos casos. Existe uma incidência de 20% de displasia do quadril.

O torcicolo agudo pode se seguir à infecção respiratória superior ou a um trauma leve em crianças. A subluxação rotatória da coluna cervical superior requer tomografia computadorizada para visualização precisa. A tração ou um colar cervical habitualmente resulta na resolução dos sintomas dentro de 1 ou 2 dias. Outras causas de torcicolo incluem tumores da medula espinal ou do cerebelo, siringomielia e artrite reumatoide.

Sankar WN, Weiss J, Skaggs DL: Orthopaedic conditions in the newborn. J Am Acad Orthop Surg 2009;17(2):112–122 [PMID: 19202124].

DISTÚRBIOS GENERALIZADOS DOS TECIDOS ESQUELÉTICOS OU MESODÉRMICOS

1. Artrogripose múltipla congênita (amioplasia congênita)

Achados clínicos & diagnóstico

A artrogripose múltipla congênita consiste na anquilose fibrosa incompleta (habitualmente bilateral) de muitas ou de todas as articulações do corpo. As contraturas na extremidade superior habitualmente consistem na adução dos ombros; na extensão dos cotovelos; na flexão dos punhos; e em dedos retos e duros, com controle muscular deficiente dos polegares. Nas extremidades inferiores, as deformidades comuns incluem a luxação dos quadris, as contraturas em extensão dos joelhos e pés tortos congênitos de grave intensidade. As articulações são fusiformes, e as cápsulas articulares estão diminuídas em volume devido à falta de movimento durante o desenvolvimento fetal. Várias investigações têm atribuído o defeito básico a uma anormalidade muscular ou aos neurônios motores inferiores. O desenvolvimento muscular é deficiente, e os músculos podem estar representados somente por bandas fibrosas.

Tratamento

A mobilização passiva das articulações é o tratamento inicial. O uso prolongado de gessados para a correção das deformidades é contraindicado nessas crianças, porque resulta em rigidez adicional. O uso de talas removíveis combinado à fisioterapia vigorosa é o tratamento conservador mais efetivo. A liberação cirúrgica das articulações afetadas é frequentemente necessária.

O pé torto congênito associado à artrogripose é muito rígido e quase sempre requer correção cirúrgica. A cirurgia dos joelhos, incluindo capsulotomia, osteotomia e alongamento de tendões, é usada para corrigir deformidades. Na criança pequena, um quadril deslocado pode ser reduzido cirurgicamente pela abordagem medial. Os procedimentos operatórios múltiplos sobre o quadril estão contraindicados, porque uma rigidez adicional pode ser produzida, com um consequente deficit da mobilidade. As crianças afetadas, com frequência, são capazes de caminhar, se as luxações e as contraturas forem reduzidas cirurgicamente. O prognóstico a longo prazo para a independência física e vocacional é reservado. Estes pacientes têm inteligência normal, mas têm restrições físicas tão graves que a capacidade de trabalho fica duramente comprometida.

Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D: Arthrogryposis: A review and update. J Bone Joint Surg Am 2009;(Suppl 4):40–46 [PMID: 19571066].

2. Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é um distúrbio do tecido conectivo caracterizado por dedos das mãos e dos pés incomumente longos (aracnodactilia); hipermobilidade das articulações; subluxação dos cristalinos oculares; outras anormalidades oculares, incluindo catarata, coloboma, megalocórnea, estrabismo e nistagmo; um palato curvado alto; uma forte tendência à escoliose; peito carinado; e aneurismas na aorta torácica devido à fraqueza da camada média dos vasos (ver Capítulo 35). As mucoproteínas séricas podem estar diminuídas, e a excreção urinária da hidroxiprolina aumentada. A condição é facilmente confundida com a homocistinúria, porque a apresentação fenotípica é idêntica. As duas doenças são diferenciadas pela detecção de homocisteína na urina dos pacientes com homocistinúria.

O tratamento é habitualmente de suporte para os problemas associados, como os pés planos. A escoliose pode envolver um tratamento mais vigoroso, com imobilização ou fusão vertebral. O prognóstico a longo prazo melhorou para os pacientes, porque tem sido ofertado um melhor tratamento para os seus aneurismas aórticos.

ter Heide H et al.: Neonatal Marfan syndrome: Clinical report and review of the literature. Clin Dysmorphol 2005;14:81 [PMID: 15770129].

3. Síndrome de Klippel-Feil

A síndrome de Klippel-Feil é caracterizada pela falha na segmentação de algumas ou de todas as vértebras cervicais. Podem estar presentes múltiplas anomalias vertebrais congênitas, com hemivertébras e escoliose. O pescoço é curto e rígido, a linha capilar posterior é baixa, e as orelhas têm baixa implantação. Os defeitos associados comuns incluem escoliose congênita, costela cervical, espinha bífida, torcicolo, pescoço curto com prega cervical, escápula alta, anomalias renais e surdez. Se houver evidência de função renal anormal, o ultrassom renal estará indicado, bem como um teste da audição. As deformidades escolióticas, se progressivas, constituem uma indicação para artrodese vertebral.

Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K: Klippel-Feil syndrome: Clinical features and current understanding of etiology. Clin Orthop Relat Res 2004;424:183 [Review] [PMID: 15241163].

4. Deformidade de Sprengel

A deformidade de Sprengel é uma condição congênita na qual uma ou ambas as escápulas estão elevadas e pequenas. A criança não consegue levantar o braço completamente no lado afetado, e um torcicolo pode estar presente. A deformidade ocorre isoladamente, ou em associação com a síndrome de Klippel-Feil. Se a deformidade for funcionalmente limitante, a escápula pode ser abaixada cirurgicamente no tórax. A excisão da porção superior da escápula melhora o aspecto estético, mas tem pouco efeito sobre a função.

Mooney JF 3rd, White DR, Glazier S: Previously unreported structure in Sprengel deformity. J Pediatr Orthop 2009;29(1):26–28 [PMID: 19098640].

5. Osteogênese imperfeita

A osteogênese imperfeita é uma doença genética rara do tecido conectivo, caracterizada por fraturas múltiplas e recorrentes. O tipo fetal grave (osteogênese imperfeita congênita) é caracterizado por múltiplas fraturas intrauterinas ou perinatais. As crianças moderadamente afetadas têm numerosas fraturas e ficam com baixa estatura pelo resultado das deformidades e do retardo no crescimento ósseo. A inteligência não é afetada. As diáfises dos ossos longos estão reduzidas na espessura cortical, e os ossos wormianos estão presentes no crânio. Outras características incluem escleras azuis, pele fina, hiperfrouxidão ligamentar, otosclerose com significativa perda de audição, e dentes hipoplásicos e deformados. No tipo tardio, as fraturas começam a ocorrer em momentos variáveis depois do período perinatal, resultando relativamente em menos fraturas e deformidades. Às vezes, há suspeita de os pacientes afetados terem sofrido abuso. A osteogênese imperfeita deve ser afastada em qualquer caso de trauma não acidental.

Os estudos de genética molecular identificaram mais de 150 mutações dos genes *COL1A1* e *COL1A2*, que codificam o procolágeno tipo I. Os pais sem essa mutação podem ser tranquilizados de que a probabilidade de uma segunda criança afetada é mínima.

Foi demonstrado que os bifosfonados diminuem a incidência das fraturas. O tratamento cirúrgico envolve a correção da deformidade dos ossos longos. Hastes intramedulares múltiplas têm sido usadas para prevenir deformidades por má união das fraturas. Os pacientes ficam frequentemente confinados à cadeira de rodas durante a maioridade.

Basel D, Steiner RD: Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. Gene Med 2009;11(6):375–385 [PMID: 195334842].

6. Osteopetrose (osteíte condensante generalizada, doença do osso marmóreo, doença de Albers-Schönberg)

A osteopetrose é um distúrbio raro da reabsorção osteoclástica do osso, resultando em ossos anormalmente densos. Os espaços medulares ficam reduzidos, resultando em anemia. Existem dois tipos: um tipo autossômico dominante mais leve e um tipo autossômico recessivo mais maligno. Os achados podem aparecer em qualquer idade. Ao exame radiológico, os ossos mostram densidade aumentada, bandas transversais nas diáfises, baqueteamento das extremidades e estriações verticais nos ossos longos. O espessamento dos forames craniais está presente, sendo possível haver calcificação heterotópica de tecidos moles.

A forma autossômica recessiva da osteopetrose pode ser tratada com sucesso por transplante de medula óssea alogênica.

Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ: Osteopetrosis. N Engl J Med 2004;351:2839 [Review] [PMID: 15625335].

7. Acondroplasia (condrodistrofia clássica)

A displasia esquelética é suspeitada com base na estatura anormal, na desproporção, no dismorfismo, ou na deformidade. A medida de altura é uma excelente ferramenta de triagem clínica. A acondroplasia é a forma mais comum de nanismo com membros curtos. Os braços e as coxas são proporcionalmente mais curtos que os antebraços e as pernas. Os achados frequentemente incluem o encurvamento das extremidades, uma marcha com o gingado, a limitação do movimento das articulações maiores, o relaxamento ligamentar, os dedos curtos e grossos com comprimento quase igual, a protuberância frontal, a hidrocefalia moderada, a ponte nasal deprimida e a lordose lombar. A inteligência e a função sexual são normais. O distúrbio é transmitido como um trato autossômico dominante, mas 80% dos casos resultam de uma mutação aleatória do gene do receptor do fator de crescimento 3 do fibroblasto (*FGFR3*). As radiografias demonstram ossos curtos, tubulares e grossos, e placas epifisárias irregulares. As extremidades dos ossos são espessas, com alargamento e arredondamento. A ossificação epifisária pode ser retardada. Um disco herniado na maioridade pode levar à paraplegia aguda, porque o canal vertebral é estreitado. O hormônio do crescimento é dado para algumas crianças com displasia óssea. O alongamento de membros é controverso, mas possível.

Carter EM, Davis JG, Raggio CL: Advances in understanding etiology of achondroplasia and review of management. Curr Opin Pediatr 2007;19(1):32–37 [Review] [PMID: 17224659].

8. Osteocondrodistrofia (doença de Morquio)

A doença de Morquio é um distúrbio autossômico recessivo do armazenamento de mucopolissacarídeos. As anormalidades esqueléticas incluem encurtamento da coluna vertebral, cifose, escoliose, extremidades encurtadas, peito carinado, joelho valgo e um odontoide hipoplásico e instabilidade atlantoaxial. A criança geralmente parece normal ao nascimento e começa a desenvolver as deformidades entre 1 e 4 anos de idade, como resultado da deposição anormal de mucopolissacárides.

As radiografias demonstram vértebras em forma de cunha, achatadas e irregulares, e epífises malformadas. As costelas são largas e têm sido comparadas a remos de uma canoa. As extremidades inferiores são mais intensamente envolvidas do que as superiores.

O principal aspecto do tratamento gira em torno da prevenção da mielopatia cervical. O transplante de medula óssea tem sido bem-sucedido para aliviar alguns dos sintomas.

Song D, Maher CO: Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. Neurosurg Clin N Am 2007;18(3): 499–524 [PMID: 17678751].

DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO DO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

ESCOLIOSE

A escoliose é caracterizada pela curvatura lateral da coluna, associada à rotação das vértebras envolvidas. Ela é classificada pela sua localização anatômica, na coluna torácica ou na coluna lombar, com um raro envolvimento da coluna cervical. A convexidade da curva é designada tanto à direita quanto à esquerda. Dessa forma, uma escoliose torácica direita denotaria uma curva torácica na qual a convexidade fica à direita, que é o tipo mais comum de curva idiopática. A curvatura posterior da coluna (cifose) é normal na área torácica, embora uma curvatura excessiva seja patológica. Curvatura anterior da coluna, ou lordose, é normal nos segmentos lombar e cervical. A escoliose idiopática em geral começa aos 8 ou 10 anos e habitualmente progride durante o crescimento. Em casos raros, a escoliose infantil pode ser vista em crianças com 2 anos de idade ou menos.

A escoliose idiopática é cerca de quatro ou cinco vezes mais comum em meninas. O distúrbio é habitualmente assintomático nos anos da adolescência, mas uma curvatura grave pode progredir durante a maioridade, causando dor, ou, em casos extremos, perda de função pulmonar em anos subsequentes. O exame de triagem para escoliose é feito com o paciente inclinado para frente em 90 graus, com as mãos juntas na linha média. Um achado anormal consiste na assimetria da altura das costelas ou dos músculos paravertebrais em um lado, indicando a rotação do tronco associada à curvatura lateral.

As doenças que podem estar associadas à escoliose incluem neurofibromatose, síndrome de Marfan, paralisia cerebral, distrofia muscular, poliomielite e mielodisplasia.

Entre 5 e 7% dos casos de escoliose são por anomalias vertebrais congênitas, como uma hemivértebra ou uma ponte vertebral unilateral. Essas curvas são mais rígidas do que a curva idiopática mais comum (ver discussão mais adiante) e frequentemente aumentam com o crescimento, em especial durante a adolescência. Oitenta por cento dos casos de escoliose são idiopáticos. Os irmãos de uma criança afetada devem ser examinados, pois 30% dos membros da família também são afetados.

A escoliose infantil idiopática, que ocorre em crianças de 2-4 anos de idade, é incomum nos EUA, mas mais comum na Grã-Bretanha. Se o ângulo costovertebral de Mehta for menor que 20 graus, a curva provavelmente se resolverá de forma espontânea. Se o ângulo for maior, a curva provavelmente progredirá. A escoliose ciática pode resultar da pressão na medula espinal ou nas raízes por processos infecciosos ou herniação do núcleo pulposo. A causa subjacente deve ser buscada. A curvatura secundária se resolverá quando o problema primário for tratado.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A escoliose em adolescentes não causa dor significativa. Se um paciente tiver dor significativa, a causa subjacente deverá ser buscada, porque a escoliose é habitualmente secundária a algum outro distúrbio, como infecção ou tumor. A deformidade do gradil costal e a assimetria da cintura ficam evidentes com curvaturas de 30 graus ou mais. Uma curvatura menor pode ser detectada pelo teste de inclinação para frente, descrito na seção anterior, que é feito para detectar anormalidades iniciais da rotação que possam não estar aparentes quando o paciente estiver ereto.

B. Exames de imagem

As radiografias mais valiosas são aquelas obtidas de toda a coluna, em pé, nos planos anteroposterior e lateral. Habitualmente, uma curvatura primária é evidente, com uma curvatura compensatória que se desenvolve para equilibrar o corpo. Às vezes, duas curvaturas primárias podem ser vistas, em geral nas regiões torácica direita e lombar esquerda. Qualquer curvatura torácica à esquerda deve ser suspeitada de ser secundária a uma doença neurológica, determinando um exame neurológico mais meticuloso. Se as curvaturas da coluna estiverem equilibradas (compensadas), a cabeça estará centrada sobre o centro da pelve, e o paciente estará "em equilíbrio". Se o alinhamento vertebral for descompensado, a cabeça será deslocada para um lado, o que produz uma deformidade pouco apresentável. A rotação da coluna pode ser medida pelo escoliômetro. Essa rotação está associada a uma gibosidade costal marcada, conforme a curvatura lateral aumenta de intensidade. A deformidade do gradil costal causa problemas a longo prazo, quando os volumes pulmonares são reduzidos.

Tratamento

O tratamento da escoliose depende da magnitude da curva, da maturidade esquelética e do risco de progressão. As curvaturas com menos de 20 graus em geral não requerem tratamento, a menos que mostrem progressão. A imobilização é controversa, mas, com frequência, usada para curvaturas de 20-40 graus em crianças esqueleticamente imaturas. O tratamento está indicado para qualquer curvatura que demonstre progressão no exame radiológico seriado. As curvaturas acima de 40 graus são resistentes ao tratamento com imobilização. As curvaturas torácicas acima de 60 graus têm sido correlacionadas a uma função pulmonar ruim na vida adulta. As curvaturas de tal intensidade são uma indicação para correção cirúrgica e fusão vertebral posterior, para manter a correção. As curvaturas de 40-60 graus podem também requerer fusão vertebral se forem progressivas, se causarem descompensação da coluna, ou se houver uma deformidade inaceitável.

A fusão cirúrgica envolve a decorticação do osso sobre as lâminas e processos espinhosos, com a adição de enxerto ósseo. Hastes, ganchos ou parafusos pediculares mantêm a correção pós-operatória, com restrição da atividade por vários meses até que a fusão óssea fique sólida. O tratamento requer uma abordagem em equipe e é mais adequadamente efetuado em centros com instalações completas de suporte.

Prognóstico

As curvas pequenas e compensadas que não progridem podem ser bem toleradas ao longo da vida, com uma deformidade menor. Aconselhar os pacientes em relação à transmissão genética da escoliose e à precaução de que as costas das suas crianças devem ser examinadas como parte dos exames físicos de rotina. A detecção precoce permite o tratamento com simples imobilizador. A escoliose grave pode requerer correção por artrodese vertebral, embora técnicas sem fusão já estejam sendo desenvolvidas.

Kim HJ, Blanco JS, Widman RF: Update on the management of idiopathic scoliosis. Curr Opin Pediatr 2009;21(1):55–64 [PMID: 19242241].

Lonstien JE: Scoliosis: Surgical versus nonsurgical treatment. Clin Orthop 2006 Feb;443:248–259 [PMID: 16462448].

ESCORREGAMENTO DA EPÍFISE CAPITAL FEMORAL

O escorregamento da epífise capital femoral (EECF) é uma condição causada pelo deslocamento da epífise femoral proximal em razão de uma ruptura da placa de crescimento. A cabeça do fêmur está deslocada medial e posteriormente em relação ao colo femoral. A condição ocorre na adolescência e é mais comum em rapazes obesos. A causa é obscura, embora alguns especialistas tenham mostrado experimentalmente que a força do anel pericondral que estabiliza a área epifisária fica muito enfraquecida por alterações hormonais durante a adolescência, de forma que a sobrecarga pelo peso corporal excessivo possa produzir uma fratura patológica através da placa de crescimento. Os estudos hormonais nessas crianças são habitualmente normais, embora o EECF seja associado ao hipotireoidismo.

Clinicamente, o EECF é classificado como estável ou instável. O EECF é classificado como estável se a criança puder apoiar o peso na extremidade afetada. No EECF instável, a criança é incapaz de apoiar o peso. A inabilidade de apoiar o peso em um EECF se correlaciona com taxas crescentes de necrose avascular.

A condição ocasionalmente ocorre de forma aguda, após uma queda ou trauma direto no quadril. Mais comumente, os sintomas vagos ocorrem durante um período protraído em uma, de outro modo, criança saudável, que se apresenta com dor e claudicação. A dor pode ser referida na coxa ou no lado medial do joelho. Deve-se

examinar a articulação do quadril em qualquer criança obesa que se queixe de dor no joelho. O achado compatível ao exame físico é a limitação da rotação interna do quadril. O diagnóstico pode ser claramente aparente apenas na incidência radiográfica lateral.

O manejo inicial consiste na descarga de peso do paciente, com muletas, e encaminhamento imediato para um ortopedista. O tratamento se baseia nos mesmos princípios que governam o tratamento de qualquer fratura do colo femoral, sendo a cabeça do fêmur internamente fixada ao colo do fêmur, permitindo que a linha de fratura cure.

O prognóstico a longo prazo é reservado, porque a maior parte desses pacientes continua tendo sobrepeso e sobrecarrega as articulações do quadril. Os estudos de acompanhamento têm mostrado uma incidência alta de artrite degenerativa prematura nessa doença, mesmo naqueles que não desenvolvem a necrose avascular. O desenvolvimento de necrose avascular quase garante um prognóstico ruim, porque o novo osso não substitui prontamente o osso morto nesse estágio tardio do desenvolvimento esquelético. Mais ou menos 30% dos pacientes apresentam um envolvimento bilateral, que pode ocorrer em até 1 ou 2 anos depois do episódio primário.

Gholve PA, Cameron DB, Millis MB: Slipped capital femoral epiphysis update. Curr Opin Pediatr 2009;21(1):39–45 [PMID: 19242240].

JOELHO VARO E JOELHO VALGO

O joelho varo (arqueado) é normal desde a lactância até os 2 anos de idade. O alinhamento então muda para joelho em valgo (joelhos se tocando) até os 8 anos de idade, momento de o alinhamento adulto ser atingido. Os critérios para encaminhamento ao ortopedista incluem um encurvamento persistente além dos 2 anos de idade, encurvamento que esteja aumentando em vez de diminuído, encurvamento apenas de uma perna e joelhos se tocando associados a uma baixa estatura.

A imobilização com órtese pode ser apropriada. Raramente uma osteotomia é necessária para um problema grave como a doença de Blount (displasia epifisária tibial proximal).

Sass P, Hassan G: Lower extremity abnormalities in children. AmFam Physician 2003 Aug;68(3):461–468 [PMID:12924829].

TORÇÃO TIBIAL

Os "pés virados para dentro" em crianças pequenas são uma preocupação parental comum. A torção tibial é rotação da perna entre o joelho e o tornozelo. A rotação interna chega a aproximadamente 20 graus ao nascimento, mas diminui para uma rotação neutra aos 16 meses de idade. A deformidade é às vezes acentuada por frouxidão dos ligamentos do joelho, permitindo uma rotação interna excessiva da perna em crianças pequenas. Em crianças que tenham uma rotação interna persistente da tíbia além dos 16-18 meses de idade, a condição é frequentemente devido ao ato de dormir com pés virados para dentro, podendo ser revertida com uma órtese de rotação externa usada à noite.

ANTEVERSÃO FEMORAL

Os pés virados para dentro, além dos 2 ou 3 anos de idade, ocorre habitualmente por anteversão femoral, que é caracterizada por mais rotação interna do quadril em comparação à rotação externa. Este alinhamento femoral segue uma história natural de diminuição progressiva para neutra durante o crescimento. Os estudos que comparam os resultados de tratamento com calçados ou imobilizadores na história natural têm mostrado que o ganho é pequeno com o tratamento ativo. Os exercícios de rotação externa ativa, como patinação ou ciclismo, podem ser encorajados. A osteotomia para correção rotacional é raramente necessária. As crianças que não têm rotação externa do quadril à extensão são candidatas à consulta ortopédica.

Lincoln TL, Suen PW: Common rotational variations in children. J Am Acad Orthop Surg 2003;11:312 [PMID: 14565753].

PROBLEMAS COMUNS DO PÉ

Quando uma criança começa a ficar em pé e caminhar, o arco longo do pé é achatado, com uma protuberância medial sobre a borda interna do pé. Os antepés são ligeiramente pronados ou rodados para dentro, com um leve valgo no alinhamento dos joelhos. Conforme a criança cresce e diminui a frouxidão articular, o arco longo é mais bem suportado, e ocorrem relações mais normais nas extremidades inferiores.

1. Pé plano

O pé plano é uma condição normal em bebês. Se o tendão de Aquiles tiver comprimento normal, a dorsiflexão completa será possível com o calcanhar na posição neutra. Desde que o tendão de Aquiles tenha comprimento normal e um arco longitudinal seja notado quando a criança estiver sentada em uma posição sem carga, os pais podem ser tranquilizados de que um arco normal provavelmente se desenvolverá. Existe uma incidência familiar de pés planos posturais em crianças que não tenham nenhum arco aparente. Em qualquer criança com o tendão de Aquiles encurtado ou rigidez no pé, outras causas de pés planos — como coalizão tarsal ou tálus vertical — devem ser afastadas com um exame ortopédico completo e radiografias.

Na criança com um pé plano postural comum, nenhum tratamento ativo é indicado, a menos que haja dor na panturrilha ou na perna. Em crianças que têm dores na perna atribuíveis aos pés planos, é útil um calçado com suporte do arco, bem como um tênis de boa qualidade. Uma órtese que mantenha o calcanhar em neutro e suporte o arco pode aliviar o desconforto se mais suporte for necessário. Uma palmilha para o arco não deve ser prescrita, a menos que a correção passiva do arco seja facilmente realizada; caso contrário, a pele sobre o lado medial do pé ficará irritada.

2. Talipe calcaneovalgo

O talipe calcaneovalgo é caracterizado pela dorsiflexão excessiva no tornozelo e pela eversão do pé. Está frequentemente presente ao nascimento e é devido à posição intrauterina. O tratamento

consiste em exercícios passivos, alongando o pé em flexão plantar. Em casos raros, pode ser necessário usar gessados para ajudar na manipulação e no posicionamento. A correção completa é a regra.

Gore AI, Spencer JP: The newborn foot. Am Fam Physician 2004; 69:865 [Review] [PMID: 14989573].

3. Pé cavo

Esta deformidade consiste em um arco longitudinal do pé incomumente alto. Pode ser hereditário ou associado a condições neurológicas, como poliomielite, doença de Charcot-Marie-Tooth, ataxia de Friedreich e diastematomielia. Existe habitualmente uma contratura associada do extensor do dedo do pé, produzindo uma deformidade em garra do dedo do pé, na qual as articulações metatarsofalângicas estão hiperestendidas, e as articulações interfalângicas, agudamente flexionadas. Qualquer criança que se apresenta com pés cavos deve ter um exame neurológico cuidadoso, como também radiografias e ressonância magnética (RMN) da coluna vertebral.

A terapia conservadora é ineficaz. Nos casos sintomáticos, a cirurgia pode ser necessária para alongar os tendões extensores e flexores contraídos e para liberar a fáscia plantar e outras estruturas plantares retesadas. A deformidade associada em varo do calcanhar causa mais problemas do que o arco alto.

Kean JR: Foot problems in the adolescent. Adolesc Med State Art Rev 2007;18(1):182–191, xi [PMID: 18605397].

4. Joanetes (hálux valgo)

Os adolescentes podem se apresentar com um desvio lateral do dedo maior do pé, associado a uma proeminência sobre a cabeça do primeiro metatarsal. Essa deformidade é dolorosa somente com o uso de sapato e quase sempre pode ser aliviada ajustando os calçados, para que sejam suficientemente largos no antepé. A cirurgia deve ser evitada no adolescente, porque o crescimento adicional tende a causar recidiva da deformidade.

Kean JR: Foot problems in the adolescent. Adolesc Med State Art Rev 2007;18(1):182–191, xi [PMID: 18605397].

PROBLEMAS DEGENERATIVOS (ARTRITE, BURSITE E TENOSSINOVITE)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Condições crônicas.
- Síndromes de uso excessivo.
- Afastar, primeiro, condições mais sérias.
- O repouso da atividade que gera a dor é o tratamento.

A artrite degenerativa pode se seguir aos problemas esqueléticos na infância, como infecção, EECF, necrose avascular, ou trauma, ou pode ocorrer em associação com hemofilia. O tratamento efetivo inicial desses distúrbios pode prevenir artrite. As alterações degenerativas nos tecidos moles em torno das articulações podem ocorrer como resultado da síndrome do uso excessivo em atletas adolescentes. Um número excessivo de arremessos, especialmente em bolas de efeito em curva, pode causar o desenvolvimento do cotovelo da "Liga Infantil", que consiste em alterações degenerativas em torno dos côndilos umerais, e dor, inchaço e limitação de movimentos (ver Capítulo 25). A limitação do número de arremessos lançados é fundamental para a prevenção.

A bursite aguda é incomum na infância, e outras causas devem ser afastadas antes de esse diagnóstico ser aceito.

A tenossinovite é mais comum na região dos joelhos e dos pés. As crianças que dançam balé, particularmente fazendo a ponta do pé, podem ter dor em torno das bainhas dos tendões flexores dos dedos do pé ou dos tornozelos. Repouso é o tratamento efetivo. No nível do joelho, o ligamento patelar pode ficar irritado, com edema associado no coxim de gordura infrapatelar. A sinovite nesta área é habitualmente causada por uso excessivo e é tratada com repouso e fármacos anti-inflamatórios não esteroides. As injeções de corticosteroides são contraindicadas.

TRAUMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Exame físico dirigido (p. ex., inchaço, sensibilidade, deformidade, instabilidade).
- Exame radiográfico.
- Afastar uma fratura fisária.
- Movimento precoce para entorses e distensões.
- Redução e imobilização para fraturas.

TRAUMA DE PARTES MOLES (ENTORSES, DISTENSÕES E CONTUSÕES)

Uma entorse é o estiramento de um ligamento; e uma distensão é um estiramento de um músculo ou tendão. As contusões são geralmente causadas por compressão tecidual, com dano a vasos sanguíneos dentro do tecido e formação de hematoma.

Uma entorse grave é aquela em que o ligamento fica completamente rompido, resultando em instabilidade articular. Uma entorse leve ou moderada é aquela em que há ruptura incompleta do ligamento, mas que resulta em dor e inchaço local.

As entorses leves ou moderadas são tratadas com repouso da articulação afetada, com gelo e elevação, para prevenir sintomas prolongados. Por definição, a entorse leve ou moderada não está associada à instabilidade da articulação.

Se ocorrer um trauma mais grave, resultando em ruptura de um ligamento, a instabilidade da articulação pode ser

demonstrada pelo exame visual, ou por prova de estresse com documentação radiográfica. Tal deformidade da articulação pode causar instabilidade persistente, resultante de aposição inexata das extremidades do ligamento durante a cicatrização. Se a instabilidade for evidente, o reparo cirúrgico do ligamento rompido pode ser indicado. Se um músculo for rompido em sua inserção tendínea, ele deverá ser reparado.

O tratamento inicial de qualquer entorse consiste em gelo, compressão e elevação. A imobilização breve, seguida por exercícios precoces de amplitude de movimento da articulação afetada, protege contra a lesão adicional e alivia o edema e a dor. O ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroides são úteis para a dor.

1. Entorses de tornozelo

A história indicará que a lesão foi por meio de uma inversão ou eversão forte. A lesão de inversão, mais comum, resulta em ruptura ou lesão dos ligamentos laterais, ao passo que uma lesão em eversão ferirá os ligamentos mediais do tornozelo. Os ligamentos feridos podem ser identificados por meio da palpação cuidadosa para sensibilidade ao toque em torno do tornozelo. A articulação deve ser suportada ou imobilizada em um ângulo reto, que é a posição funcional. O uso de uma tala de ar produz repouso articular, e a extremidade pode ser protegida usando muletas. Uma reabilitação funcional que inclua controle do edema, amplitude de movimentos, fortalecimento e restauração de sensibilidade proprioceptiva pode prevenir a incapacidade a longo prazo.

Ivins D: Acute ankle sprain: An update. Am Fam Physician 2006 Nov 15;74(10):1714–1720 [Review] [31 refs] [PMID: 17137000].

2. Entorses de joelho

As entorses dos ligamentos colaterais e cruzados são incomuns em crianças. Esses ligamentos são tão fortes que é mais comum ferir as placas de crescimento, as estruturas mais fracas na região dos joelhos das crianças. Na adolescência, contudo, as fises começaram a fechar, e a articulação do joelho é mais parecida com a de um adulto, de forma que a ruptura do ligamento cruzado anterior pode resultar de uma lesão rotacional. Se a lesão produzir avulsão da espinha tibial, a redução e a fixação anatômica são frequentemente necessárias.

O derrame no joelho depois de um trauma merece o encaminhamento para um especialista em ortopedia. O diagnóstico diferencial inclui ligamento rompido, menisco rompido e fratura osteocondral. O derrame não traumático deve ser avaliado na busca de condições inflamatórias (p. ex., artrite reumatoide juvenil) ou mau alinhamento patelar.

Vaquero J, Vidal C, Cubillo A: Intra-articular traumatic disorders of the knee in children and adolescents. Clin Orthop Relat Res 2005;432:97 [Review] [PMID: 15738809].

3. Distúrbios internos do joelho

As lesões meniscais são incomuns em crianças abaixo dos 12 anos de idade. Os estalidos ou bloqueios do joelho podem ocorrer em crianças jovens, como resultado de um menisco lateral discoide, que é uma anomalia congênita rara. À medida que a criança atinge a adolescência, o dano interno do joelho por uma torção com carga pode resultar em bloqueio do joelho se ocorrerem ruptura e deslocamento de um menisco. A osteocondrite dissecante também pode se apresentar com edema e sintomas mecânicos do joelho, na adolescência. A sinovite pós-traumática pode imitar uma lesão meniscal. Em qualquer lesão grave do joelho, a lesão epifisária deve ser suspeitada; as incidências de estresse irão às vezes demonstrar separação da epífise femoral distal em tais casos. A lesão epifisária deve ser suspeitada sempre que houver sensibilidade dolorosa presente em ambos os lados da metáfise femoral depois de uma lesão.

Siow HM, Cameron DB, Ganley TJ: Acute knee injuries in skeletally immature athletes. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008;19(2):319–345 [PMID: 18395651].

4. Entorses lombares

As entorses dos ligamentos e músculos das costas são incomuns em crianças, mas podem ocorrer como resultado de um trauma violento por acidentes automobilísticos ou lesões desportivas. A dor lombar em uma criança pode ser o único sintoma de doença significativa e requerer investigação clínica. Inflamação, infecção, doença renal ou tumores podem causar dor lombar em crianças, e a torção não deve ser aceita como um diagnóstico de rotina.

Curtis C, d'Hemecourt P: Diagnosis and management of back pain in adolescents. Adolesc Med State Art Rev 2007;18(1):140–164 [PMID: 18605395].

5. Contusões

A contusão de um músculo, com formação de hematoma, produz a familiar lesão "da batida". O tratamento de tais lesões é pela aplicação de gelo, compressão e repouso. Os exercícios devem ser evitados por 5-7 dias. O calor local pode apressar a cicatrização, uma vez que a fase aguda de dor e edema tenha passado.

6. Miosite ossificante

A ossificação dentro do músculo ocorre quando houver trauma suficiente para causar um hematoma, que mais tarde cura da mesma forma que uma fratura. A lesão é, em geral, uma contusão e ocorre mais comumente no quadríceps da coxa ou no tríceps do braço. Quando uma lesão grave com hematoma é reconhecida, é importante imobilizar a extremidade e evitar atividades. Se um trauma adicional causar lesão recorrente, a ossificação pode alcançar proporções espetaculares e se assemelhar a um osteossarcoma.

A incapacidade é grande, com edema local, calor e dor extrema ao movimento mais leve da articulação adjacente. O membro deve ser repousado até que a reação local tenha cedido (5-7 dias). Depois que o calor local e a dor tenham diminuído, podem-se iniciar exercícios ativos leves. Os exercícios

de alongamento passivo não são indicados, pois podem estimular a reação de ossificação. Se a cirurgia for necessária, não deve ser tentada antes de 9 meses até 1 ano depois da lesão, porque pode reiniciar o processo e levar a uma reação ainda mais grave.

SUBLUXAÇÕES E LUXAÇÕES TRAUMÁTICAS

A luxação de uma articulação está sempre associada a um dano grave dos ligamentos e da cápsula articular. Em contrapartida à redução da fratura, que pode ser seguramente adiada, as luxações devem ser reduzidas de imediato. As luxações podem habitualmente ser reduzidas por tração firme e leve. Com frequência, ocorre de nenhum anestésico ser necessário por várias horas depois da lesão, em razão da anestesia protetora produzida pela lesão. Depois da redução, a articulação deve ser imobilizada para o transporte do paciente. Um exame neurovascular completo deve ser executado e documentado antes e depois da redução. As radiografias devem ser obtidas após a redução para documentar a congruência e para avaliar a presença de fraturas associadas.

A articulação deslocada deve ser tratada por imobilização, inicialmente, seguida por exercícios ativos graduados por toda a amplitude de movimento. A manipulação passiva vigorosa da articulação por um terapeuta pode ser prejudicial.

1. Subluxação da cabeça radial (pronação dolorosa)

Os bebês podem apresentar uma subluxação da cabeça radial, como resultado de um erguimento ou puxão pela mão. A criança aparece com o cotovelo completamente pronado e doloroso. A queixa habitual é que o cotovelo da criança não dobra. Os achados radiográficos são normais, mas há sensibilidade dolorosa sobre a cabeça radial. Quando o cotovelo é colocado em completa supinação e movido lentamente de extensão completa até flexão completa, um estalo pode ser palpado no nível da cabeça radial. O alívio de dor é notável, já que a criança, em geral, para de chorar imediatamente. O cotovelo pode ser imobilizado em uma tipoia, para conforto, por um dia. Ocasionalmente, os sintomas duram por vários dias, requerendo uma imobilização mais prolongada.

O cotovelo puxado pode ser uma pista de espancamento. Isso deve ser considerado durante o exame, especialmente se o problema for recorrente.

2. Luxação recidivante de patela

A luxação recidivante da patela é mais comum em indivíduos com as articulações frouxas, especialmente nas meninas adolescentes. Se a patela se deslocar por completo, ela quase sempre irá lateralmente. A dor é intensa, e o paciente é trazido para o médico com o joelho ligeiramente flexionado e massa óssea lateral óbvia na articulação do joelho, associada a uma área plana acima da região anterior do joelho. O exame radiológico confirma o diagnóstico. A patela pode ser reduzida estendendo-se o joelho e colocando uma pressão leve na patela enquanto uma tração leve é feita na perna. Na subluxação da patela, os sintomas podem ser mais sutis, e o paciente reclamará que o joelho "falseia" ou "sai do lugar."

No caso da primeira luxação, o tratamento inicial deve ser não operatório, consistindo em fisioterapia para fortalecer o quadríceps, os quadris e os estabilizadores internos. A cirurgia é reservada para indivíduos com lesões osteocondrais reparáveis, corpos livres e luxação recorrente após a terapia não operatória apropriada.

Stefancin JJ, Parker RD: First-time traumatic patellar dislocation: A systematic review. Clin Orthop 2007 Feb;455:93–101 [Review] [71 refs] [PMID: 17279039].

FRATURAS

1. Separações epifisárias

Em crianças, as separações e fraturas epifisárias são mais comuns do que as lesões ligamentares. Este achado se baseia no fato de que os ligamentos das articulações são geralmente mais fortes do que as placas de crescimento associadas. Nos casos em que a luxação é suspeitada, uma radiografia deve ser feita para eliminar uma fratura epifisária. As radiografias da extremidade oposta, especialmente nas lesões em torno do cotovelo, podem ser valiosas para comparação. A redução de uma epífise fraturada deve ser feita sob anestesia para alinhar a placa de crescimento com a menor quantidade de força. As fraturas através da placa de crescimento podem produzir pontes ósseas que causarão a cessação prematura do crescimento ou deformidades angulares da extremidade. As fraturas epifisárias em torno do ombro, do punho e dos dedos podem habitualmente ser tratadas com redução fechada, mas as fraturas das epífises ao redor do cotovelo requerem, com frequência, redução aberta. Na extremidade inferior, a redução precisa da placa epifisária é necessária para prevenir uma deformidade, se uma superfície articular estiver envolvida. Se resultar em deformidades angulares, a osteotomia corretiva pode ser necessária.

Jadhav SP, Swischuk LE: Commonly missed subtle skeletal injuries in children: A pictorial review. Emerg Radiol 2008;15(6): 391–398 [PMID: 18506493].

2. Fraturas subperiostais

As fraturas subperiostais consistem no "empenamento" da cortical devido à compressão do osso. Elas habitualmente ocorrem no rádio ou na ulna distal. O alinhamento é satisfatório, e a imobilização simples por três semanas é suficiente.

3. Fraturas em galho verde

As fraturas em galho verde envolvem uma franca ruptura da cortical em um lado do osso, mas nenhum plano de clivagem discernível no lado oposto. Tais fraturas são anguladas, mas não deslocadas, porque as bordas do osso não estão separadas.

A redução é alcançada pelo endireitamento do braço no alinhamento normal, sendo a redução mantida com um gessado moldado. Isso é necessário para obter radiografias das fraturas em galho verde após 7-10 dias para certificar-se de que a redução se tenha mantido no gessado. Uma deformidade angular leve pode ser corrigida pela remodelação óssea. Quanto mais distante a fratura for da extremidade de crescimento do osso, mais tempo leva para remodelação. A fratura pode ser considerada curada quando não houver nenhuma sensibilidade dolorosa e o calo ósseo for visto na radiografia.

4. Fratura da clavícula

As fraturas claviculares são lesões muito comuns em bebês e crianças. O paciente pode ser imobilizado em uma tipoia para conforto. O calo de consolidação será aparente quando a fratura tiver consolidado, mas este calombo pouco apresentável geralmente se resolverá durante um período de meses até um ano.

5. Fraturas supracondilares do úmero

As fraturas supracondilares tendem a ocorrer em crianças com 3-6 anos e são potencialmente perigosas, em razão da proximidade com a artéria braquial no braço distal. Elas estão com frequência associadas a uma quantidade significativa de trauma, de forma que o edema pode ser intenso. Mais frequentemente, essas fraturas são tratadas por redução fechada e pinagem percutânea. As complicações associadas às fraturas supracondilares incluem a contratura isquêmica de Volkmann do antebraço, devido ao comprometimento vascular, e cúbito varo (ângulo de carregamento diminuído), secundário a uma redução ruim. A chamada deformidade do cotovelo em coronha de fuzil pode ser pouco apresentável esteticamente, mas em geral não interfere na função articular.

Shrader MW: Pediatric supracondylar fractures and pediatric physeal elbow fractures. Orthop Clin North Am 2008;39(2): 163–171 [PMID: 18374807].

6. Comentários gerais sobre outras fraturas em crianças

A redução das fraturas em crianças é realizada por simples tração e manipulação; a redução aberta está indicada se um alinhamento satisfatório não for obtido. A remodelação do calo de fratura habitualmente produz um aspecto quase normal do osso em uma questão de meses. Quanto mais jovem for a criança, maior remodelação será possível. As deformidades angulares remodelam confiavelmente. O mau alinhamento rotatório não se remodela.

O médico deve suspeitar de maus-tratos sempre que a idade de uma fratura não combinar com a história apresentada, ou quando a gravidade da lesão for maior do que aquela que o acidente alegado teria produzido. Em casos suspeitos de espancamento, em que nenhuma fratura está presente na radiografia inicial, uma nova radiografia 10 dias mais tarde deve ser solicitada. O sangramento sob o periósteo estará calcificado em 7-10 dias, e o aspecto radiográfico é quase diagnóstico do trauma fechado grave característico de uma criança espancada.

INFECÇÕES DOS OSSOS E ARTICULAÇÕES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor com o movimento da extremidade.
- Edema de partes moles.
- Elevação na velocidade de sedimentação (VSG) na proteína C reativa (PCR).
- Drenagem cirúrgica de abscesso, mais antibióticos.
- Terapia antibiótica para a osteomielite inicial sem abscesso.

OSTEOMIELITE

A osteomielite é um processo infeccioso que habitualmente começa no osso esponjoso ou medular e então se estende, envolvendo o osso compacto ou cortical. As extremidades inferiores são as mais afetadas, e comumente existe uma história de trauma. A osteomielite pode ocorrer como resultado de uma invasão direta de fora, por meio de uma ferida penetrante (prego), ou fratura exposta, mas a disseminação hematogênica da infecção (p. ex., piodermia ou infecção do trato respiratório superior) de outras áreas infectadas é muito mais comum. O organismo infectante mais comum é o *Staphylococcus aureus*, que tem uma tendência a infectar as metáfises dos ossos em crescimento. Anatomicamente, a circulação nos ossos longos é tal que o suprimento arterial para a metáfise logo abaixo da placa de crescimento é perto das artérias terminais, que terminam abruptamente em sinusoides venosos, causando uma relativa estase. No bebê abaixo de 1 ano de idade, existe comunicação vascular direta com a epífise através da placa de crescimento, de forma que a disseminação direta pode ocorrer da metáfise até a epífise e, subsequentemente, para a articulação. Na criança mais velha, a placa de crescimento fornece uma barreira efetiva, a epífise habitualmente não é envolvida, e a infecção se espalha de forma retrógrada da metáfise para a diáfise e, por ruptura através do osso cortical, ao longo da diáfise para baixo no periósteo.

1. Osteomielite exógena

Para evitar osteomielite por extensão direta, todas as feridas devem ser cuidadosamente examinadas e limpas. A osteomielite é uma ocorrência comum das escaras de pressão em áreas anestésicas, como nos pacientes com espinha bífida. A irrigação copiosa é necessária, e qualquer pele, tecido subcutâneo, fáscia e músculo desvitalizados deve ser excisado. Em feridas extensas ou contaminadas, a cobertura com antibióticos está indicada. As lacerações contaminadas devem ser deixadas abertas, e o fechamento secundário é feito 3-5 dias mais tarde. Se na hora do

fechamento retardado houver tecido necrótico adicional, este deve ser excisado. Deixar a ferida aberta permite que a infecção fique na superfície, em vez de se estender para dentro do osso. As feridas puntiformes estão especialmente sujeitas à osteomielite e devem ser cuidadosamente debridadas.

Inicialmente, devem ser administrados antibióticos de largo espectro, mas a escolha final dos antibióticos é dirigida pelos resultados da cultura. Um reforço do toxoide tétano pode ser indicado. A gangrena gasosa é mais adequadamente prevenida pelo desbridamento adequado.

Depois que a osteomielite exógena tiver se estabelecido, o tratamento se torna mais complicado, requerendo extenso desbridamento cirúrgico e antibióticos intravenosos.

2. Osteomielite hematogênica

A osteomielite hematogênica é habitualmente causada por bactérias piogênicas; 85% dos casos se devem a estafilococos. Os estreptococos são uma causa menos comum de osteomielite. Os organismos *Pseudomonas* são comuns nos casos de feridas por perfuração com pregos. As crianças com anemia falciforme são especialmente propensas à osteomielite causada por *Salmonella* spp.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em bebês, as manifestações da osteomielite podem ser sutis, apresentando-se como irritabilidade, diarreia, ou falha em se alimentar corretamente; a temperatura pode estar normal ou ligeiramente baixa; e o leucograma pode estar normal ou apenas ligeiramente elevado. Pode haver pseudoparalisia do membro envolvido. Em crianças maiores, as manifestações são mais notáveis, com sensibilidade e dor local intensa, frequentemente febre alta, pulso rápido e elevação nos leucócitos, na VSG e na PCR. A osteomielite de uma extremidade inferior frequentemente ocorre em torno da articulação do joelho nas crianças de 7-10 anos de idade. A sensibilidade dolorosa é mais intensa sobre a metáfise do osso onde o processo tem sua origem. Para uma criança que se recusa a apoiar o membro, a osteomielite tem alto peso no diagnóstico diferencial.

B. Achados laboratoriais

As hemoculturas são, com frequência, precocemente positivas. O teste mais significativo na lactância é a aspiração de pus. É útil puncionar o osso com agulha na área de infecção suspeitada e aspirar qualquer líquido presente. Esse líquido deve ser tingido e cultivado. Até o líquido do edema pode ser útil para determinar o organismo causador. A elevação da VSG acima de 50 mm/h é típica para osteomielite. A PCR se eleva mais cedo que a VSG.

C. Exames de imagem

O edema local não específico é o primeiro achado radiográfico. Ele é seguido pela elevação do periósteo, com formação de novo osso na camada de transição do periósteo, que ocorre depois de 3-6 dias. Conforme a infecção fica crônica, as áreas de osso cortical são isoladas por pus, que se espalha pelo canal medular, causando rarefação e desmineralização do osso. Tais pedaços isolados de cortical ficam isquêmicos e formam sequestros (fragmentos ósseos mortos). Estes achados radiográficos são tardios, mas específicos. A osteomielite deve ser clinicamente diagnosticada antes que os achados radiográficos significativos estejam presentes. A cintigrafia óssea é sensível, mas não específica, e deve ser interpretada no contexto clínico antes de os achados radiográficos ficarem positivos. A RMN pode demonstrar edema inicial ou abscesso subperiostal.

Tratamento

A. Medidas específicas

Os antibióticos devem ser iniciados por via intravenosa assim que o diagnóstico de osteomielite for feito. Os antibióticos orais são iniciados quando a sensibilidade dolorosa, a febre, o leucograma e a PCR estiverem diminuindo, e a cultura for positiva. Agentes que cobrem *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes* (p. ex., oxacilina, nafcilina, cefazolina e clindamicina) são apropriados para a maioria dos casos. Para recomendações específicas e para uma possível infecção por *Pseudomonas*, ver Capítulo 40.

As infecções crônicas são tratadas por meses. Após o desbridamento cirúrgico, as infecções do pé por *Pseudomonas* habitualmente respondem a 1-2 semanas de tratamento com antibióticos.

B. Medidas gerais

A imobilização do membro minimiza a dor e diminui a disseminação da infecção pelos canais linfáticos dos tecidos moles. A tala deve ser periodicamente removida para permitir o uso ativo das articulações adjacentes e para prevenir rigidez e atrofia muscular. Na osteomielite crônica, a imobilização pode ser necessária para evitar fraturas no osso debilitado.

C. Medidas cirúrgicas

A aspiração da metáfise para cultura e tingimento com Gram é a medida diagnóstica mais útil em qualquer caso de suspeita de osteomielite. Nas primeiras 24-72 h, pode ser possível tratar a osteomielite apenas com antibióticos. Se um conteúdo francamente purulento for aspirado do osso, entretanto, a drenagem cirúrgica estará indicada. Se a infecção não tiver mostrado uma resposta drástica dentro de 24 h, a drenagem cirúrgica também estará indicada. É importante que qualquer tecido mole desvitalizado seja removido e uma exposição adequada do osso seja obtida para permitir a drenagem livre. Quantidades excessivas de osso não devem ser removidas ao drenar a osteomielite aguda, porque ele não estará completamente substituído pelo processo curativo normal. O dano ósseo é limitado na drenagem cirúrgica, ao passo que a falha em evacuar o pus nos casos agudos pode levar a um dano difuso.

Prognóstico

Quando a osteomielite é diagnosticada nos estágios clínicos iniciais e a terapia com antibióticos é iniciada, o prognóstico é excelente. Se o processo tiver sido relevado por uma semana a

10 dias, quase sempre existirá alguma perda permanente de estrutura óssea, como também a possibilidade de anormalidades no crescimento.

Hartwig NG: How to treat acute musculoskeletal infections in children. Adv Exp Med Biol 2006;582:191–200 [PMID: 16802629].

ARTRITE PIOGÊNICA

A fonte de artrite piogênica varia de acordo com a idade da criança. No bebê, a artrite piogênica frequentemente se desenvolve por extensão de uma osteomielite adjacente. Na criança mais velha, apresenta-se como uma infecção isolada, em geral sem envolvimento ósseo. Em adolescentes com artrite piogênica, uma doença sistêmica subjacente ou um organismo (p. ex., gonococo) que tenha uma afinidade por articulações é habitualmente a causa.

O organismo infectante varia com a idade: *Streptococcus* do grupo B e *S. aureus* naqueles abaixo dos 4 meses; *Haemophilus influenzae* e *S. aureus* entre 4 meses e 4 anos; e *S. aureus* e *S. pyogenes* em crianças mais velhas e adolescentes. O *H. influenzae* é agora incomum em razão da imunização efetiva. A *Kingella kingae* é uma bactéria gram-negativa que ocasionalmente causa pioartrose.

O derrame articular inicial rapidamente fica purulento. Um derrame da articulação pode acompanhar a osteomielite no osso adjacente. Um leucograma que exceda a 50.000/μL no líquido articular indica uma infecção purulenta definida. Geralmente, a disseminação da infecção é a partir do osso para a articulação, mas a artrite piogênica não tratada pode também afetar o osso adjacente. A VSG com frequência está acima de 50 mm/h.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em crianças mais velhas, os sinais podem ser marcados com febre, mal-estar, vômitos e restrição de movimentos. Em bebês, a paralisia do membro devido à neurite inflamatória pode ser evidente. A infecção da articulação do quadril em bebês deve ser suspeitada se houver diminuição da abdução do quadril em um bebê irritável ou que esteja se alimentando mal. Uma história de tratamento com cateter umbilical na unidade de neonatologia deve alertar o médico para a possibilidade de artrite piogênica do quadril.

B. Exames de imagem

A distensão inicial da cápsula articular não é específica e é difícil de medir por radiografia. No bebê com artrite piogênica não reconhecida, a luxação da articulação pode se seguir dentro de alguns dias, como resultado da distensão da cápsula por pus. As alterações mais tardias incluem destruição do espaço articular, reabsorção da cartilagem epifisária e erosão do osso adjacente da metáfise. A cintigrafia óssea mostra fluxo e captação aumentados na articulação.

Tratamento

A aspiração da articulação é fundamental para o diagnóstico. A artrite piogênica é mais adequadamente tratada por drenagem cirúrgica seguida pela terapia com antibióticos apropriados. Os antibióticos podem ser selecionados com base na idade da criança, nos resultados do tingimento com Gram e na cultura do pus aspirado. A terapia empírica razoável em bebês inclui nafcilina ou oxacilina mais uma cefalosporina de terceira geração. Um agente antiestafilocócico isolado é habitualmente adequado para as crianças acima dos 5 anos de idade. Para as infecções estafilocócicas, 3 semanas de terapia são recomendadas; para outros organismos, 2 semanas são habitualmente suficientes. A terapia oral pode ser iniciada quando os sinais clínicos melhorarem visivelmente. Não é necessário dar antibióticos intra-articulares, pois bons níveis são alcançados no líquido sinovial com a administração parenteral. O *S. aureus* meticilina-resistente adquirido na comunidade é um organismo cada vez mais reconhecido, com prevalência variável em cada região. A consultoria de um especialista em doenças infecciosas pode ser útil nas áreas onde esse organismo é fonte de preocupação.

Prognóstico

O prognóstico para o paciente com artrite piogênica será excelente se a articulação for drenada precocemente, antes que tenha ocorrido dano na cartilagem articular. Se a infecção estiver presente por mais de 24 h, ocorrerá a dissolução dos proteoglicanos na cartilagem articular, com subsequente artrose e fibrose da articulação. O dano à placa de crescimento pode também ocorrer, especialmente dentro da articulação do quadril, onde a placa epifisária é intracapsular.

Frank G, Mahoney HM, Eppes SC: Musculoskeletal infections in children. Pediatr Clin North Am 2005;52:1083 [Review] [PMID: 16009258].

ARTRITE TUBERCULOSA

A artrite tuberculosa é, hoje, uma doença rara nos EUA. As crianças em circunstâncias sociais pobres, contudo, como nas famílias sem-teto, estão propensas à artrite tuberculosa. Geralmente, a infecção pode ser afastada pelo teste cutâneo negativo. As articulações mais comumente afetadas em crianças são os discos intervertebrais, resultando em gibosidade ou deformidade angular dorsal no local do envolvimento.

O tratamento é feito pela drenagem local do abscesso, seguida por terapia antituberculosa. A imobilização prolongada em um colete gessado ou um longo repouso no leito é necessário para promover a consolidação. A fusão vertebral pode ser necessária para preservar a estabilidade da coluna vertebral.

Maron R et al.: Two cases of Pott disease associated with bilateral psoas abscesses: Case report. Spine 2006;31(16):E561–E564 [PMID: 16845344].

DISCITE

A discite é a espondilite infecciosa piogênica em crianças; o tratamento de suporte e os antibióticos intravenosos provavelmente levarão a um alívio rápido dos sinais e sintomas, sem recidivas.

McCarthy JJ et al.: Musculoskeletal infections in children: Basic treatment principles and recent advancements. Instr Course Lect 2005;54:515–528 [Review] [PMID: 15948476].

SINOVITE TRANSITÓRIA DO QUADRIL

A causa mais comum de claudicação e dor no quadril de crianças nos EUA é a sinovite transitória, uma reação inflamatória aguda que frequentemente se segue a uma infecção respiratória superior e é, na maioria das vezes, autolimitada. Em casos dúbios, a aspiração do quadril produz somente um líquido amarelado, afastando uma artrite piogênica. Em geral, a sinovite tóxica do quadril não está associada a elevação da VSG, leucocitose, ou temperatura acima de 38,3°C. Classicamente afeta crianças de 3-10 anos e é mais comum em meninos do que em meninas. Há limitação da mobilidade da articulação do quadril, em especial a rotação interna, e as alterações radiográficas não são específicas, com algum edema aparente nos tecidos moles em torno da articulação.

O tratamento consiste em repouso e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. Os anti-inflamatórios não esteroides encurtam o curso da doença, embora até sem tratamento a doença habitualmente encerre o seu curso em dias. É importante manter o acompanhamento radiográfico, porque a sinovite tóxica pode ser a precursora da necrose avascular da cabeça femoral (descrita na próxima seção) em uma pequena porcentagem de pacientes. As radiografias podem ser obtidas em 6 semanas, ou antes, se houver claudicação ou dor persistente.

Yagupsky P: Differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children. J Bone Joint Surg Am 2005;87:459; author reply 459 (no abstract available) [PMID: 15687174].

LESÕES VASCULARES E NECROSE AVASCULAR (OSTEOCONDROSES)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Diagnóstico feito pelos achados radiográficos característicos.
- A resolução radiográfica ocorre depois da resolução sintomática.
- O tratamento para a maioria dos casos é sintomático.

A osteocondrose devido a lesões vasculares pode afetar vários centros de crescimento. O Quadro 24-1 indica os locais comuns e as idades típicas na apresentação.

Ao contrário de outros tecidos corporais que sofrem infarto, o osso remove tecido necrótico e o substitui com osso vivo, em um processo chamado de substituição rastejante. Esta reposição do osso necrótico pode ser muito completa e tão perfeita que resulta em um osso completamente normal. A suficiência da reposição depende da idade do paciente, da presença ou ausência de infecção associada, da congruência da articulação envolvida e de outros fatores fisiológicos e mecânicos.

Quadro 24-1 Osteocondroses

Centro de Ossificação	Epônimo	Idade típica (anos)
Cabeça do fêmur	Doença de Legg-Calvé-Perthes	4-8
Navicular do tarso	Doença de Köhler	6
Cabeça do segundo metatarsal	Doença de Freiberg	12-14
Anel vertebral	Doença de Scheuermann	13-16
Capitelo	Doença de Panner	9-11
Tubérculo tibial	Doença de Osgood-Schlatter	11-13
Calcâneo	Doença de Sever	8-9

Devido ao seu crescimento rápido em relação a seu suprimento sanguíneo, os centros de ossificação secundária nas epífises estão sujeitos à necrose avascular. Apesar dos vários nomes diferentes que se referem à necrose avascular das epífises, o processo é idêntico: necrose do osso seguida pela reposição (ver Quadro 24-1).

Embora as características patológicas e radiográficas da necrose avascular das epífises sejam bem conhecidas, geralmente não há concordância sobre a causa. A necrose pode se seguir a causas conhecidas, como trauma ou infecção, mas as lesões idiopáticas costumam se desenvolver durante os períodos de crescimento rápido das epífises.

NECROSE AVASCULAR DO FÊMUR PROXIMAL (DOENÇA DE LEGG-CALVÉ-PERTHES)

O suprimento vascular do fêmur proximal é precário e, quando for interrompido, resulta em necrose.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A incidência mais alta da doença de Legg-Calvé-Perthes fica entre os 4 e 8 anos de idade. A dor persistente é o sintoma mais comum, e o paciente pode se apresentar com claudicação ou limitação de movimentos.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais, incluindo os exames do aspirado articular, são normais.

C. Exames de imagem

Os achados radiográficos se correlacionam com a progressão do processo e a extensão da necrose. O achado inicial é o derrame na articulação, associado a um leve alargamento do espaço

articular e edema periarticular. A densidade óssea diminuída em torno da articulação fica aparente depois de algumas semanas. O centro de ossificação necrótico parece mais denso do que as estruturas viáveis circundantes, e a cabeça femoral sofre colapso ou é estreitada.

Conforme ocorre a reposição do centro de ossificação necrótico, ocorre rarefação óssea em retalhos, produzindo áreas alternadas de rarefação e densidade relativa, chamadas de "fragmentação" da epífise.

No quadril, o alargamento da cabeça femoral pode ocorrer em associação com o achatamento, ou coxa plana. Se o infarto tiver se estendido através da placa de crescimento, uma lesão radiolucente será evidente dentro da metáfise. Se o centro de crescimento da cabeça femoral tiver sido danificado, de forma que o crescimento normal sofra uma parada, o resultado será o encurtamento do colo femoral.

Finalmente, a reposição completa da epífise se desenvolve, com osso vivo substituindo o osso necrótico por substituição rastejante. O formato final da cabeça depende da extensão da necrose e do colapso do osso enfraquecido.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve incluir a inflamação, a infecção e a displasia. A sinovite transitória do quadril pode ser distinguida da doença de Legg-Calvé-Perthes pelas radiografias seriadas.

Tratamento

O princípio do tratamento é a proteção da articulação. Se a articulação estiver profundamente acomodada dentro do acetábulo e o movimento articular normal for mantido, o resultado pode ser um quadril razoavelmente bom. A imobilização tem mostrado pouco benefício. O tratamento cirúrgico é controverso.

Prognóstico

O prognóstico para a reposição completa da cabeça femoral necrótica em uma criança é excelente, mas o resultado funcional depende da quantidade de deformidade que se desenvolveu. Na doença de Legg-Calvé-Perthes, o prognóstico depende da amplitude de envolvimento do centro epifisário. Em geral, os pacientes com defeitos metafisários, aqueles nos quais a doença se desenvolve tardiamente na infância, e aqueles com um envolvimento mais completo da cabeça femoral têm um prognóstico mais reservado.

Frick SL: Evaluation of the child who has hip pain. Orthop Clin North Am 2006;37(2):133–140 [PMID: 16638444].

Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S: Prognostic factors and outcome of treatment on Perthes' disease: A prospective study of 368 patients with five-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 2008;90(10):1364–1371 [PMID: 19175504].

OSTEOCONDRITE DISSECANTE

Na osteocondrite dissecante, desenvolve-se uma área necrótica em forma de cunha de osso e cartilagem, adjacente à superfície articular. O fragmento ósseo pode ser destacado do osso hospedeiro e deslocado na articulação como um corpo livre. Se permanecer inserido, o fragmento necrótico pode ser completamente reposto por substituição rastejante.

O processo patológico é o mesmo descrito previamente para as lesões de necrose avascular dos centros de ossificação. Por serem lesões adjacentes à cartilagem articular, entretanto, pode ocorrer dano articular.

Os locais mais comuns dessas lesões são o joelho (côndilo femoral medial), a articulação do cotovelo (capitelo) e o tálus (domo lateral superior). A dor articular é a queixa habitual de apresentação. Entretanto, edema local ou bloqueio pode estar presente, particularmente se um fragmento estiver solto na articulação. Os exames de laboratório são normais.

O tratamento consiste na proteção da área envolvida de dano mecânico adicional. Se um fragmento estiver solto dentro da articulação, como um corpo livre, deverá ser removido. Para algumas lesões marginais, pode ser útil perfurar o fragmento necrótico para encorajar um crescimento vascular e reposição mais rápidos. Se grandes áreas articulares de carga estiverem envolvidas, pode haver artrite secundária degenerativa. Os adolescentes têm desfechos menos favoráveis com a terapia não operatória.

Detterline AJ et al.: Evaluation and treatment of osteochondritis dissecans lesions of the knee. J Knee Surg 2008;21(2):106–115 [PMID: 18500061].

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS QUE ENVOLVEM O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

ASPECTOS ORTOPÉDICOS DA PARALISIA CEREBRAL

A fisioterapia precoce para encorajar o atingimento dos padrões de desenvolvimento normais pode beneficiar os pacientes com paralisia cerebral. Os maiores ganhos dessa terapia são obtidos durante os primeiros anos de vida, e a terapia não deverá ser continuada quando nenhuma melhoria for aparente.

Imobilizadores e gessados têm benefício questionável, embora as talas noturnas possam ser úteis para prevenir deformidade em equinismo dos pés ou contraturas em adução dos quadris. A cirurgia ortopédica é útil para tratar as contraturas articulares que interfiram na função. Em geral, as transferências musculares são imprevisíveis na paralisia cerebral, e a maioria dos procedimentos ortopédicos é dirigida para o alongamento de tendões ou para estabilização óssea por osteotomia ou artrodese.

A flexão e a adução do quadril por hiperatividade dos adutores e flexores podem produzir uma luxação paralítica progressiva do quadril, que pode levar à dor e disfunção. O tratamento dessa luxação é difícil e insatisfatório. A principal medida preventiva é o imobilizador em abdução, mas que frequentemente deve ser suplementado pela liberação dos adutores e flexores do quadril, para prevenir luxação. Nos casos graves, a osteotomia do fêmur também pode ser necessária para corrigir as deformidades ósseas de anteversão femoral e coxa valga que invariavelmente estão

presentes. Os pacientes com um padrão predominantemente atetótico são candidatos ruins para qualquer procedimento cirúrgico ou uso de imobilizadores.

O cirurgião deve examinar os pacientes em várias ocasiões antes de qualquer procedimento operatório ser efetuado, porque é difícil prever o desfecho dos procedimentos cirúrgicos na paralisia cerebral. Deve ser organizado antes da operação o seguimento por um fisioterapeuta para maximizar os ganhos antecipados a longo prazo.

Aiona MD, Sussman MD: Treatment of spastic diplegia in patients with cerebral palsy: Part II. J Pediatr Orthop B 2004;13:S13 [Review] [PMID: 15083127].

Sussman MD, Aiona MD: Treatment of spastic diplegia in patients with cerebral palsy. J Pediatr Orthop B 2004;13:S1 [Review] [PMID: 15076595].

ASPECTOS ORTOPÉDICOS DA MIELODISPLASIA

Os pacientes nascidos com espinha bífida cística (aberta) devem ser examinados precocemente por um cirurgião ortopédico. O nível de envolvimento neurológico determina o desequilíbrio muscular que estará presente e apto a produzir deformidades com o crescimento. O envolvimento é frequentemente assimétrico e tende a mudar durante os primeiros 12-18 meses de vida. O fechamento precoce do saco é a regra, embora exista alguma hesitação em prover tratamento a todos esses pacientes, em razão do prognóstico extremamente ruim associado a hidrocefalia congênita, aos altos níveis de paralisia e às anomalias congênitas associadas. Uma alta porcentagem dessas crianças tem hidrocefalia, que já pode estar evidente ao nascimento, ou brevemente depois dele, requerendo derivação. Os problemas musculoesqueléticos associados podem incluir pé torto congênito, luxação congênita do quadril, alterações tipo artrogripose das extremidades inferiores e escoliose congênita. As lesões mais comuns ficam no nível de L3-L4 e tendem a afetar a articulação do quadril, com luxação progressiva que ocorre durante o crescimento. As deformidades do pé podem ser em qualquer direção, sendo complicadas pelo fato de a sensibilidade estar geralmente ausente. As deformidades vertebrais se desenvolvem em uma porcentagem alta dessas crianças, com uma escoliose presente em cerca de 40%. A deambulação pode requerer imobilizadores longos nas pernas. O acompanhamento urológico cuidadoso deve ser obtido, para prevenir as complicações da disfunção vesical.

Em crianças que têm uma probabilidade razoável de caminhar, o tratamento operatório consiste em redução do quadril e alinhamento dos pés na posição de carga, como também estabilização da escoliose. Nas crianças que não têm a função do quadríceps e o poder extensor ativo do joelho, a probabilidade de deambulação é muito diminuída. Em tais pacientes, a cirurgia agressiva na região do quadril pode resultar em rigidez das articulações, prejudicando o ato de sentar. As operações múltiplas nos pés também são contraindicadas nessas crianças.

O tratamento global da criança com espinha bífida deve ser coordenado em uma clínica multidisciplinar, onde os vários especialistas médicos trabalham com terapeutas, assistentes sociais e professores para fornecer o melhor atendimento possível.

Mazur JM, Kyle S: Efficacy of bracing the lower limbs and ambulation training in children with myelomeningocele. Dev Med Child Neurol 2004;46:352 [Review] (no abstract available) [PMID: 15132267].

NEOPLASIAS DO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

As doenças neoplásicas do sistema musculoesquelético constituem um problema sério, em razão do prognóstico ruim dos tumores malignos que se originam do osso ou dos outros tecidos derivados do mesoderma. Felizmente, poucas lesões benignas sofrem transformação maligna. O diagnóstico preciso depende da correlação dos achados clínicos, radiográficos e microscópicos. As queixas do joelho devem ser investigadas para a busca de um tumor, embora as causas habituais de dor de joelho sejam traumáticas, infecciosas ou de origem no desenvolvimento.

Lewis VO: Limb salvage in the skeletally immature patient. Curr Oncol Rep 2005;7:285 [Review] [PMID: 15946588].

Osteocondroma

O osteocondroma é o tumor ósseo mais comum em crianças. Habitualmente se apresenta como uma massa indolor. Quando presente, a dor é causada por bursite ou tendinite devido à irritação pelo tumor. A lesão pode ser única ou múltipla. Patologicamente, a lesão é uma massa óssea recoberta com cartilagem. Essas massas tendem a crescer durante a infância e a adolescência, em proporção ao crescimento da criança.

Na radiografia, os tumores tendem a ficar na região metafisária dos ossos longos e podem ser pedunculados ou sésseis. A cortical do osso subjacente "flui" para dentro da base do tumor.

Um osteocondroma deve ser excisado se interferir na função, se for traumatizado ou se for suficientemente grande para causar deformidade. O prognóstico é excelente. A transformação maligna é muito rara.

Maurogenis AF, Papagelopoulos PJ, Soucaos PN: Skeletal osteochondromas revisited. Orthopedics 2008;31(10). pii: orthosupersite.com/view.asp?rID=32071. [PMID: 19226005].

Osteoma osteoide

O osteoma osteoide classicamente produz dor noturna, que pode ser aliviada por anti-inflamatórios não esteroides. Ao exame físico, em geral existe sensibilidade dolorosa sobre a lesão. Um osteoma osteoide no fêmur superior pode causar dor referida no joelho.

Na radiografia, a lesão é um nicho radiolucente cercado por densa osteoesclerose, que pode obscurecer o nicho. A cintigrafia óssea mostra uma intensa captação na lesão.

A incisão cirúrgica ou ablação por radiofrequência do nicho é curativa e pode ser feita usando tomografia computadorizada e técnica minimamente invasiva. O prognóstico é excelente, sem casos conhecidos de transformação maligna, embora a lesão tenha uma tendência a recidivar.

Encondroma

O encondroma é habitualmente uma lesão silenciosa, a menos que produza uma fratura patológica. Na radiografia, é radiolucente, em geral em um osso longo. Uma calcificação salpicada pode estar presente. A lesão clássica parece com riscos de unhas feitos na argila. O encondroma é tratado com curetagem cirúrgica e enxertia óssea. O prognóstico é excelente. A transformação maligna pode ocorrer, mas é muito rara na infância.

Condroblastoma

No condroblastoma, a queixa de apresentação é a dor ao redor de uma articulação. Esta neoplasia pode produzir uma fratura patológica. Na radiografia, a lesão é radiolucente e em geral fica localizada na epífise. A calcificação é incomum, com pouco ou nenhum osso reativo. A lesão é tratada por curetagem cirúrgica e enxertia óssea. O prognóstico é excelente se a curetagem completa é executada. Não existe transformação maligna conhecida.

Garin IE, Wang EH: Chondroblastoma. J Orthop Surg 2008; 16(1):84–87 [PMID: 18453666].

Fibroma não ossificante

O fibroma não ossificante também é chamado de defeito cortical benigno e é quase sempre um achado incidental na radiografia. Os locais mais frequentes são o fêmur distal e a tíbia proximal. O fibroma não ossificante é uma lesão radiolucente, localizada excentricamente no osso. Em geral, está evidente uma borda fina esclerótica. Podem estar presentes lesões múltiplas. Nenhum tratamento é necessário, porque essas lesões curam conforme se ossificam com a maturação do osso. Raramente, resultam fraturas patológicas de lesões grandes.

Osteossarcoma

No osteossarcoma, a queixa de apresentação é habitualmente a dor em um osso longo, embora a perda funcional, a massa do tumor ou a claudicação possa ser a queixa. A fratura patológica é comum. O tumor ósseo maligno produz uma lesão expansiva, destrutiva e invasiva. Um triângulo pode estar adjacente ao tumor, produzido por periósteo elevado e subsequente ossificação tumoral. A lesão pode conter calcificação e violar a cortical do osso. Os locais em geral afetados incluem o fêmur, a tíbia, o úmero e outros ossos longos.

A excisão cirúrgica (salvação do membro) ou a amputação é indicada com base na extensão do tumor. A quimioterapia adjuvante é habitualmente usada antes da excisão cirúrgica. O prognóstico está melhorando, com 60-70% de taxas de sobrevida a longo prazo relatadas nas séries modernas. A morte em geral ocorre como resultado de metástases no pulmão.

Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S: Bone tumors: Osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Curr Opin Pediatr 2009;21(3):365–672 [PMID: 19421061].

Sarcoma de Ewing

No sarcoma de Ewing, a queixa de apresentação é com frequência dor e sensibilidade local. Febre e leucocitose podem também estar presentes, o que torna a osteomielite o principal diagnóstico diferencial. A lesão pode ser multicêntrica. O sarcoma de Ewing é radiolucente e destrói a cortical, frequentemente na região diafisária. A formação óssea reativa pode ocorrer sobre a lesão, vista como camadas sucessivas chamadas de "casca de cebola".

O tratamento é feito com quimioterapia multiagentes, irradiação e ressecção cirúrgica. O prognóstico é ruim com os tumores grandes, as lesões pélvicas e pouca resposta à quimioterapia.

OUTRAS DOENÇAS ÓSSEAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Afastar um processo maligno.
- Afastar uma fratura patológica.
- Precaver-se de anormalidades endócrinas associadas.
- O tratamento se baseia nos sintomas e na localização.

DISPLASIA FIBROSA

A substituição de tecido fibroso displásico do canal medular é acompanhada pela formação de osso metaplásico na displasia fibrosa. Três formas da doença são reconhecidas: monostótica, poliostótica e poliostótica com distúrbios endócrinos (puberdade precoce em meninas, hipertireoidismo e hiperadrenalismo [síndrome de Albright]).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A lesão ou as lesões podem ser assintomáticas. A dor, se presente, é provavelmente devida a fraturas patológicas. Nas meninas, os distúrbios endócrinos podem estar presentes na variedade poliostótica e associados a manchas tipo café com leite.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são normais, a menos que distúrbios endócrinos estejam presentes, quando a secreção de hormônios gonadotróficos, da tireoide ou suprarrenais podem estar aumentados.

C. Exames de imagem

A lesão começa centralmente dentro do canal medular de um osso longo e se expande lentamente. Pode ocorrer uma fratura patológica. Se predominar o osso metaplásico, o conteúdo da lesão terá densidade óssea. A doença é frequentemente assimétrica, e

podem ocorrer distúrbios do comprimento do membro como resultado da estimulação do crescimento da cartilagem epifisária. Pode resultar em marcada deformidade óssea, e a deformidade em cajado de pastor do fêmur superior é uma característica clássica da doença.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras lesões fibrosas do osso, lesões destrutivas, como cisto ósseo unicameral, granuloma eosinofílico, cisto ósseo aneurismático, fibroma não ossificante, encondroma e fibroma condromixoide.

Tratamento

Se a lesão for pequena e assintomática, nenhum tratamento será necessário. Se a lesão for grande e produzir ou ameaçar fratura patológica, a curetagem e a enxertia óssea serão indicadas.

Prognóstico

A menos que as lesões prejudiquem o crescimento epifisário, o prognóstico para os pacientes com displasia fibrosa é bom. As lesões tendem a aumentar durante o período de crescimento, mas ficam estáveis durante a vida adulta. A transformação maligna é rara.

CISTO ÓSSEO UNICAMERAL

O cisto ósseo unicameral ocorre na metáfise de um osso longo, habitualmente no fêmur ou no úmero. Ele começa dentro do canal medular adjacente à cartilagem epifisária. Provavelmente resulta de alguma falha na ossificação encondral. O cisto é considerado ativo, desde que se limite ao lado metafisário da cartilagem epifisária e que exista algum risco de parada do crescimento com ou sem tratamento.

Quando existir uma borda de osso normal entre o cisto e a cartilagem epifisária, o cisto será inativo. A lesão é habitualmente identificada quando ocorre uma fratura patológica, produzindo dor. Os achados de laboratório são normais. Na radiografia, o cisto é centralmente identificado dentro do canal medular, produzindo expansão da cortical e afilamento sobre a porção mais larga do cisto.

O tratamento consiste em curetagem e enxertia óssea. O cisto pode curar depois de uma fratura.

Mik G et al.: Results of a minimally invasive technique for treatment of unicameral bone cysts. Clin Orthop Relat Res 2009; Aug 4 [Epub ahead of print] [PMID: 19653053].

CISTO ÓSSEO ANEURISMÁTICO

O cisto ósseo aneurismático é similar ao cisto ósseo unicameral, mas contém sangue em vez de líquido claro. Em geral, ocorre em uma posição ligeiramente excêntrica no osso longo, expandindo a cortical do osso, mas sem quebrá-la. O envolvimento dos ossos chatos da pelve é menos comum. Nas radiografias, a lesão aparece um pouco maior que a largura da cartilagem epifisária. Esta característica o distingue do cisto ósseo unicameral.

O cisto ósseo aneurismático tem sido associado a anormalidades cromossômicas. A lesão pode parecer histologicamente agressiva, sendo importante diferenciá-la do osteossarcoma ou do hemangioma. O tratamento é por curetagem e enxertia óssea. O prognóstico é bom.

HIPEROSTOSE CORTICAL INFANTIL (SÍNDROME DE CAFFEY)

A hiperostose cortical infantil é uma doença benigna de causa desconhecida, que tem o seu início antes dos 6 meses de idade e é caracterizada por irritabilidade, febre e inchaços não supurativos, sensíveis e dolorosos. Os inchaços podem envolver praticamente qualquer osso do corpo e são difusos. Classicamente, os inchaços na mandíbula e na clavícula ocorrem em 50% dos pacientes; ocorrem também inchaços na ulna, no úmero e nas costelas. A doença é limitada às diáfises dos ossos e não envolve os tecidos subcutâneos ou as articulações. É autolimitada, mas pode persistir por semanas ou meses. Estão em geral presentes a anemia, a leucocitose, a VSG aumentada e a elevação da concentração da fosfatase alcalina sérica. A hiperostose cortical é demonstrável pelo aspecto radiográfico típico e pode ser diagnosticada no exame físico por um pediatra experiente.

Felizmente, a doença parece estar diminuindo em frequência. A indometacina pode ser útil para o tratamento. O prognóstico é bom, e a doença, em geral, termina sem deformidades.

CISTO GANGLIÔNICO

Um cisto gangliônico é uma pequena massa lisa e cística, conectada por um pedículo à cápsula articular, habitualmente no dorso do punho. Ele pode ocorrer também na bainha de tendão sobre as superfícies flexoras dos dedos. Esses cistos podem ser excisados se interferirem na função ou causarem dor persistente.

CISTO DE BAKER

Um cisto de Baker é uma herniação da sinóvia na articulação do joelho, na região poplítea. Em crianças, o diagnóstico pode ser feito pela aspiração de líquido mucinoso, mas o cisto quase sempre desaparece com o tempo. Os cistos de Baker podem ser indicativos de doença intra-articular no adulto, ao passo que nas crianças eles ocorrem sem qualquer distúrbio interno e raramente requerem excisão.

Fritschy D et al.: The popliteal cyst. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006;14(7):623–628 [PMID: 16362357].

25 Medicina do esporte

Pamela E. Wilson, MD
K. Brooke Pengel, MD, FAAP, CAQSM

A medicina do esporte, como uma área distinta, tem se desenvolvido desde os anos 1980 em resposta à expansão de conhecimento nas áreas da fisiologia do exercício, da biomecânica e da medicina musculoesquelética. Cada vez mais as crianças participam de atividades recreativas e competitivas, e os provedores de cuidados de saúde pediátrica estão encontrando atletas mais jovens em sua clínica, podendo ser a primeira fonte para avaliação e tratamento da lesão desportiva. É essencial estar familiarizado com os problemas clínicos e ortopédicos comuns enfrentados pelas crianças atleticamente ativas. É importante também saber quais lesões necessitam de encaminhamento para um especialista em medicina do esporte. Os residentes em pediatria e os recém-formados historicamente têm expressado a sua preocupação em relação ao aprendizado de medicina do esporte. Em um estudo recente, 51% dos pediatras generalistas indicaram que poderiam ter usado um treinamento adicional em medicina do esporte.

PRINCÍPIOS BÁSICOS

Padrões de lesão pediátrica

Embora os atletas jovens tenham lesões e problemas similares aos dos adultos, há muitas lesões que são diferentes no atleta pediátrico e no adolescente. Uma compreensão das diferenças entre os padrões de lesão adultos e pediátricos é importante para manter uma suspeita apropriada em situações ímpares da pediatria.

As placas de crescimento abertas, ou as fises em seus vários estágios de desenvolvimento, são fatores importantes para serem considerados ao se tratar atletas jovens. As fises estão localizadas nas extremidades dos ossos longos e são os centros de ossificação primária, onde o comprimento é adicionado ao esqueleto imaturo. A fise é uma ligação fraca no complexo musculoesquelético e tem um alto risco de fratura durante os períodos de crescimento rápido. Os tecidos moles circundantes, incluindo ligamentos e tendões, são relativamente mais fortes do que a fise. As epífises são centros secundários de ossificação e, assim como as cartilagens articulares adjacentes, são vulneráveis ao trauma. As apófises são centros secundários de ossificação que adicionam o contorno, mas não o comprimento do osso. A apófise é o local de inserção da unidade músculo-tendão e é vulnerável tanto para lesão aguda quanto crônica, por uso excessivo, durante as épocas de crescimento rápido. É importante reconhecer as lesões nos centros de crescimento em razão do risco de parada fisária parcial ou completa. As complicações de lesão da placa de crescimento podem levar à discrepância no comprimento de membros ou à deformidade angular.

Treinamento de potência

A potência é definida como o pico da força que pode ser gerada durante uma única contração máxima. O treinamento da potência usa a resistência progressiva para melhorar a capacidade do atleta de resistir ou exercer uma força. Isso pode ser alcançado por uma variedade de técnicas, incluindo peso corporal, peso livre ou resistência com máquina. Os benefícios do treinamento da potência incluem melhor desempenho, resistência e força muscular. O treinamento da potência pode ser iniciado em atletas pré-púberes e, se apropriadamente delineado, pode ser feito com risco mínimo de lesão. O estadiamento de Tanner (ver Capítulo 32) ajuda a definir a prontidão para progredir em direção a programas mais vigorosos. O treino de resistência e o levantamento de peso devem ficar restritos a atletas que alcançaram ou passaram do estágio V de Tanner. Os indivíduos no estágio IV de Tanner ou menos podem participar de programa de treinamento de potência, desde que este seja cuidadosamente projetado para atletas mais jovens. Esses programas incorporam resistência submáxima com repetições múltiplas. Eles podem ser generalizados ou esporte-específicos. Deve-se tomar cuidado para prevenir lesões durante o uso do equipamento de treinamento com pesos em casa. As crianças e os adultos com incapacidades podem se beneficiar de programas modificados de treinamento com pesos para preencher as suas necessidades específicas.

Faigenbaum AD et al.: Youth resistance training: Updated position statement paper from the national strength and conditioning association. J Strength Cond Res 2009;23(Suppl):S60–S79 [PMID: 19620931].

Demorest RA et al.: Pediatric residency education: Is sports medicine getting its fair share? Pediatrics 2005;115:28–33 [PMID: 15629978].

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO PRÉ-PARTICIPAÇÃO

O exame físico de pré-participação avalia e rastreia problemas clínicos potenciais que poderiam ocorrer durante a participação esportiva. Os objetivos dessa avaliação incluem estabelecer a informação clínica da linha de base, detectar qualquer condição clínica que possa limitar a participação esportiva, avaliar o atleta para lesões evitáveis, preencher os requisitos legais ou das companhias de planos de saúde da maioria dos Estados, avaliar a maturidade do atleta e fazer recomendações sobre equipamentos de proteção. O momento ideal do exame é de pelo menos 4-6 semanas antes de começar os treinos. Isso dá tempo para que o médico realize quaisquer intervenções necessárias.

História da pré-participação

A história é a parte mais importante do encontro. Muitos elementos fundamentais devem ser explorados com o atleta. Há formulários padronizados de história disponíveis na internet e em monografias. A Figura 25-1A é um exemplo das perguntas essenciais contidas em uma história de pré-participação. A história inclui as seguintes áreas:

A. História cardiovascular

O médico deve notar qualquer história de sopros cardíacos, dor torácica em repouso ou com esforços, episódios súbitos de síncope ou de fadiga, respiração curta ou enfermidades recentes com dor torácica. A história de família deve indagar sobre doenças cardíacas subjacentes, incluindo miocardiopatia hipertrófica, síndrome de QT prolongado, síndrome de Marfan, arritmias e morte súbita em membros da família. Tais perguntas podem ajudar a identificar lesões cardíacas potencialmente fatais. As causas mais comuns da morte súbita de atletas jovens no campo são a miocardiopatia hipertrófica e as lesões cardíacas congênitas.

B. História de hipertensão

Qualquer história de hipertensão requer investigação. As diretrizes atuais para o diagnóstico de hipertensão são a pressão sanguínea acima de 130/75 mmHg em uma criança abaixo dos 10 anos de idade, ou pressão sanguínea acima de 140/85 mmHg em uma criança com 10 anos de idade ou mais.

C. História de doenças crônicas

Doenças como doença reativa de vias respiratórias, asma induzida por exercícios, diabetes, doença renal, doença hepática, infecções crônicas, distúrbios neurológicos, ou doenças hematológicas devem ser notadas.

D. Limitações musculoesqueléticas e lesões prévias

O médico deve inquirir sobre as articulações com amplitude de movimento limitada, fraqueza muscular e lesões prévias que possam afetar o desempenho futuro. A dor ou sensibilidade dolorosa crônica muito depois da atividade podem refletir síndromes de uso excessivo que devem ser avaliadas.

E. História menstrual em meninas

O médico deve dar uma atenção particular para a denominada tríade atlética da mulher: amenorreia, transtornos alimentares e osteoporose.

F. Questões nutricionais

O médico deve registrar os métodos que o atleta costuma usar para manter, ganhar ou perder peso.

G. História medicamentosa

Esta informação fornecerá dados sobre os medicamentos atuais, cujos efeitos colaterais possam sugerir modificações da atividade. A documentação do uso de drogas pode criar a oportunidade de explorar com o paciente as desvantagens dos compostos que realçam o desempenho, como esteroides anabolizantes, creatina, estimulantes e narcóticos.

Armsey TD, Hosey RG: Medical aspects of sports: Epidemiology of injuries, pre-participation examination and drugs in sports. Clin Sports Med 2004;23:255 [PMID: 15183571].

Burrows M et al.: The components of the female athlete triad do not identify all physically active females at risk. J Sports Sci 2007;25:12 [PMID: 17786682].

Gregory AJ, Fitch RW: Sports medicine: Performance-enhancing drugs. Pediatr Clin North Am 2007;54:797–806 [PMID: 17723878].

Exame físico

O exame físico deve ser focado nas necessidades do atleta. Pode ser o único momento que um atleta tem para contatar o pessoal médico, podendo ser usado para promover o bem-estar, junto com a triagem para a atividade física. A Figura 25-1B é um exemplo de um formulário de exame físico para pré-participação. O exame deve incluir os sinais vitais de rotina, incluindo as medidas da pressão sanguínea obtidas na extremidade superior. O exame cardiovascular deve incluir a palpação de pulsos, a auscultação na busca de sopros na posição sentada e em pé e a avaliação dos efeitos do exercício. O exame musculoesquelético é usado para determinar a potência muscular, a amplitude de movimentos, a flexibilidade e as lesões prévias. É incluído um guia rápido que pode ser usado para rastrear anormalidades nessa área (Quadro 25-1). O restante do exame deve enfatizar as seguintes áreas:

A. Pele

Há lesões contagiosas, como herpes ou impetigo?

B. Visão

Existem problemas visuais? Existe alguma evidência de problemas retinianos? Ambos os olhos estão hígidos?

HISTÓRIA DA PRÉ-PARTICIPAÇÃO

Nome _____ CI _____ Idade _____ Sexo (M ou F)

Médico responsável _____ Esportes _____

Alergias (medicamentos, látex, alimentos, abelhas, etc.) _____

Medicamentos (incluídos de prescrição, de venda livre, suplementos e vitaminas) _____

_____

Responder às perguntas marcando sim (S) / não (N) / não sei (?)

	S	N	?
Saúde Geral			
1. Você já teve alguma lesão ou doença?			
2. Você já foi hospitalizado?			
3. Você acha que é muito magro ou gordo?			
4. Você já usou algo para ganhar ou perder peso?			
5. Quaisquer problemas ao exercitar no calor: cãibras, esgotamento ou intermação?			
6. Já teve geladura?			
7. Algum problema de visão?			
8. Você usa óculos, lentes de contato ou proteção ocular?			
9. Algum aparelho nos dentes?			
10. Você já foi operado?			
11. Algum órgão que falta?			
12. Imunizações (tétano/hepatite B) estão atualizadas?			
13. Alguma preocupação sobre participar de esportes?			
Histórias Cardíaca/Respiratória			
1. Alguém da família morreu de repente, teve doença cardíaca antes dos 50 anos de idade ou problemas de coração?			
2. Você tem alguma tontura, dor torácica, disparos do coração ou falta de ar com exercícios?			
3. Você já desmaiou?			
4. Você tem algum sopro cardíaco, pressão sanguínea alta ou algum problema no coração?			
5. Você pode se exercitar como seus amigos?			
6. Alguma história de asma, problemas respiratórios, tosse com exercícios?			
História Neurológica			
1. Qualquer história de um traumatismo craniano ou concussão: nocaute, tontura ou perda de memória?			
2. Você já teve alguma convulsão ou ataque?			
3. Algum problema de nervos: agulhadas, queimores, dormências?			
4. Algum problema com cefaleia?			
História Musculoesquelética			
1. Você tem alguma história de entorses, distensões ou fraturas?			
2. Alguma lesão no quadril, no joelho ou no tornozelo?			
3. Alguma lesão no ombro, no cotovelo, na mão, no punho ou nos dedos?			
4. Algum problema nas costas ou no pescoço?			
5. Já usou tala, imobilizador ou muletas?			
6. Você usa algum equipamento especial em competição (imobilizador, órtese, acolchoamento, etc.)			
Somente para o Sexo Feminino			
1. Algum problema com a menstruação: cólicas, irregularidades, etc.			
2. Quando foi o último período menstrual? _____			

COMENTE SOBRE O QUE FOI RESPONDIDO SIM

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

▲ **Figura 25-1** **A:** história da pré-participação.

EXAME FÍSICO DE PRÉ-PARTICIPAÇÃO

Nome _____
Data de nascimento/idade _____
Altura _____ Peso _____ PA _____
Pulso D _____ E _____ Outro: _____
Visão D 20/ _____ E 20/ _____ (foi corrigida S ou N)

EXAME GERAL *(circular normal ou anormal e registrar os resultados no formulário)*

ASPECTO	normal anormal
COONG*	normal anormal
PULMÕES	normal anormal
COONG E PULSOS	normal anormal
GU	normal anormal
PELE E LINFONODOS	normal anormal
NEURO	normal anormal

EXAME MUSCULOESQUELÉTICO *(registrar ADM ou instabilidades, se anormal)*

PESCOÇO	normal anormal
DORSO	normal anormal
OMBROS	normal anormal
COTOVELO E PUNHO	normal anormal
MÃOS E DEDOS	normal anormal
QUADRIL	normal anormal
JOELHO	normal anormal
TORNOZELO E PÉ	normal anormal

Liberado para esportes: SIM ou NÃO Se não foi liberado para esporte, **POR QUÊ?**_____

Avaliação adicional/reabilitação ou/liberação secundária:_____

Assinatura do examinado:_____ **Data** _____

* N. de T. COONG — cabeça, olhos, orelhas, nariz e garganta.

▲ **Figura 25-1 B:** Exame de pré-participação.

Quadro 25-1 Exame de triagem no esporte

Avaliação geral	Paciente em frente do examinador; avaliar frente e atrás, junto com a postura. Olhar a compleição física geral. Buscar assimetria no tamanho muscular, cicatrizes, ou posturas incomuns. Ver como o paciente se move quando instruído.
Avaliação do pescoço	Avaliar a amplitude de movimento (ADM) fazendo com que o paciente curve a cabeça para adiante (queixo até o tórax), rode de um lado a outro e incline-se lateralmente (orelha até ombro). Observar assimetria, falta de movimentos, ou dor com movimentos.
Avaliação do ombro e da extremidade superior	Observar clavículas, posição do ombro, posição escapular, posição do cotovelo e dedos. Triagem de ADM: Abduzir completamente braços com as palmas na posição de polichinelo. Rodar o ombro interna e externamente. Flexionar e estender o punho, pronar e supinar o punho, flexionar e estender os dedos. Fazer o seguinte teste muscular manual: Fazer o paciente encolher os ombros (teste do trapézio). Abduzir até 90 graus (teste do deltoide). Flexionar o cotovelo (teste do bíceps). Estender o cotovelo sobre a cabeça (teste do tríceps). Testar a flexão e extensão do punho. Fazer o paciente apertar os dedos do examinador.
Avaliação das costas	Inspeção geral na busca de escoliose ou cifose. Triagem de ADM: Inclinar-se para a frente, tocando os dedos do pé, com os joelhos retos (flexão vertebral e amplitude de isquiotibiais). Rotação, inclinação lateral e extensão da coluna.
Marcha e avaliação da extremidade inferior	Observação geral durante a marcha. Fazer o paciente caminhar normalmente uma curta distância (olhar a simetria, o padrão de marcha dos dedos do pé e do calcanhar, olhar todas as articulações envolvidas na marcha e os comprimentos das pernas, qualquer evidência de derrames articulares ou dor). Fazer o paciente caminhar uma curta distância na ponta dos pés e nos calcanhares e verificar a marcha feita com um pé na frente do outro (equilíbrio da marcha).

[a]Se quaisquer anormalidades forem encontradas, uma avaliação mais focada será necessária.

C. Abdome

Há qualquer evidência de hepatoesplenomegalia?

D. Sistema geniturinário

Há anormalidades testiculares ou hérnias presentes?

E. Sistema neurológico

Há problemas com a coordenação, a marcha ou o processamento mental?

F. Maturidade sexual

Qual é o estágio de Tanner do indivíduo?

Recomendações para participação

Depois de completar a avaliação clínica, o profissional pode fazer as recomendações sobre a liberação do esporte. As opções incluem participação irrestrita, participação limitada, ou nenhuma participação. O Quadro 25-2 é um composto de recomendações para participação no esporte organizadas por um sistema corporal. As recomendações para participação em esportes por condições clínicas específicas podem ser encontradas no *website* e no *Journal of the American Academy of Pediatrics* (AAP).

Anderson BR, Vetter VL: Return to play? Practical considerations for young athletes with cardiovascular disease. Br J Sports Med 2009;43:690 [PMID: 19734504].

Ansved T: Muscular dystrophies: Influence of physical conditioning on the disease evolution. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003;6:435 [PMID: 12806128].

Committee on Sports Medicine and Fitness, American Academy of Pediatrics: Medical conditions affecting sports participation. Pediatrics 2001;107:1205 [PMID: 11331710].

Firoozi S et al.: Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. Heart 2003;89:710 [PMID: 12807837].

Glover DW, Glover DW, Maron BJ: Evolution in the process of screening United States high school student-athletes for cardiovascular disease. Am J Cardiol 2007;100:1709–1712 [PMID 18036373].

Howard GM et al.: Epilepsy and sports participation. Curr Sports Med Rep 2004;3:15 [PMID: 14728909].

Maron BJ et al.: Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2007;115:1643–1655 [PMID 17353433].

Murphy NA, Carbone PS; Council on Children with Disabilities: Clinical report: Promoting the participation of children with disabilities in sports, recreation and physical activity. Pediatri 2008;121:1057–1061 [PMID 18450913].

Platt LS: Medical and orthopaedic conditions in Special Olympics athletes. J Athl Train 2001;36:74 [PMID: 16404438].

Tucker A, Grady M: Role of the adolescent preparticipation physical examination. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008;19:217–234 [PMID: 18395645].

Winell J, Burke SW: Sports participation of children with Down syndrome. Orthop Clin North Am 2003;34:439 [PMID: 12975593].

Preparticipation Physical Evaluation Monograph fourth edition will be available in the spring 2010.

Ansved T: Muscular dystrophies: Influence of physical conditioning on the disease evolution. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003;6:435 [PMID:12806128].

Braith RW: Exercise for those with chronic heart failure. Phys Sportsmed 2002;31:29.

Quadro 25-2 Recomendações e considerações para a participação em esportes

Distúrbios	Considerações e recomendações	Referências
Cardíacos		
Tratamento de anticoagulação	Necessário evitar todos os esportes de contato.	
Estenose aórtica	Individualizar o tratamento com base na doença e no gradiente sistólico Leve < 20 mmHg, todos os esportes, se assintomático. Moderada: esportes limitados. Grave: nenhum esporte competitivo.	
Arritmias	Consultar o cardiologista, já que a síndrome de WPW e de QT longo podem ter consequências sérias.	
Insuficiência cardíaca	Rastrear para isquemia o paciente com FEVE < 30%. Usar os critérios de estratificação de risco da AHA para definir a capacidade de exercícios.	Braith, 2002
Implantes cardíacos	Não saltar, nadar, ou praticar esportes de contato.	
Miocardiopatia hipertrófica	É a principal causa mais comum de morte cardíaca em atletas jovens. Os atletas não devem participar de esportes, exceto possivelmente nas formas de baixa intensidade (p. ex., golfe, boliche). Consultar o cardiologista.	Maron, 2002a
Síndrome de Marfan	A dilatação da raiz aórtica está associada ao prolapso de valva mitral e regurgitação. Participar de esportes com demandas físicas mínimas.	Salim et al., 2001
Prolapso de valva mitral	Condição bastante comum. Nenhuma restrição, a menos que exista uma história de síncope, história familiar positiva de morte súbita, arritmias com exercícios ou regurgitação moderada.	
Síncope	Episódios inexplicáveis de síncope durante exercícios devem ser avaliados por ECG, ecocardiografia, Holter e teste de inclinação antes do retorno a quaisquer atividades.	Firoozi, 2002
Endócrinos		
Diabetes melito tipo 1	Sem restrições a atividades, entretanto: Exercício de tempo curto = nenhuma alteração na insulina. Exercício vigoroso = redução de 25% na insulina, com 15-30 g de carboidratos antes e a cada 30 minutos durante o exercício. Exercício extremado = pode requerer uma redução de até 80% na insulina, com carboidratos extras. Em geral, monitorar atentamente a glicose sanguínea.	Birrer et al., 2003; Draznin, 2000
Olhos		
Descolamento de retina	Não praticar esportes vigorosos, não importando o risco de contato.	Moeller, 1996
Um olho	Considerar evitar esportes de contato, embora — se o paciente participar — o uso de proteção ocular será obrigatório.	Vinger, 2000
Geniturinários		
Um testículo	Necessidade do uso de protetor nos esportes de colisão e contato.	
Rim único	Aconselhamento para não participar em esportes de colisão e contato.	Terrell, 1997
Hematológicos		
Hemofilia	Evitar esportes de contato e colisão.	
Doença falciforme	Nenhuma restrição, se o distúrbio estiver bem controlado. Os atletas devem evitar a desidratação e se aclimatar à altitude. Existe, contudo, uma associação conhecida entre o exercício e a morte súbita.	
Doença infecciosa		
Considerações gerais	Febres: não deve participar de atividades com febres moderadas; o exercício afeta o equilíbrio de líquidos, a função do sistema imune e a regulação da temperatura. O exercício intenso pode piorar ou prolongar algumas enfermidades virais.	Howe, 2003; Primos, 1996

(*continua*)

Quadro 25-2 Recomendações e considerações para a participação em esportes (*continuação*)

Distúrbios	Considerações e recomendações	Referências
Enterovírus	Os vírus Coxsackie causam sintomas respiratórios e GI, porém — mais importante — podem causar miocardite. Qualquer um com sintomas sistêmicos, tipo febre ou mialgias, deve evitar exercícios vigorosos.	Primos, 1996
Herpes simples, impetigo, tinha corporal	O contato direto é necessário para transmissão; usar as diretrizes de bom senso. Para a participação em esportes de contato, não deve haver a permissão até que as lesões tenham criado crostas ou estejam cicatrizadas.	Moeller, 1996
Mononucleose infecciosa	A ruptura esplênica é a consideração mais importante. O risco de ruptura do baço é mais alto durante a segunda e a terceira semanas da enfermidade. Nenhuma participação esportiva em um mínimo de 21 dias. A ultrassonografia esplênica deve ser considerada na tomada de decisão. O retorno muito precoce aos esportes pode causar reativação do VEB e recaída. A primeira semana de retorno à atividade deve ser sem contato. Aumentos graduais na intensidade se a tolerância à fadiga melhorar. Retorno à atividade completa se: nenhuma dor abdominal, baço normal e resultados de laboratório normais.	MacKnight, 2002
Sinusite	Considerações similares ao resfriado (ver a seguir), exceto o mergulho, que deve ser restrito até que os sintomas se resolvam.	
Streptococcus A	Restringir atividades até que esteja afebril e usando antibióticos > 24 h.	O'Kane, 2002
Infecções respiratórias superiores (incluindo o resfriado comum)	"Exame médico do pescoço", com sintomas (febres, mialgias, artralgias, etc.) acima do pescoço, a participação pode ser permitida. Entretanto, se os sintomas migrarem abaixo daquele nível, a atividade deverá ser limitada.	Primos, 1996
Neurológicos		
Epilepsia	A maioria dos esportes é segura para aqueles com bom controle das convulsões; os esportes de contato são permitidos com a proteção adequada. Definitivamente usar um capacete. A boa forma física pode reduzir o número de convulsões. A natação e os esportes aquáticos devem ser supervisionados. Esportes como alpinismo, voo livre e mergulho com equipamento não são recomendados.	Howard, 2004
Disco herniado (com compressão medular)	Evitar esportes de contato e colisão.	Tarnopolsky, 2002; Ansved, 2003
Doença muscular ou miopatia	Exercitar-se dentro dos limites físicos. A atividade de intensidade baixa a moderada é apropriada nos pacientes com distúrbios progressivos lentos. Os pacientes com distúrbios que estejam rapidamente progredindo devem evitar atividade muscular de alta resistência e excêntrica. Modificação dos exercícios com enfermidade intercorrente.	
Estenose vertebral	Evitar esportes de contato e colisão.	
Ortopédicos		
Escoliose	Nenhuma restrição, a menos que grave.	
Espondilolistese	Grau 2 e acima devem evitar esportes de alto risco.	
Espondilólise	Fratura de estresse das partes interarticulares. Nenhuma restrição, se indolor.	
Respiratórios		
Asma	Sem restrições na atividade. Usar o bom senso sobre quando usar medicamentos.	Disabella et al., 1998
Pneumotórax	Pode ocorrer em esportes, especialmente em homens. Risco aumentado para recidiva; deve-se considerar não participar de esportes vigorosos e de contato.	
Tuberculose	Não permitida a participação, em razão da exposição a outros atletas.	

(*continua*)

Quadro 25-2 Recomendações e considerações para a participação em esportes (*continuação*)

Distúrbios	Considerações e recomendações	Referências
Outros		
Paralisia cerebral	Participação completa, com modificações.	
Incapacidades do desenvolvimento	Os atletas com incapacidades do desenvolvimento frequentemente têm problemas médicos associados, incluindo diabetes, obesidade e hipocinesia.	Platt, 2001
Síndrome de Down	10-20% têm instabilidade atlantoaxial. Todos os atletas precisam ser liberados com uma radiografia lateral, incluindo flexão e extensão. Se anormal, nenhum esporte de contato deve ser permitido. A avaliação de distúrbios cardíacos congênitos subjacentes deve ser considerada nesta população.	Platt, 2001; Winell, 2003
Lesão de medula espinal ou espinha bífida	Participação completa. Considerar a modificação de equipamentos para acomodar a atividade, ou modificação da atividade para acomodar a incapacidade. Considerar como a modificação afeta o desempenho. Estar ciente da disfunção termorregulatória, dos medicamentos e das áreas de pressão.	

AHA, American Heart Association; VEB, vírus Epstein-Barr; ECG, eletrocardiograma; GI, gastrintestinal; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Birrer RB, Sedaghat V: Exercise and diabetes mellitus: Optimizing performance in patients who have type 1 diabetes. Phys Sportsmed 2003;30:29.

Disabella V, Sherman C: Your guide to exercising with asthma. Phys Sportsmed 1998;26:85.

Draznin MB: Type 1 diabetes and sports participation: Strategies for training and competing safely. Phys Sportsmed 2000;28:49.

Firoozi S et al.: Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. Heart 2003;89:710 [PMID: 12807837].

Howard GM et al.: Epilepsy and sports participation. Curr Sports Med Rep 2004;3:15.

Howe WB: Preventing infectious disease in sports. Phys Sportsmed 2003;31:23.

MacKnight JM: Infectious mononucleosis: Ensuring safe return to sport. Phys Sportsmed 2002;31:27.

Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: Practical steps for preventing sudden death. Phys Sportsmed 2002a;30:19 [PMID:11984027].

Maron BJ: The young competitive athlete with cardiovascular abnormalities: Causes of sudden death, detection by pre-participation screening, and standards for disqualification. Card Electrophysiol Rev 2002b;6:100.

Moeller JL: Contraindications to athletic participation: Spinal, systemic, dermatologic, paired-organ, and other issues. Phys Sportsmed 1996;24:56.

O'Kane JW: Upper respiratory infection. Phys Sportsmed 2002;30:39.

Platt LS: Medical and orthopaedic conditions in Special Olympics athletes. J Athl Train 2001;36:74 [PMID; 16404438].

Primos WA: Sports and exercise during acute illness: Recommending the right course for patients. Phys Sportsmed 199624:44.

Salim MA, Alpert BS: Sports and Marfan syndrome. Phys Sportsmed 2001;29:80.

Tarnopolsky MS: Metabolic myopathies and physical activity: When fatigue is more than simple exertion. Phys Sportsmed 2002;30:37.

Terrell T et al.: Blunt trauma reveals a single kidney: A disqualification dilemma. Phys Sportsmed 1997;25:75.

Vinger PF: A practical guide for sports eye protection. Phys Sportsmed 2000;28:49.

Winell J, Burke SW: Sports participation of children with Down syndrome. Orthop Clin North Am 2003;34:439 [PMID; 12975593].

REABILITAÇÃO DAS LESÕES NOS ESPORTES

A participação nos esportes beneficia as crianças não apenas pela atividade física, mas também pela aquisição de habilidades motoras e sociais. Qualquer participação em esportes, contudo, acarreta um risco inerente de lesão. As lesões são classificadas como agudas ou crônicas. As lesões crônicas ocorrem com o passar do tempo, como resultado do microtrauma de uso excessivo e repetitivo e por reparo inadequado do tecido ferido. A lesão por uso excessivo responde por até 50% de todas as lesões na medicina do esporte pediátrica. Os fatores de risco para o uso excessivo incluem participação durante todo o ano, participação em mais de um esporte ao mesmo tempo e erros de treinamento, como aumento muito rápido do volume de exercícios.

As lesões agudas ou o macrotrauma são eventos de um dado momento que podem causar alterações na biomecânica e na fisiologia. A resposta a uma lesão aguda ocorre em duas fases previsíveis. A primeira semana é caracterizada por uma resposta inflamatória aguda. Nesse momento, a vasoconstrição inicial é seguida pela vasodilatação. Os mediadores químicos da inflamação são liberados, resultando nos achados físicos clássicos de edema local, calor, dor e perda de função. Esta fase é essencial para a cicatrização da lesão. A fase proliferativa ocorre ao longo das próximas 2-4 semanas e envolve o reparo e a limpeza.

Os fibroblastos infiltram e depositam o novo colágeno. Por fim, a fase de maturação permite o reparo e a regeneração dos tecidos danificados.

O manejo das lesões agudas no esporte é direcionado para criar as condições mais favoráveis para cicatrização e restaurar a função. As metas dos cuidados imediatos incluem a minimização dos efeitos da lesão, reduzindo a dor e o edema, a orientação ao atleta sobre a natureza da lesão e como cuidar dela, mantendo a saúde do restante do corpo. O tratamento para uma lesão aguda é capturado no acrônimo PRICE:

- **P**roteger a lesão de dano adicional (enfaixamento, talas, imobilizadores)
- **R**epouso da área
- **G**elo (***Ice*** em inglês)
- **C**ompressão da lesão
- **E**levação imediata

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir a resposta inflamatória e o desconforto. Esses medicamentos podem ser usados logo após a lesão. O uso terapêutico de modalidades físicas, incluindo frio inicialmente e depois calor, hidroterapia, massagem, estimulação elétrica, iontoforese e ultrassom, pode realçar a recuperação na fase aguda.

A fase de recuperação pode ser longa e requerer a participação do atleta. O tratamento inicial é focado na amplitude de movimentos e na flexibilidade articular. Os exercícios de amplitude de movimento devem seguir uma progressão lógica, iniciando com movimentos passivos; depois, ativo-assistidos e, finalmente, ativos. A amplitude de movimento ativa é iniciada quando a amplitude articular normal tiver sido restabelecida. Os exercícios de flexibilidade são esporte-específicos e direcionados para reduzir a tensão da musculatura. O treinamento de potência pode começar precocemente nessa fase de reabilitação. Inicialmente, apenas exercícios isométricos são encorajados. Conforme a recuperação progride e a flexibilidade aumenta, os exercícios isotônicos e isocinéticos podem ser adicionados ao programa. Estes devem ser feitos pelo menos três vezes por semana.

Quando o atleta se aproxima da potência próxima do normal e está sem dor, a fase de manutenção final pode ser introduzida. Durante essa fase, o atleta continua a construir potência e a trabalhar a resistência. A biomecânica da atividade específica do esporte precisa ser analisada, e o retreinamento é incorporado no programa de exercícios. O condicionamento cardiovascular generalizado deve continuar durante todo o período de reabilitação.

PROBLEMAS E LESÕES COMUNS NA MEDICINA DO ESPORTE

DOENÇAS INFECCIOSAS

As doenças infecciosas são comuns tanto nos atletas recreativos quanto competitivos. Estas enfermidades causam um efeito na função fisiológica básica e no desempenho esportivo. Os médicos, os pais e os treinadores podem adotar o guia de "bom senso", listado no Quadro 25-3.

Os atletas têm um risco alto para infecção do *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (SARM) adquirido na comunidade.

Quadro 25-3 Diretrizes para a participação em esportes: doenças infecciosas

Atletas com temperaturas > 37,8°C não devem participar de atividades esportivas.
Os atletas que tiveram mononucleose infecciosa recente podem retornar ao treinamento sem contato em três semanas, desde que não haja nenhum aumento esplênico. Eles podem retornar aos esportes de contato depois de quatro semanas, com um exame abdominal normal.
Os atletas com uma faringite estreptocócica podem retomar a atividade quando o tratamento tiver sido iniciado e não houver mais febre. Se estiver presente um herpes do gladiador ou lesão com impetigo, nenhum esporte de contato é permitido até que as lesões se tenham resolvido. Os atletas com herpes-zóster têm as mesmas restrições. Não há nenhuma restrição para os atletas com verrugas comuns. Os atletas com molusco contagioso podem competir se as áreas afetadas forem cobertas.
Os atletas com furúnculos não podem praticar esportes de contato ou natação até que as lesões tenham curado.
Os atletas com infecção por HIV podem competir em todos os tipos de esportes. Precauções universais devem ser usadas com todos os atletas que apresentem lesões.

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Os relatos recentes de epidemias em equipes fizeram com que muitas organizações esportivas adotassem protocolos específicos para lidar com o problema. A transmissão é primariamente por contato cutâneo, e as manifestações clínicas são mais comumente as infecções de pele e os abscessos de tecidos moles. A identificação precoce do SARM por incisão e drenagem, seguidas pelo tratamento antibiótico apropriado, é importante para prevenir a significativa morbidade e mortalidade possíveis.

Benjamin HJ, Nikore V, Takagishi J: Practical management: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): The latest sports epidemic. Clin J Sport Med 2007; 17:393–397 [PMID: 17873553].

LESÕES DA CABEÇA E DO PESCOÇO

As lesões da cabeça e do pescoço ocorrem mais comumente nos esportes de contato e individuais. Os esportes com a incidência mais alta de trauma craniano são o futebol americano, o ciclismo, o beisebol, a equitação e o golfe. O tratamento ideal dessas lesões ainda não foi estabelecido, e múltiplas diretrizes foram desenvolvidas. Como regra geral, o tratamento das lesões em crianças pequenas deve ser tão conservador quanto possível em razão do SNC em desenvolvimento.

1. Concussão

A concussão é um processo complexo que ocorre quando um golpe direto no corpo ou na cabeça faz a translação de forças para o encéfalo. Existem alterações complexas na função fisiológica, levando aos sintomas comuns atribuídos a esse tipo de lesão. A perda de consciência, a amnésia pós-traumática e os problemas de equilíbrio são sintomas comuns. A concussão deve ser suspeitada em qualquer atleta com queixas somáticas, cognitivas ou comportamentais.

Quadro 25-4 Concussão: lista de conferência de sintomas

Cefaleia
Tonturas
Problemas de equilíbrio
Náuseas
Vômitos
Sensibilidade à luz
Sensibilidade ao ruído
Zumbidos nas orelhas
Fadiga ou sonolência excessiva
Anormalidades do sono
Problemas de memória
Dificuldades de concentração
Irritabilidade
Transtornos comportamentais

Mesmo na presença de sintomas neurológicos, as concussões habitualmente não estão associadas a alterações estruturais no tecido encefálico detectáveis por exames comuns de imagens. Os sintomas associados às concussões em geral seguem um padrão previsível, e a maioria se resolve em 7-10 dias. Os atletas mais jovens e as meninas tendem a ter um intervalo de recuperação mais longo. O manejo agudo da concussão inclui repouso físico e cognitivo. A maioria das concussões se resolve rapidamente. Antes de os atletas terem permissão para retornar à prática, os sintomas devem ter sido resolvidos tanto em repouso quanto durante os exercícios.

O retorno ao jogo é uma progressão de seis passos: (1) avaliar em repouso; se assintomático, progredir para (2) exercício aeróbio leve, seguido por (3) exercício específico do esporte, começando então com (4) treinamento sem contato, seguido por (5) treinamento com contato e, finalmente, (6) liberação para o jogo. Se quaisquer sintomas estiverem presentes, o atleta não deve avançar para o próximo passo.

A prova pré-temporada pode fornecer uma linha de base para ajudar os médicos a avaliarem uma condição concussiva aguda. Entre as ferramentas de avaliação para lesões comuns dos esportes de contato comumente usadas, existem: *Standardized Assessment Concussion* (SAC), o *Balance Error Scoring System* (BESS), o teste computadorizado e a lista de sintomas (Quadro 25-4). A testagem neuropsicológica é preconizada para atletas com sintomas persistentes. Os achados recentes relacionados a concussões múltiplas em atletas indicam que um episódio de concussão coloca um atleta em um risco mais alto para uma concussão repetida. Eles indicam também que as crianças com concussões repetidas podem ter lesões mais graves, com tempos de recuperação protraídos. Em geral, deve ser usado em crianças o retorno conservador às diretrizes de jogos.

McCrory P et al.: Consensus statement on concussion in sports — The 3rd international conference on concussion in sports held in Zurich, November 2008. PM R 2009;1:406–420 [PMID: 19627927].

2. Síndrome do segundo impacto

A síndrome do segundo impacto é uma complicação rara, mas potencialmente mortal, das lesões cranianas. Os atletas que já tiveram uma lesão encefálica prévia que não se curou e tiveram uma segunda lesão estão em risco para uma perda da autorregulação vascular e edema cerebral maligno subsequente.

3. Instabilidade atlantoaxial

A instabilidade atlantoaxial é comum nas crianças com síndrome de Down, em razão da hipotonia e da frouxidão ligamentar, incluindo especialmente o ligamento anular de C1. As radiografias cervicais em flexão, extensão e posição neutra avaliam o intervalo atlantodental (IAD). O IAD é normalmente menor que 2,5 mm, mas até 4,5 mm são aceitáveis nessa população. As crianças com um IAD maior que 4,5 mm devem ter restrição nas atividades de contato e colisão.

Dimberg EL: Management of common neurologic conditions in sports. Clin Sports Med 2005;24:637 [PMID: 16004923].

Kirkwood MW, Yeates KO, Wilson PE: Pediatric sport-related concussion: A review of the clinical management of an oft-neglected population. Pediatrics 2006 Apr;117(4):1359–1371[PMID: 16585334].

Patel DR: The pediatric athlete with disabilities. Pediatr Clin North Am 2002;49:803 [PMID: 12296534].

Winell J: Sports participation of children with Down syndrome. Orthop Clin North Am 2003;34:439 [PMID: 12974493].

4. Dor em queimação e agulhada

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os sintomas aparecem no mesmo lado que uma lesão no pescoço e no ombro.
- Dor em queimação ou dormência no ombro e no braço.
- A fraqueza pode estar presente.

As dores em queimação e agulhadas são lesões comuns nos esportes de contato, especialmente no futebol americano. Estas radiculopatias cervicais ou plexopatias braquiais ocorrem quando a cabeça estiver lateralmente inclinada e o ombro abaixado. Os sintomas incluem imediata dor em queimação e parestesias no braço, geralmente durante apenas alguns minutos. A fraqueza nos músculos do tronco superior — supraspinal, deltoide e bíceps — também tende a se resolver rapidamente, mas pode persistir por semanas. A parte mais importante da investigação é uma avaliação neurológica completa para diferenciar essa lesão de uma lesão mais séria da coluna cervical. A característica distintiva fundamental da agulhada é a sua natureza unilateral. Se os sintomas persistirem, então uma avaliação diagnóstica deve incluir um exame neurológico cuidadoso e, possivelmente, radiografias da coluna cervical, ressonância magnética nuclear (RMN) e eletromiografia.

O tratamento consiste no afastamento do jogo e observação. O atleta pode retornar ao jogo uma vez que os sintomas tenham se resolvido, quando a amplitude de movimento do pescoço e do ombro estiver indolor, os reflexos e a potência estiverem normais e o teste de Spurling for negativo. As estratégias preventivas incluem o uso constante de equipamento de proteção, técnicas

adequadas de bloqueio e interceptação no esporte e manutenção da força muscular do pescoço e do ombro.

Standaert CJ, Herring SA: Expert opinion and controversies in musculoskeletal and sports medicine: stingers. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90:402–406 [PMID: 19254603].

LESÕES VERTEBRAIS

Conforme as crianças se tornaram mais competitivas nos esportes, lesões vertebrais se tornaram mais comuns. Os esportes com uma incidência bastante alta de lesões na coluna incluem golfe, ginástica, futebol, dança, luta livre olímpica e halterofilismo. A dor nas costas por mais de duas semanas indica um possível problema estrutural que deve ser investigado.

A lesão aguda na coluna frequentemente resulta de uma lesão por carga axial. Os pacientes se apresentam com sensibilidade dolorosa focal na espinha torácica ou toracolombar. A avaliação inclui a radiografia simples, que pode demonstrar leve acunhamento de vértebra torácica. Quando a sensibilidade dolorosa vertebral for significativa ou quaisquer anormalidades neurológicas estiverem presentes, as radiografias são frequentemente seguidas pela tomografia computadorizada (TC) ou RMN. O tratamento das fraturas de compressão menores inclui o controle da dor, a imobilização, o repouso de esportes de alto risco e a fisioterapia. Com a reabilitação apropriada, habitualmente os atletas podem retornar à atividade de contato dentro de oito semanas.

1. Espondilólise

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão das partes interarticulares.
- Em geral presente como dor nas costas com extensão.

A espondilólise é uma lesão das partes interarticulares. Os defeitos dessas partes estão presentes em 4-6% da população. A incidência de defeitos das partes em atletas como ginastas, dançarinos, mergulhadores e lutadores está aumentando significativamente. A sobrecarga repetitiva resulta em fraturas de estresse. A espondilólise ocorre no nível de L5 em 85% dos casos. O atleta se apresenta com dor lombar, que é agravada pela extensão, como o arqueamento das costas na ginástica. Pode haver uma sensibilidade dolorosa palpável sobre as vértebras lombares inferiores, com dor no teste de hiperextensão isolada da perna. Os isquiotibiais retesados constituem outro achado físico comum. A avaliação inclui radiografias em anteroposterior (AP) e laterais da coluna lombar. Embora as incidências radiográficas oblíquas da coluna lombar sejam úteis para procurar o chamado sinal do cachorrinho, há uma tendência contra, porque são inadequadamente sensíveis. A TC com emissão de fóton único, a TC e a RMN podem ser úteis para determinar a presença de uma lesão espondilolítica ativa.

O tratamento inclui evitar a hiperextensão e as atividades esportivas de alto impacto; alongamento dos isquiotibiais; exercícios de estabilização da musculatura interna e das costas; e, possivelmente, imobilização lombossacra. Os atletas podem fazer um treinamento cruzado com atividade de baixo impacto e fisioterapia com base em esforços neutros ou de flexão. O retorno ao jogo é frequentemente retardado em seis semanas ou mais, com base nos sinais clínicos de consolidação. A cirurgia fica reservada para os casos refratários.

2. Espondilolistese

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão bilateral das partes interarticulares, escorregamento de vértebra.
- Habitualmente se apresenta como uma dor lombar em extensão.
- Hiperlordose, possível degrau.

Quando ocorre uma lesão bilateral das partes, o escorregamento de uma vértebra sobre a outra causa uma espondilolistese. Estas lesões são graduadas de 1 a 4 com base na porcentagem de escorregamento: grau 1 (0-25%), grau 2 (25-49%), grau 3 (50-74%) e grau 4 (75-100%). Os pacientes se apresentam com hiperlordose, cifose, dor à hiperextensão e, nos casos graves, um degrau palpável. O diagnóstico se baseia nas radiografias laterais em pé.

O tratamento é frequentemente com base nos sintomas. Os atletas assintomáticos, com menos de 30% de escorregamento, em geral não têm nenhuma restrição e são acompanhados de forma rotineira. O escorregamento de 50% ou mais requer intervenções como alongamento dos flexores do quadril e dos isquiotibiais, trabalho na estabilidade intrínseca, acompanhados de imobilização ou cirurgia. Se a cirurgia for necessária, o atleta deve entender que ele não pode retornar às atividades por pelo menos um ano, podendo não ser capaz de retornar às atividades esportivas prévias.

3. Herniação discal

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor lombar que piora com flexão.
- A radiculopatia pode estar presente.
- Teste de Lasègue positivo.

A dor lombar discogênica responde por uma porcentagem pequena das lesões lombares em crianças. Essas lesões são quase desconhecidas na pré-adolescência. A dor lombar pode se originar de protrusão discal, herniação discal, ou degeneração discal. A maioria das lesões ocorre nas vértebras de L4-L5 e L5-S1. Os sintomas incluem a dor nas costas e, às vezes, dor associada na perna. A dor pode aumentar com atividades como inclinar-se, sentar e tossir. A dor frequentemente se irradia para a perna em um padrão radicular. A avaliação inclui os exames físico e neurológico, incluindo o teste de Lasègue, o teste sensitivo e a

verificação dos reflexos. Se os sintomas persistirem, a avaliação habitualmente começa com radiografias e uma RMN, mas podem incluir uma eletromiografia.

O tratamento é conservador, já que a maioria das herniações discais, mesmo que grandes, melhora espontaneamente. O atleta pode descansar as costas por um período curto e então começa um programa estruturado de exercícios de extensão e isométricos, seguidos por exercícios de flexão. Se os sintomas persistirem, pode ser indicado um período curto com esteroides. A cirurgia somente é recomendada se o comprometimento neurológico persistir.

Curtis C, d'Hemecourt P: Diagnosis and management of back pain in adolescents. Adolesc Med State Art Rev 2007;18:140–164 [PMID: 18605395].

Eddy D et al.: A review of spine injuries and return to play. Clin J Sport Med 2005;15:453 [PMID: 16278551].

LESÕES DO OMBRO

A lesão do ombro é habitualmente o resultado de um trauma agudo ou do uso excessivo crônico. As lesões agudas ao redor do ombro incluem as contusões, as fraturas, as entorses (ou separações) e as luxações. A idade do paciente afeta o padrão de lesão, já que os pacientes mais jovens têm mais probabilidade de apresentar fraturas, em vez de entorses.

1. Fratura da clavícula

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão por queda sobre o ombro ou mão estendida.
- Dor intensa no ombro.
- Deformidade sobre a clavícula.

As fraturas claviculares ocorrem por uma queda ou por trauma direto no ombro. O edema e sensibilidade dolorosa focais estão presentes sobre a clavícula. O diagnóstico é feito com as radiografias da clavícula; as fraturas são mais comuns no terço médio do osso.

O tratamento inicial é focado no controle da dor e a proteção com uma tipoia e enfaixamento. A amplitude de movimento precoce é permitida, com base no nível da dor. A reabilitação progressiva é importante. Os atletas não podem retornar aos esportes de contato por 8-10 semanas. As indicações cirúrgicas para as fraturas claviculares agudas incluem as fraturas expostas ou o comprometimento neurovascular. A não união da fratura é incomum em pacientes jovens, mas os adolescentes mais velhos com fraturas recorrentes, ou não união, ocasionalmente requerem a fixação cirúrgica.

2. Separação acromioclavicular

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão com queda sobre o ombro.
- Dor intensa no ombro.
- Deformidade sobre a articulação acromioclavicular.

Uma queda sobre o ombro é a causa mais comum da separação acromioclavicular. Ocorre a ruptura da cápsula articular acromioclavicular e possivelmente dos ligamentos coracoclaviculares. A lesão é classificada pela extensão das lesões a esses ligamentos. Os atletas se apresentam com edema de tecidos moles e sensibilidade dolorosa focal sobre a articulação acromioclavicular. As lesões mais graves estão associadas a deformidade. Os pacientes têm um teste positivo do braço cruzado, onde a dor está localizada na articulação acromioclavicular. As radiografias são úteis para avaliar o grau de lesão e a presença de uma fratura coexistente.

O tratamento é sintomático, com repouso e imobilização em uma tipoia, seguida pela reabilitação progressiva. O retorno à atividade pode ser realizado em 1-6 semanas, dependendo da gravidade da lesão. A completa amplitude de movimento e a potência muscular devem ser alcançadas.

3. Fratura do úmero

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão com queda significativa sobre o membro estendido.
- Dor intensa no úmero proximal.
- Edema e/ou deformidade no úmero proximal.

As fraturas do úmero ocorrem por um golpe significativo ou por uma queda sobre o ombro. A dor e o edema estão localizados na região umeral proximal. As fraturas podem incluir as fises ou podem ser extrafisárias. Alguma quantidade de deslocamento e angulação pode ser tolerada nessa localização, em razão do grande potencial de remodelação do atleta jovem. É necessária uma avaliação cuidadosa do plexo braquial e do nervo radial para afastar uma lesão nervosa associada. O tratamento consiste em uma tipoia por 4-6 semanas, seguido por reabilitação progressiva.

4. Instabilidade anterior traumática aguda do ombro (luxação/subluxação anterior do ombro)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão com um braço abduzido e externamente rodado.
- Dor intensa no ombro.
- Ombro com formato quadrado ao exame.
- Amplitude de movimento reduzida no ombro.

A instabilidade anterior traumática aguda do ombro ocorre quando uma força significativa é aplicada ao ombro abduzido e externamente rodado. Mais frequentemente, a cabeça umeral é deslocada em uma direção anterior e inferior. O paciente tem

dor intensa e um bloqueio mecânico ao movimento. Os pacientes requerem a redução fechada imediata. As radiografias são úteis para confirmar a posição da cabeça umeral, bem como para avaliar uma fratura concomitante. A RMN pode ser necessária para a visualização precisa de fraturas e de lesão cartilaginosa.

Ainda não foi estabelecido o tratamento ideal para a luxação glenoumeral em atletas jovens. Inicialmente, o ombro é imobilizado para conforto. Os exercícios de amplitude de movimento e a reabilitação progressiva são iniciados. Devido ao do alto risco de recidiva, as opções de tratamento devem ser individualizadas, sendo considerados os manejos não operatório e cirúrgico.

5. Lesão do manguito rotador

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A lesão pode ser aguda ou crônica.
- A dor é descrita como difusa ou anterior e lateral.
- As atividades acima da cabeça exacerbam a dor.

As lesões do ombro são frequentemente uma consequência do sobreuso repetitivo e da falha tecidual. As lesões do manguito rotador são comuns nos esportes que requerem movimentos repetitivos por sobre a cabeça. Os desequilíbrios musculares e a lesão podem causar uma posição anormal da cabeça umeral, que pode causar compressão do tendão supraspinal sob o arco acromial. Pacientes com instabilidade não traumática do ombro por frouxidão ligamentar e capsular (também conhecida como instabilidade multidirecional) são propensos à lesão do manguito rotador por uso excessivo. Esses atletas se apresentam com dor crônica anterior e lateral no ombro, que é aumentada com as atividades por sobre a cabeça. A investigação diagnóstica inclui as radiografias simples e uma incidência em perfil escapular para buscar alguma variação anatômica. A reabilitação desta lesão se baseia na redução da inflamação, na melhora da flexibilidade e na estabilização interna e fortalecimento dos músculos estabilizadores escapulares e do manguito rotador. Uma avaliação da biomecânica pode ajudar os atletas no processo de recuperação, construindo habilidades específicas do esporte e eliminando padrões de substituição.

6. Ombro da liga infantil

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Participação em um esporte de arremesso.
- Dor com arremesso.
- Dor no aspecto lateral do úmero.
- Edema ao redor do ombro.
- Alargamento da fise umeral proximal nas radiografias.

A epifisite umeral proximal, ou "ombro da Liga Infantil", é uma lesão de uso excessivo que ocorre em crianças entre 11 e 14 anos que praticam esportes com esforços sobre a cabeça, como o beisebol. O paciente se apresenta com dor relacionada à atividade no aspecto lateral do úmero proximal. O exame frequentemente mostra sensibilidade dolorosa sobre o úmero proximal. A ausência de achados ao exame no consultório não impede esse diagnóstico. A característica fundamental é a dor com arremesso. As radiografias mostram alargamento, esclerose e irregularidade da fise umeral proximal. As incidências de comparação são frequentemente úteis ao considerar esse diagnóstico.

O tratamento consiste em repouso do arremesso ou de outra atividade agravante. A fisioterapia é iniciada durante o período de repouso. O retorno ao jogo somente pode ser realizado depois que um período de repouso tenha diminuído a dor significativamente e o atleta tiver passado por um programa progressivo de arremesso. A cura pode levar vários meses. Os sinais de cura radiográfica podem ser retardados em relação ao progresso clínico, e radiografias normais não são necessariamente obrigatórias para que o atleta retorne ao jogo.

Brophy RH, Marx RG: The treatment of traumatic anterior instability of the shoulder: nonoperative and surgical treatment. Arthroscopy 2009;25:298–304 [PMID: 19245994].

Sciascia A et al.: The pediatric overhead athlete: What is the problem? Clin J Sports Med 2006;16:6 [PMID: 17119360].

LESÕES DO COTOVELO E DO ANTEBRAÇO

As lesões no antebraço são bastante comuns, tanto por etiologias crônicas quanto agudas (p. ex., o uso crônico excessivo no "cotovelo da Liga Infantil" e a frequente fratura da infância, típica das quedas sobre o braço estendido). Ao avaliar o cotovelo, considerar a divisão do exame em áreas anatômicas específicas, conforme discutido a seguir.

1. Epicondilite medial

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Participação em um esporte de arremesso.
- Dor sobre o epicôndilo medial, especialmente com arremesso.
- Edema sobre o cotovelo medial.

A epicondilite medial, frequentemente chamada de "cotovelo da Liga Infantil", engloba um grupo de anormalidades que se desenvolvem em lançadores jovens de beisebol, secundárias às forças biomecânicas geradas em torno do cotovelo durante o arremesso. Essas forças podem resultar em cisalhamento, inflamação, tração e desenvolvimento ósseo anormal. Os sintomas incluem primariamente inchaço, dor, dificuldades de desempenho e fraqueza. A dor está localizada no epicôndilo medial, que pode estar sensível à palpação. A flexão do punho e a pronação

Quadro 25-5 Diretrizes para os limites de arremesso no beisebol em jovens

Idade (anos)	Arremessos por jogo[a]
8-10	52 ± 15
11-12	68 ± 18
13-14	76 ± 16
15-16	91 ± 16
16-17	106 ± 16

[a]Com base em dois jogos por semana.

aumentam os sintomas. A investigação inclui as radiografias de cotovelo, com incidências de comparação do lado contralateral, buscando o alargamento da apófise. Raramente a RMN é usada para confirmar o diagnóstico.

O tratamento da lesão aguda inclui repouso do lançamento. Não é incomum que um jogador fique com restrições para arremessar por até seis semanas. A competição pode ser retomada, uma vez que o jogador esteja assintomático e que tenha progredido em um programa gradual de treinamento de arremesso, apropriado à idade. O fundamental no tratamento dessa lesão é a prevenção. As crianças devem estar corretamente condicionadas e treinadas, com a biomecânica correta de arremesso. Foram desenvolvidas diretrizes para limites de arremesso no beisebol de jovens. A "Liga Infantil" limita as crianças de 10-12 anos de idade a seis turnos por semana, e as crianças de 13-15 anos de idade, a nove turnos por semana. As diretrizes para limitar os arremessos por jogo estão delineadas no Quadro 25-5.

2. Doença de Panner

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Participação em um esporte de arremesso.
- Dor sobre o cotovelo lateral.
- Edema sobre o cotovelo medial.

A doença de Panner refere-se às variações na ossificação normal do capitelo. Esta condição ocorre em crianças de 5-12 anos que praticam esportes que envolvem arremesso por sobre a cabeça. A criança pode ter uma dor incômoda no cotovelo lateral, que piora com o arremesso. Habitualmente estão presentes edema e redução na extensão do cotovelo. As radiografias mostram um capitelo anormal, com fragmentação e áreas de esclerose. O tratamento é conservador, usando repouso, gelo e imobilização. A criança pode retornar ao jogo depois que as radiografias se normalizem. A história natural dessa condição é de resolução completa dos sintomas e, em última instância, ossificação normal do capitelo.

3. Osteocondrite dissecante

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Participação em um esporte de arremesso.
- Dor sobre o cotovelo lateral, especialmente com arremesso.
- Sensibilidade dolorosa sobre a articulação radiocapitelar.
- Contratura em flexão do cotovelo.

A dor lateral no cotovelo em um atleta de arremesso ligeiramente mais velho, habitualmente de 13-15 anos, pode ser secundária à osteocondrite dissecante, que é um diagnóstico mais preocupante que a doença de Panner. As forças compressivas em valgo podem levar à necrose avascular do capitelo, que pode — em última instância — resultar na formação de corpos livres na articulação. O atleta se apresenta com dor lateral, inchaço, falta de extensão completa e, ocasionalmente, bloqueio articular. As radiografias e a RMN podem delinear mais completamente a lesão. O prognóstico para lesões de alto grau é reservado. O tratamento se baseia na classificação e pode ser conservador ou cirúrgico. A criança deve ser vista por um especialista em ortopedia com experiência em lesões da extremidade superior.

4. Epicondilite lateral

A epicondilite lateral é comum em atletas esqueleticamente maduros que participam de esportes de raquete, particularmente o tênis. Ocorre devido ao uso excessivo do músculo extensor no antebraço, causando dor no cotovelo lateral. A dor aumenta com a extensão do punho. O tratamento inicial é direcionado para o controle da inflamação. O alongamento e o fortalecimento dos músculos do antebraço são as intervenções primárias durante as fases subsequentes. A mecânica da raquetada pode precisar ser alterada, e um imobilizador de antebraço é usado para diminuir as forças nos músculos extensores.

5. Dor posterior no cotovelo

A dor posterior no cotovelo é incomum. As etiologias incluem luxações, fraturas, avulsões do tríceps, apofisite do olecrânio e bursite olecraniana.

Benjamin HJ et al.: Little League elbow. Clin Sports Med 2005;15:1 [PMID: 15654190].

Gerbino PG: Elbow disorders in throwing athletes. Orthop Clin North Am 2003;34:417 [PMID: 12974491].

Hang DW et al.: A clinical and roentgenographic study of Little League elbow. Am J Sports Med 2004;32:79 [PMID: 14754727].

LESÕES DA MÃO E DO PUNHO

Todas as lesões da mão e do punho têm o potencial para incapacidade grave em longo prazo e merecem uma avaliação completa.

1. Lesão da falange distal

A **lesão da ponta do dedo** requer imobilização por 3-6 semanas ou até que o paciente não tenha dor. Se houver um deslocamento significativo, um fio de Kirschner pode ser usado para redução. A **lesão de leito ungueal** frequentemente requer imobilização e drenagem do hematoma subungueal.

2. Lesão interfalângica distal

O **dedo em martelo** ou **avulsão do tendão extensor** ocorre nos esportes com manipulação de bola. O mecanismo de lesão é uma força aplicada a um dedo estendido. Os atletas se apresentam com uma contratura em flexão na articulação interfalângica distal (AID) e incapacidade de estender ativamente a falange distal. O tratamento conservador é a imobilização em extensão por seis semanas para fraturas, e por oito semanas, para a ruptura do tendão. A cirurgia pode ser necessária.

O dedo da camiseta ou a avulsão do tendão flexor ocorre nos esportes de contato. O mecanismo de lesão é uma força aplicada a um dedo flexionado. Os atletas se apresentam com sensibilidade dolorosa, inchaço e incapacidade para flexionar a AID. O tratamento é frequentemente cirúrgico.

3. Lesão do polegar

O **polegar do couteiro** é uma lesão do ligamento colateral ulnar por uma abdução forçada da articulação metacarpofalângica. É uma lesão comum do esqui. Se uma radiografia mostrar um fragmento avulsionado, com um deslocamento menor que 2 mm, pode ser usado um gessado no polegar. Se não houver nenhum fragmento e menos que 35 graus de abertura do espaço articular lateral, está indicada uma luva gessada por seis semanas. A cirurgia é necessária para as lesões mais graves.

4. Fraturas

A **fratura do boxeador** é uma fratura do colo do quinto dígito. Estas fraturas podem ser tratadas com imobilização gessada ou redução fechada e imobilização por três semanas. Uma fratura deslocada requer redução aberta e fixação interna.

5. Lesão do punho

A maioria dos punhos inchados sem evidência de instabilidade pode ser imobilizada por várias semanas. As fraturas radiais e ulnares, que são bastante comuns em crianças, devem ser afastadas. As fraturas do escafoide são causadas por uma força aplicada a um punho hiperestendido. Se houver evidência de sensibilidade dolorosa e edema na tabaqueira anatômica, o punho deve ser imobilizado por 10 dias e então reavaliado, mesmo que as radiografias estejam normais. Uma fratura não deslocada requer pelo menos seis semanas de imobilização em uma luva gessada que inclua o polegar. A não união pode ocorrer particularmente nas fraturas do polo proximal do escafoide, relacionada ao suprimento sanguíneo ruim desse osso do carpo. O deslocamento requer manejo operatório.

Anz AW et al.: Pediatric scaphoid fractures. J Am Acad Orthop Surg 2009 17:77–87 [PMID: 19202121].

Carson S et al.: Pediatric upper extremity injuries. Pediatr Clin North Am 2006 53:41–67 [PMID: 16487784].

Cornwall R, Ricchetti ET: Pediatric phalanx fractures: Unique challenges and pitfalls. Clin Orthop Relat Res 2006 Apr 445:146–156 [PMID: 16505727].

LESÕES DO QUADRIL

Esta área é rica em ligamentos, inserções musculares e nervos, porque a pelve e o quadril se articulam com ambas as extremidades inferiores e a coluna. As lesões em crianças jovens são raras, mas podem ocorrer entorses, distensões e fraturas por avulsão. Além disso, os atletas podem ser suscetíveis a uma lesão por uso excessivo envolvendo o quadril.

1. Fraturas de avulsão do quadril



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fraturas em áreas apofisárias.
- Dor com carga.
- Dor focal sobre o local da lesão.

As fraturas de avulsão ao redor do quadril em adolescentes ocorrem nas regiões apofisárias, como o tubérculo isquiático, a espinha ilíaca anterossuperior, a espinha ilíaca anteroinferior e a crista ilíaca. O mecanismo de lesão é uma contração muscular forte e desequilibrada, que causa avulsão da inserção muscular e tendínea. O atleta se apresenta com uma história de um incidente traumático agudo; frequentemente, um "estalo" é sentido, e o atleta se torna imediatamente incapaz de apoiar o peso. A amplitude de movimento do quadril fica limitada pela dor, e uma sensibilidade dolorosa focal está presente sobre a apófise.

O tratamento é conservador. O manejo cirúrgico é raramente necessário, mesmo nas fraturas deslocadas. O atleta pode progredir para a carga conforme a tolerância. A fase de reabilitação está focada na recuperação do movimento, no treinamento da flexibilidade e no fortalecimento pélvico interno. O retorno progressivo às atividades, com frequência, pode ser realizado em 4-6 semanas se foram alcançadas a amplitude de movimentos completa, a potência completa e as habilidades específicas do esporte.

2. Escorregamento da epífise capital femoral



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor no quadril, no joelho ou em ambos.
- Perda da rotação interna do quadril.
- As radiografias na posição de Lowenstein mostram alargamento da fise e escorregamento epifisário.

O escorregamento da epífise capital femoral ocorre em crianças de 11-16 anos. A fise fica enfraquecida durante os momentos de crescimento rápido e é suscetível à falha por cisalhamento. Os pacientes reclamam de dor na virilha, na coxa, ou no joelho e, frequentemente, claudicam. O exame mostra amplitude de movimento dolorosa do quadril, rotação interna limitada e rotação externa obrigatória quando o quadril é flexionado. As radiografias incluem as incidências AP e de Lowenstein, que demonstram alargamento da fise e escorregamento epifisário.

O tratamento consiste na descarga imediata e encaminhamento urgente para um especialista em ortopedia para redução aberta e fixação interna. A reabilitação é um componente do tratamento pós-cirúrgico. O retorno à atividade é progressivo, durante meses. (Ver também Capítulo 24.)

3. Rupturas labrais acetabulares

As rupturas labrais acetabulares causam dor anterior no quadril. A lesão frequentemente ocorre por uma torção do quadril, onde o anel fibrocartilaginoso em torno do acetábulo é rompido. Os atletas se apresentam com dor anterior profunda no quadril ou na virilha, que piora com a atividade e é resistente ao tratamento. Os achados radiográficos podem ser normais. Uma artrorressonância magnética é usada para demonstrar a ruptura. O tratamento começa de forma conservadora e requer repouso. A artroscopia é reservada para casos recalcitrantes.

4. Distensão dos adutores

Uma distensão dos adutores ou um puxão na virilha é geralmente causado por abdução forçada ao correr, cair, torcer, ou agarrar um oponente. Os esportes que requerem rápidas mudanças direcionais têm maior risco para esses tipos de lesões. A dor associada é no músculo adutor. Existe frequentemente dor com a adução ou flexão do quadril, com sensibilidade dolorosa sobre o tubérculo dos adutores. O tratamento inclui repouso, gelo e proteção e fortalecimento do músculo após a cicatrização. Nos casos graves, a perna pode ser imobilizada em um gessado até que o músculo cicatrize.

5. Distensão de isquiotibiais



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O mecanismo é a extensão forçada do joelho.
- Dor com sensação de ruptura ou estalo na perna posterior.
- Dor com extensão contra resistência do joelho.

A distensão dos isquiotibiais é uma lesão comum em atletas. O mecanismo de lesão é a extensão forçada do joelho, ou alterações direcionais. Tipicamente, o atleta com um puxão nos isquiotibiais para de repente o jogo e segura a parte de trás do joelho. Há três graus de lesão. O exame revela dor à palpação do músculo. A dor também ocorre com a flexão do joelho contra resistência. O tratamento inicial é focado em minimizar o edema, a equimose e a dor. A coxa deve receber gelo, sendo aplicada uma compressão. Em lesões moderadas e graves, as muletas podem ser necessárias por um curto período. O atleta pode caminhar assim que puder tolerar a atividade. É particularmente importante alongar o isquiotibial porque, como é um músculo de duas articulações, é mais suscetível à lesão que os outros tipos de músculos. O fortalecimento excêntrico é um componente importante da reabilitação.

6. Contusão do quadríceps

A contusão do quadríceps é causada por uma lesão direta no músculo, causando contusão, inchaço e dor. A quantidade de dano está diretamente relacionada à quantidade de força. As regiões anterior e lateral da coxa são as mais comumente lesionadas, frequentemente em esportes de contato, como futebol e lacrosse.

O tratamento inclui repouso, gelo e proteção nas primeiras 24 h. O joelho deve ser mantido em uma posição completamente flexionada. Dois a três dias depois da lesão, os exercícios de amplitude de movimento podem ser iniciados, tanto em flexão quanto em extensão. Uma vez que 120 graus de movimento tenham sido estabelecidos e o movimento não causar dor, o atleta pode retornar às atividades competitivas. Se o músculo permanecer firme ao exame depois de duas semanas, então devem ser obtidas radiografias da coxa para eliminar uma miosite ossificante, que é uma deposição anormal de cálcio no músculo que pode ser induzida por alongamento agressivo do músculo muito precocemente no curso clínico.

7. Luxação do quadril



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Habitualmente produz luxação posterior.
- A perna está flexionada, aduzida e externamente rodada.
- A dor no quadril é intensa.
- É uma emergência no local e deve ser tratada rapidamente.

A articulação do quadril pode ser deslocada por lesões com grande energia. A maioria das luxações do quadril ocorre na direção posterior. Os atletas com essa lesão classicamente se apresentam com flexão, adução e rotação interna do quadril. As luxações no quadril de atletas esqueleticamente maduros são quase sempre associadas a fraturas do acetábulo do colo do fêmur. O pré-adolescente competidor, esqueleticamente imaturo, pode ter uma luxação isolada. As radiografias do quadril e a TC podem ser necessárias para avaliar completamente a lesão.

Esta lesão é uma emergência. O atleta deve ser imediatamente transportado para a instituição mais próxima que tenha um ortopedista disponível. Sangramento intenso, necrose avascular e lesão nervosa podem resultar em retardo na recolocação. Uma vez que a redução tenha sido estabelecida, em um caso não complicado, a carga protegida com muletas por seis semanas é recomendada, seguida por outras seis semanas de exercícios de amplitude de movimentos e fortalecimento. Um atleta pode retornar gradualmente à competição depois de três meses, quando a potência e o movimento estiverem normais.

8. Apofisite pélvica

A apofisite pélvica ocorre em atletas adolescentes de competição que tipicamente estejam competindo e com bastante frequência durante todo o ano em seu esporte. As localizações comuns incluem a tuberosidade isquiática e a crista ilíaca. O atleta se apresenta com dor sobre a apófise e dor aos movimentos do quadril contra resistência, específica na inserção muscular. As radiografias podem mostrar uma irregularidade sobre a apófise, ou estarem normais. O tratamento consiste em repouso relativo, reabilitação progressiva focada na flexibilidade e estabilização pélvica.

9. Síndrome da banda iliotibial

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão de uso excessivo por corridas.
- Dor sobre a região lateral do joelho ou do quadril.
- Teste de Ober positivo.

A síndrome da banda iliotibial e a bursite trocantérica associada podem causar dor quando o quadril for flexionado, como resultado da flexibilidade reduzida dos tendões da banda iliotibial e do glúteo médio. A bolsa é uma estrutura que aperfeiçoa o movimento, reduzindo a fricção. Quando uma bolsa fica inflamada, o movimento é doloroso e pode ser limitado. A síndrome da banda iliotibial é mais adequadamente avaliada em uma posição deitada de lado, e a dor é reproduzida quando o quadril é ativamente flexionado a partir de uma posição completamente estendida (teste de Ober).

O tratamento inicial inclui alterar a atividade causadora e então começar um programa de alongamento direcionado à banda iliotibial e aos abdutores do quadril. A estabilização pélvica e interna também é importante. O ultrassom pode ser benéfico, e as injeções de corticosteroide podem ser usadas se o tratamento conservador tiver falhado.

10. Fraturas do colo do fêmur

As fraturas do colo femoral (fraturas de estresse) são o resultado de um microtrauma repetitivo. Elas ocorrem comumente em atletas corredores, que tenham aumentado a sua milhagem. Os atletas com esse tipo de lesão se apresentam com dor persistente na virilha e dor com a rotação interna e externa. A amplitude de movimento pode estar limitada à flexão e rotação interna do quadril. Se as radiografias simples forem negativas, uma RMN ou uma cintigrafia óssea estão indicadas.

O tratamento se baseia no tipo de fratura. Uma fratura transversa geralmente requer fixação interna para prevenir deslocamento femoral e reduzir o risco de necrose avascular. Uma fratura de compressão tem menos probabilidade de se deslocar. O tratamento é conservador e envolve repouso do quadril até a consolidação. O condicionamento cardiovascular pode ser mantido facilmente por exercícios e atividades sem impacto.

Cooper DE: Severe quadriceps muscle contusions in athletes. Am J Sports Med 2004;32:820 [PMID: 15090402].

Kocher MS, Tucker R: Pediatric athlete hip disorders. Clin Sports Med 2006;25:241–253 [PMID: 16638489].

Waite BL, Krabak BJ: Examination and treatment of pediatric injuries of the hip and pelvis. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008;19:305–318 [PMID: 18395650].

LESÕES DO JOELHO

As lesões do joelho constituem um dos problemas mais comuns relacionados aos esportes. O joelho é estabilizado por uma variedade de ligamentos, pelos tendões e pelos meniscos. As lesões do joelho podem ser divididas em dois grupos: aquelas resultantes de causas agudas ou crônicas. As lesões agudas ocorrem durante um incidente traumático bem definido. O mecanismo de lesão é uma característica anamnéstica importante, embora muitos pacientes jovens tenham dificuldade em descrever os detalhes do evento incitante. O rápido aparecimento do edema depois de um evento traumático indica a presença de uma hemartrose e provavelmente um distúrbio interno, como uma fratura, uma ruptura do ligamento cruzado anterior (LCA), uma ruptura meniscal, ou uma luxação da patela.

1. Dor na região anterior do joelho

A queixa mais comum no joelho é a dor na sua região anterior. Essa queixa pode ter etiologias múltiplas, mas deve sempre incluir a patologia do quadril como uma possível fonte. A disfunção patelofemoral é uma causa comum de dor anterior do joelho. O diagnóstico diferencial é extenso e requer um exame completo.

A. Síndrome de uso excessivo patelofemoral

A síndrome patelofemoral ocorre em corredores e praticantes de esportes que envolvam estresse repetitivo na extremidade inferior. O atleta se apresenta com dor anterior no joelho relacionada à atividade. Classicamente, a dor está localizada sobre a superfície medial e abaixo da superfície patelar. Em atletas jovens, é ocasionalmente associada a edema e crepitação da articulação do joelho. O ângulo Q frequentemente está aumentado. O ângulo Q é medido a partir de uma linha da espinha ilíaca anterossuperior até o centro da patela e então através do tubérculo tibial. O ângulo de intersecção é o ângulo Q. O ângulo Q normal é de 14 graus para homens e de 17 graus para mulheres. Os ângulos Q acima de 20 graus tendem a causar alinhamento lateral da patela, mudando a biomecânica do joelho.

O tratamento deve ser direcionado à identificação da causa. Frequentemente, os atletas estão exagerando no treinamento e precisam modificar as atividades atuais. O treinamento cruzado pode ajudar. O alongamento e o fortalecimento dos isquiotibiais e do quadríceps são recomendados. Há controvérsias sobre o uso de imobilizadores para reforço proprioceptivo durante a competição.

B. Tendinite patelar ("joelho do saltador")

Esta lesão por uso excessivo é causada por carregamento repetitivo do quadríceps durante as atividades de corrida ou saltos. Este diagnóstico é comum em atletas que praticam basquetebol e voleibol. A sensibilidade dolorosa está localizada diretamente sobre o tendão patelar.

C. Doença de Osgood-Schlatter (apofisite do tubérculo tibial)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor anterior no joelho de adolescentes relacionada à atividade.
- Edema e dor sobre o tubérculo tibial.
- Fragmentação progressiva da apófise do tubérculo.

Esta condição é causada pela tração recorrente na unidade músculo-tendão, que ocorre nos esportes que envolvem saltar e correr. A fragmentação e as microfraturas do tubérculo tibial ocorrem durante esse momento de rápido crescimento. A condição ocorre nos anos da pré-adolescência e adolescência, sendo mais comum em meninos de 12-15 anos e em meninas de 11-13 anos. A dor está localizada no tubérculo tibial e é agravada por atividades que usam um movimento muscular excêntrico do quadríceps. A dor pode se tornar tão intensa que a atividade de rotina deve ser reduzida. As radiografias tipicamente demonstram a fragmentação ou a ossificação irregular do tubérculo tibial.

Tipicamente a condição se resolve de forma espontânea. Nesse ínterim, o controle da dor com AINEs está indicado. O alongamento dos isquiotibiais e a aplicação de gelo depois dos treinamentos são úteis.

D. Doença de Sinding-Larsen-Johansson (apofisite do polo inferior da patela)

Esta condição envolve um processo similar ao da doença de Osgood-Schlatter, mas ocorre em atletas mais jovens, entre as idades de 9 e 12 anos. A tração do tendão patelar resulta em fragmentação da patela inferior, que é frequentemente óbvia em uma radiografia lateral do joelho.

Tratamento

Como em muitas lesões, o controle da dor e da inflamação é essencial. Isso começa com o repouso relativo da atividade causadora e aplicação de gelo. Os problemas de alinhamento e a mecânica através do joelho anterior podem ser melhorados com um programa de reabilitação efetiva, incluindo flexibilidade e fortalecimento. O fortalecimento do quadríceps, da pelve e intrínseco são componentes importantes desse programa. As órteses, teoricamente, podem ter algum impacto na mecânica através da articulação do joelho se corrigirem uma pronação ou supinação excessiva.

O uso de imobilizadores no joelho é controverso, e os benefícios importantes incluem o reforço proprioceptivo e o alinhamento patelar. O retorno às atividades é frequentemente com base nos sintomas.

2. Dor na região posterior do joelho

A dor posterior no joelho habitualmente resulta de uma lesão do complexo gastrocnêmio-sóleo, causada por uso excessivo. Outras causas incluem cisto de Baker, fratura tibial de estresse ou tendinite dos isquiotibiais. O tratamento inclui repouso, gelo e exercícios de fortalecimento depois que os sintomas tiverem melhorado.

3. Lesões meniscais

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor medial ou lateral no joelho.
- Derrame e sensibilidade dolorosa na linha articular.
- Sensação de bloqueio ou falseio do joelho.
- Teste de McMurray positivo.

O menisco do joelho amortece as forças nesta articulação, aumenta o suprimento de nutrientes para a cartilagem e estabiliza o joelho. A maioria das lesões é relacionada a mudanças direcionais em uma extremidade de carga. As **lesões do menisco medial** têm uma história de rotação tibial em uma posição de carga. Essa lesão frequentemente ocorre nos esportes com bola. As **lesões do menisco lateral** ocorrem com uma rotação tibial com o joelho flexionado, como nos exercícios de agachamento ou certas manobras de luta. Estas lesões são incomuns em crianças abaixo dos 10 anos de idade.

Achados clínicos

O atleta com uma lesão dessas tem uma história de dor, inchaço, estalo, ou bloqueio do joelho, relatando uma sensação de falseio do joelho. O exame físico frequentemente revela edema, sensibilidade dolorosa na linha articular e um teste positivo de hiperflexão-rotação de McMurray. O exame diagnóstico de escolha é a RMN do joelho, embora as radiografias comuns do joelho devam ser incluídas.

Tratamento

O tratamento pode ser sintomático para as lesões menores e isoladas do menisco e que não envolvam um bloqueio mecânico. A perda persistente do movimento e outros sinais de dano meniscal sugerem um pinçamento meniscal e requerem um encaminhamento mais urgente para o manejo cirúrgico. A cirurgia também está indicada no caso de falha do tratamento conservador dentro de 4-6 semanas da lesão. Se a cirurgia for necessária, a carga pode não ser permitida, dependendo da quantidade de dano meniscal e do tipo de reparo necessário. Tipicamente, os exercícios de amplitude de movimentos e de fortalecimento podem ser retomados rapidamente, e o retorno ao jogo pode ser alcançado dentro de 4-6 semanas.

4. Lesões do ligamento colateral medial e lateral

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor na porção medial ou lateral do joelho.
- Sensibilidade dolorosa ao longo do ligamento.
- Teste positivo de estresse em valgo com 0 e 30 graus.

Os ligamentos colaterais medial e lateral estão posicionados em cada lado do joelho e agem na sua estabilização durante os estresses de varo e valgo. As lesões mediais ocorrem com um golpe no aspecto lateral do joelho, como visto em uma interceptação no futebol, ou com um estresse rotacional sem contato.

Achados clínicos

O atleta pode sentir um estalo ou perder a sensação ao longo do aspecto medial do joelho. O exame revela derrame e sensibilidade dolorosa medialmente. Um teste de estresse em valgo efetuado em 20-30 graus de flexão reproduz a dor.

As lesões do ligamento colateral medial são graduadas em uma escala de 1-3. As lesões grau 1 representam uma lesão de estiramento. A lesão grau 2 envolve uma ruptura parcial do ligamento. A lesão grau 3 é uma ruptura completa do ligamento. As radiografias são úteis, em especial no atleta esqueleticamente imaturo, na busca de uma lesão óssea femoral distal ou tibial proximal. A RMN é solicitada se houver suspeita de lesão grau 3 ou distúrbio intra-articular concomitante.

Tratamento

O tratamento é quase sempre conservador. As lesões iniciais devem receber compressas de gelo e elevação. Um imobilizador de proteção é usado, e o movimento completo do joelho no imobilizador pode ser permitido dentro de alguns dias. A carga é permitida, e um programa de fortalecimento pode ser iniciado. O atleta deve usar o imobilizador até que a dor e a amplitude de movimento tenham melhorado. O uso de um imobilizador funcional é frequentemente necessário quando um jogador retorna à competição. A imobilização é temporária até que o ligamento cicatrize completamente e o atleta não tenha nenhuma sensação subjetiva de instabilidade.

5. Lesões do ligamento cruzado anterior

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor e derrame no joelho.
- Dor ao longo da linha articular anterior.
- Teste de Lachman positivo.

O LCA consiste em três bandas que previnem a subluxação anterior da tíbia. Ocorre por movimentos de desaceleração, torção e mudança de direção. O mecanismo de lesão envolve uma força aplicada ao joelho durante a hiperextensão, com excessivo estresse em valgo e rotação externa forçada do fêmur sobre uma tíbia fixa.

Achados clínicos

O atleta frequentemente relata ter ouvido ou sentido um estalo, seguido por edema que ocorre em poucas horas após a lesão. A avaliação começa com um exame do joelho hígido. O teste de Lachman fornece a informação mais precisa sobre a estabilidade do joelho em relação ao LCA. Todas as outras estruturas do joelho devem ser examinadas para afastar a presença de lesões concomitantes. As imagens incluem as radiografias simples e a RMN. Em atletas esqueleticamente imaturos, uma avulsão de espinha tibial é frequentemente vista nas radiografias, em vez de uma ruptura intrassubstancial do LCA.

Tratamento

O tratamento inicial está focado no controle do edema e da dor. A fisioterapia estruturada pode ser instituída precocemente para ajudar a recuperar a amplitude de movimentos e a potência muscular. O tratamento conservador inclui imobilização, fortalecimento e restrição das atividades físicas. Os imobilizadores de joelho reforçam a propriocepção e controlam a extensão terminal. O manejo conservador pode ser complicado pela instabilidade continuada e dano na cartilagem meniscal. Os avanços recentes no tratamento cirúrgico do atleta esqueleticamente imaturo têm sido úteis para lidar com o manejo complicado dos atletas jovens com rupturas de LCA.

O reparo cirúrgico está tipicamente indicado para os atletas jovens que praticam esportes de contato e também é necessário para a instabilidade persistente. A cirurgia pode ser feita de 2-6 semanas após a lesão se o edema e os movimentos no joelho tiverem melhorado. A reabilitação do joelho começa logo depois da cirurgia. Uma máquina de movimento passivo contínuo é usada pós-operatoriamente. A carga parcial é permitida com um imobilizador, regulado para extensão completa, conforme o quadríceps se fortalece. Depois de duas semanas, a carga parcial e a deambulação são iniciadas. As metas do programa subsequente incluem a continuação do trabalho muscular em relação a potência, reeducação, resistência, agilidade e coordenação. O retorno aos esportes que requerem contato e pivotagem pode ser feito a partir dos seis meses depois da cirurgia.

6. Lesões do ligamento cruzado posterior

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor e edema do joelho.
- Dor aumentada com a flexão do joelho.
- Teste positivo da gaveta posterior.

O ligamento cruzado posterior (LCP) vai do côndilo femoral medial até o platô tibial posterior e tem duas partes. Sua função principal é prevenir a subluxação tibial posterior. A lesão do LCP é incomum; ocorre quando o indivíduo cai sobre o joelho flexionado, com o tornozelo em flexão plantar ou com hiperflexão forçada do joelho. Os esportes mais comuns em que ocorrem as lesões do LCP são o futebol e o hóquei.

Achados clínicos

O atleta se apresenta com edema e dor no joelho, posterior e lateralmente. O exame começa com o joelho hígido e prossegue até o lado lesionado. A prova confirmatória inclui o teste da gaveta posterior,

executado com o paciente deitado em decúbito dorsal, o joelho flexionado em 90 graus e o pé estabilizado. A graduação se baseia na quantidade de translação. O grau 1 (leve) é de até 5 mm, o grau 2 (moderado) é de 5-10 mm, e o grau 3 (grave) é de mais de 10 mm. As imagens diagnósticas incluem as radiografias simples e a RMN.

Tratamento

O tratamento pode ser determinado assim que a lesão exata for isolada. Existe controvérsia sobre a escolha do tratamento cirúrgico *versus* não cirúrgico. O manejo não cirúrgico está ganhando popularidade, já que os desfechos tendem a ser similares para ambos os grupos. Os imobilizadores e um programa de reabilitação progressivo têm sido usados com sucesso nos atletas com lesões de graus 1 e 2. Os atletas com lesões grau 3 e instabilidade crônica podem requerer cirurgia.

Guigliano DN et al.: ACL tears in female athletes. Phys Med Rehabil Clin N Am 2007; 18:3 [PMID: 17678760].
Kyist J: Rehabilitation following anterior cruciate ligament injury: Current recommendations for sports participation. Sports Med 2004;34:269 [PMID: 15049718].
Schachter AK, Rokito AS: ACL injuries in the skeletally immature patient. Orthopedics 2007;30:365–370 [PMID: 17539208].

LESÕES DO PÉ E DO TORNOZELO

As lesões na perna, no tornozelo e no pé são bastante comuns nas crianças atletas. Os tipos de lesões apresentadas dependem do grupo etário. As crianças jovens tendem a apresentar lesões diafisárias, em contraste com crianças mais velhas, em crescimento rápido, que tendem a apresentar lesões epifisárias e apofisárias. Os adolescentes esqueleticamente maduros estão propensos à lesão ligamentar com o padrão do adulto. Embora as fraturas do tornozelo sejam possíveis com mecanismos de inversão e eversão, a lesão aguda mais comum que envolve o tornozelo é a entorse de tornozelo.

1. Entorse de tornozelo

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O mecanismo é habitualmente de inversão e flexão plantar.
- Edema e dor no tornozelo sobre o ligamento.
- Equimose sobre o tornozelo.

Quando um ligamento é sobrecarregado, ocorre a ruptura. Estas lesões são graduadas em uma escala de 1-3. A lesão grau 1 é um estiramento sem instabilidade; o grau 2 é uma ruptura parcial, com alguma instabilidade; e o grau 3 é uma ruptura total do ligamento, com instabilidade articular. O tornozelo tem três ligamentos laterais (talofibular anterior, calcaneofibular e talofibular posterior) e um ligamento medial, o deltoide. A inversão do pé geralmente lesa o ligamento talofibular anterior, ao passo que a eversão ocasiona lesão no ligamento deltoide. As entorses laterais do tornozelo são muito mais comuns que as entorses mediais do tornozelo, porque o ligamento deltoide é mecanicamente mais forte que os ligamentos laterais.

Achados clínicos

O exame físico frequentemente revela edema, equimose e dor. O teste diagnóstico deve ser feito quando houver suspeita de lesão óssea. As radiografias são especialmente importantes ao avaliar atletas esqueleticamente imaturos, que são mais propensos à lesão da placa de crescimento.

Os critérios de Ottawa para o adulto não são aplicáveis a pacientes abaixo dos 18 anos de idade. Sensibilidade dolorosa sobre os maléolos, sensibilidade dolorosa além das inserções ligamentares e edema excessivo são razões para se obter radiografias.

Diagnóstico diferencial

Outras lesões a serem consideradas incluem as lesões no quinto metatarsal, que podem ocorrer com um mecanismo de inversão. Nesta lesão, o atleta se apresenta com edema e sensibilidade dolorosa localizada sobre a base do quinto metatarsal. As fraturas na base do quinto metatarsal podem ser divididas em avulsão, fraturas de Jones e fraturas diafisárias. A ruptura de sindesmose tibiofibular ocorre com a dorsiflexão e rotação externa. As radiografias são necessárias, e o teste do aperto é positivo. As fraturas dos maléolos, da fíbula, do domo talar ou do calcâneo podem também imitar a entorse de tornozelo.

Tratamento

O tratamento apropriado das lesões ligamentares do tornozelo é imperativo para assegurar a recuperação completa e deve começar logo depois da lesão. A fase 1 dos cuidados envolve o enfaixamento compressivo imediato e aplicação de gelo, para controlar o edema e a inflamação. A carga protegida é permitida no início da fase de reabilitação. A fase 2 começa quando o atleta puder deambular sem dor. Durante este momento, a amplitude de movimento do tornozelo é enfatizada, junto com contrações isométricas dos dorsiflexores do tornozelo. Uma vez que 90% da potência muscular tenham retornado, os exercícios isotônicos ativos (exercícios excêntricos e concêntricos) e isocinéticos podem ser adicionados. A fase 3 é delineada para aumentar a potência, melhorar a propriocepção e adicionar atividades "de explosão". Os "exercícios com os dedos do pé" e a "placa inclinada" são métodos excelentes para melhorar a propriocepção do tornozelo. Este programa pode ser efetivo para fazer com que os atletas retornem às atividades dentro de algumas semanas, embora até seis semanas possam ser necessárias para retornar à atividade completa. O atleta deve usar um imobilizador protetor por 3-4 meses e continuar a usar gelo depois dos exercícios.

2. Doença de Sever

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor no calcanhar relacionada à atividade em pré-adolescentes.
- Dor localizada na apófise calcaneana e na inserção do Aquiles.
- Teste positivo do aperto calcaneano.

A doença de Sever, ou apofisite calcaneana, ocorre em atletas de 9-12 anos que estejam envolvidos em atividades de alto impacto, como ginástica e futebol. A dor ocorre sobre o calcanhar e no ponto de inserção músculo-tendão sobre o centro de crescimento do calcâneo. O atleta se apresenta com dor no calcanhar relacionada à atividade, e o exame revela uma sensibilidade dolorosa focal sobre a apófise. A sensibilidade dolorosa criada pela pressão no calcanhar lateral e medial constitui um "teste de aperto calcaneano" positivo. O tratamento consiste em repouso relativo, alongamento do tendão calcaneano, massagem com gelo, AINEs para controle de dor e progressão para as atividades conforme a tolerância, com base no nível da dor.

3. Fasciite plantar

A fasciite plantar é um problema comum que se manifesta com dor no calcanhar do atleta adolescente ou mais velho. Tipicamente ocorre em corredores de mais de 50 km/semana e em atletas que tenham tendões de Aquiles retesados ou usam calçados mal ajustados. Também é comum nas pessoas com pés cavos e naqueles com sobrepeso. A dor é pior ao levantar-se de manhã e ao caminhar os primeiros passos. Um esporão ósseo é frequentemente encontrado ao exame. O tratamento envolve massagem local, alongamento do complexo gastrocnêmio-sóleo, AINEs, suporte para o arco e injeções locais de esteroide. Os corredores podem precisar diminuir a sua quilometragem semanal até que essas medidas eliminem a dor.

Bahr R: Prevention of ankle sprains in adolescent athletes. Clin J Sports Med 2007;17:4 [PMID: 17620800].

Pontell D, Hallivis R, Dollard MD: Sports injuries in the pediatric and adolescent foot and ankle: Common overuse and acute presentations. Clin Podiatr Med Surg 2006;23:209–231 [PMID: 16598916].

Verhagen E et al.: The effects of a proprioceptive balance board training program for the prevention of ankle sprains: A proprioceptive controlled trial. Am J Sports Med 2004;32:1385 [PMID: 15310562].

PREVENÇÃO

Como em todas as atividades, a maioria das lesões relacionadas aos esportes podem ser prevenidas pelo uso de equipamento protetor, bom senso e treinamento adequado. O equipamento protetor deve ser corretamente ajustado e mantido por um indivíduo com treinamento e instrução. Os capacetes devem ser usados no futebol americano, beisebol, hóquei, ciclismo, esqui, patinação, *skate* ou qualquer esporte com risco de trauma craniano. A proteção ocular deve ser usada nos esportes que tenham uma incidência alta de lesões nos olhos. O acolchoamento protetor adequado deve ser identificado e usado, incluindo coxins torácicos para o receptor no beisebol; caneleiras no futebol; acolchoamento no ombro, braço, tórax e perna no hóquei; e protetores de punho e cotovelo na patinação. Alguns conceitos de bom senso devem ser abordados pelos treinadores, pais e médicos para assegurar a segurança das crianças que participam de esportes. Estes incluem a inspeção dos campos ou quadras para potenciais perigos, a adaptação de regras para o nível de desenvolvimento dos participantes e dos oponentes igualmente comparáveis.

O uso da história de pré-participação e exame físico, anteriormente descrito, pode identificar problemas potenciais e permitir a prevenção e a intervenção precoces. As técnicas adequadas de treinamento reduzem as lesões ao encorajar a flexibilidade, promover a resistência e ensinar a biomecânica correta. A educação do esporte reforça os conceitos da boa forma física e um estilo de vida saudável junto com o treinamento específico do esporte. A identificação precoce de uma lesão permite ao atleta modificar as técnicas e evitar micro- e macrotraumatismos. Uma vez que uma lesão tenha ocorrido, precisa ser corretamente identificada, e as medidas apropriadas são usadas para minimizar a inflamação. A reabilitação da lesão começa assim que ela tiver sido identificada. O cuidado inicial e apropriado oferece ao atleta uma chance ideal para a total recuperação e o completo retorno à prática.

Emery CA: Injury prevention and future research. Med Sport Sci 2005; 49:170–191 [PMID: 16247266].

Medicina física e de reabilitação

26

Pamela E. Wilson, MD
Gerald H. Clayton, PhD

A medicina física e de reabilitação é a disciplina de multiespecialidade envolvida no diagnóstico e na terapia de indivíduos com incapacidades congênitas e adquiridas. As metas da medicina física e de reabilitação incluem maximizar as capacidades funcionais e melhorar a qualidade de vida. As incapacidades são descritas com o uso da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), da OMS. Três aspectos são avaliados em todo paciente: (1) o impacto da incapacidade na estrutura e função corporais, (2) o impacto da incapacidade na atividade e na participação em sociedade, e (3) os fatores ambientais que têm impacto sobre a função do paciente. Essas três áreas formam a base para a discussão de uma condição incapacitante e sua terapia.

LESÃO ENCEFÁLICA PEDIÁTRICA

Considerações gerais

Há uma estimativa de 400.000 consultas no departamento de emergência por lesões encefálicas por ano em crianças, desde o nascimento até os 14 anos de idade, com 3.000 mortes e 29.000 hospitalizações. As crianças com lesões encefálicas podem ter deficits e incapacidades a longo prazo, os quais devem ser identificados e tratados. A lesão encefálica é dividida em lesão primária e secundária.

A *lesão primária* é a lesão imediata, causando dano focal ou difuso. O *dano focal* inclui fratura do crânio, equimose ou contusão parenquimatosa, hemorragia extraparenquimatosa ou intraparenquimatosa, coágulos sanguíneos, ruptura de vasos sanguíneos ou lesão penetrante. O *dano difuso* inclui a lesão e o edema axonal difusos. As consequências da lesão primária, seja focal ou difusa, incluem ruptura celular com liberação de aminoácidos excitatórios, peptídeos opioides e citocinas inflamatórias.

A *lesão secundária* é a perda da função celular que acompanha a lesão primária, resultando na perda da regulação cerebrovascular, na homeostasia celular alterada ou na morte celular e desregulação funcional. Uma lesão primária pode iniciar os processos da morte celular programada secundária (apoptose), que exacerba ainda mais a lesão primária. A lesão secundária pode se desenvolver em horas ou dias depois da lesão inicial. Ela parece ser precipitada pela pressão intracraniana elevada, pelo edema cerebral e pela liberação de mediadores neuroquímicos.

Classificação clínica e escores de gravidade para a lesão encefálica

A lesão traumática do encéfalo é habitualmente classificada como aberta ou fechada. As *lesões abertas* são o resultado da penetração craniana por um projétil ou objeto pontiagudo, ou deformação do crânio com a exposição dos tecidos intracranianos subjacentes. As *lesões fechadas* são o resultado do trauma não penetrante na cabeça, que causa movimentação das estruturas intracranianas (por aceleração ou desaceleração intracraniana e forças rotacionais) e compressão do tecido encefálico. As contusões encefálicas são classificadas como ocorrendo por golpe (ocorrendo no local de lesão) ou contragolpe (ocorrendo no lado oposto à lesão encefálica). A avaliação da gravidade da lesão e os eventuais desfechos são importantes no manejo clínico. A seguir, são apresentadas várias escalas comuns.

A. Escala de Coma de Glasgow

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) é o sistema mais usado para avaliar a profundidade e a duração da perda de consciência no contexto agudo. O escore é derivado de três áreas de avaliação: a responsividade motora (escore máximo 6), o desempenho verbal (escore máximo 5) e a abertura ocular aos estímulos (escore máximo 6). A escala foi modificada para o uso em bebês e crianças abaixo dos 5 anos de idade, considerando a sua falta de responsividade e compreensão verbal (ver Quadro 11-5). Os escores cumulativos na ECG definem a lesão como leve (13-15), moderada (9-12) e grave (≤ 8). O conceito de amnésia pós-traumática é usado para medir a gravidade da lesão e é um adjunto à ECG, denominado ECG-E (estendida). A amnésia pós-traumática é definida como o período de tempo depois de uma lesão, durante o qual uma nova memória não pode ser incorporada, e a pessoa parece confusa ou desorientada. A amnésia pode ser retrógrada, anterógrada, ou ambas. Um fator complicador no uso de qualquer uma dessas ferramentas é a utilização da anestesia, das paralisantes e da intubação no contexto de cuidados agudos.

B. Níveis de função cognitiva do "Rancho Los Amigos"

Os Níveis de Função Cognitiva do Rancho Los Amigos (EKLA ou "Rancho") são usados para medir a gravidade global do deficit cognitivo e podem ser usados de forma seriada durante a recuperação, como uma medida aproximada da melhora. A escala tem 10 níveis de funcionamento, variando desde "nenhuma resposta" até "com propósito, apropriada".

C. Escala de coma/semicoma

A escala de coma/semicoma (CNC) é uma medida de profundidade do coma depois de uma lesão grave do encéfalo. É uma medida sensível da alteração clínica nas respostas sensoriais, perceptivas e primitivas. A avaliação seriada da condição de coma com o CNC fornece um meio de acompanhar a recuperação e avaliar o potencial para participação ativa na terapia.

Sequelas comuns da lesão encefálica

Dependendo da gravidade da lesão do encéfalo, pode haver deficits na cognição e no comportamento, como também deficiências físicas. As lesões também podem produzir alterações na função sensorial e motora, estabilidade emocional, comportamento social, velocidade do processamento mental, memória, fala e linguagem. As consequências das lesões leves do encéfalo podem ser difíceis de discernir. Lesões intraparenquimatosas pequenas, facilmente identificadas por TC ou RM, podem não causar sinais ou sintomas óbvios. A seguir, são apresentados os problemas comuns associados à lesão encefálica.

A. Convulsões

As convulsões que ocorrem nas primeiras 24 h depois da lesão são chamadas de convulsões imediatas. Aquelas que ocorrem durante a primeira semana são as convulsões atrasadas, e aquelas que começam mais de uma semana depois da lesão são chamadas de convulsões tardias. A profilaxia da convulsão com medicamentos é recomendada na primeira semana depois da lesão do encéfalo nas crianças em alto risco para convulsões e em crianças muito jovens, que têm um risco mais alto para convulsões precoces do que as crianças maiores e os adultos. A profilaxia das convulsões também é recomendada por uma semana depois de qualquer trauma encefálico penetrante. A profilaxia das convulsões provavelmente não é efetiva para a prevenção das convulsões de início tardio. As convulsões de desenvolvimento tardio podem requerer tratamento a longo prazo.

B. Deficits da função motora

Os deficits da função motora depois da lesão do encéfalo incluem os distúrbios dos movimentos, a espasticidade, a paralisia e a fraqueza. Tais deficits podem resultar em prejuízo na deambulação, coordenação, habilidade prejudicada do uso das extremidades superiores e problemas na fala. A fisioterapia é o meio primário de tratar esses problemas.

C. Deficits sensoriais ou perceptivos

Os deficits sensoriais depois de uma lesão encefálica traumática são o resultado das lesões dos nervos cranianos ou dano parenquimatoso do encéfalo. O sensório anormal pode resultar em problemas na deglutição, mecanismos autoprotetores reduzidos, negligência, disfunção do processamento visual e dor.

D. Instabilidade autonômica paroxística associada a distonia

As lesões encefálicas graves podem estar associadas à disfunção autonômica do tálamo e do hipotálamo, que causa uma constelação de sintomas conhecidos como instabilidade autonômica paroxística associada à distonia (IAPD). Os sintomas da IAPD incluem taquicardia, taquipneia, sudorese, hipertermia, agitação e alterações na postura. Os medicamentos comuns usados para tratar a IAPD incluem agonistas da dopamina (p. ex., bromocriptina), β-bloqueadores (p. ex., propranolol) e α-agonistas (p. ex., clonidina).

E. Deficits cognitivos e comportamentais

Após a lesão encefálica, os deficits cognitivos e comportamentais podem ser óbvios de imediato ou se desenvolver gradualmente. Eles incluem alteração do estado de vigília/alerta, atenção diminuída, função executiva prejudicada e problemas com a memória e a concentração. Labilidade emocional, depressão, agitação, impulsividade e agressão podem emergir. Muitos desses comportamentos melhoram espontaneamente, mas alguns requerem intervenção farmacológica ou comportamental.

F. Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

A disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é comum após a lesão encefálica. A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e o diabetes insípido por uma lesão de hipófise posterior podem resultar em significativo desequilíbrio de eletrólitos e na osmolaridade. A amenorreia que tipicamente se resolve de forma espontânea é comum em meninas. A lesão próxima ao início da puberdade pode complicar o desenvolvimento normal, e o sistema endócrino deve ser cuidadosamente monitorado.

G. Lesões dos nervos cranianos

Os componentes sensoriais e motores dos nervos cranianos são frequentemente prejudicados, resultando em uma ampla variedade de deficits não mediados centralmente. Visão, audição, gustação, olfato e deglutição são as funções mais comumente afetadas. O nervo vestibulococlear (VII nervo craniano) é o mais afetado, seguido pelo nervo oculomotor (III nervo craniano). A hiposmia ou a anosmia (I nervo craniano) podem ocorrer se as forças de cisalhamento na placa cribiforme romperem os nervos olfatórios aferentes. A lesão nos III, IV e VI nervos cranianos pode afetar a visão, causando diplopia e outros deficits. A lesão do nervo óptico (II nervo craniano) é relativamente rara. Se ocorrer uma lesão do nervo óptico, ela, em geral, manifesta-se clinicamente dentro de um mês do evento traumático.

Considerações sobre o desenvolvimento

Muito do que conhecemos sobre a lesão traumática do encéfalo se baseia na experiência com adultos. Os efeitos confundidores

da idade e das etiologias específicas da população pediátrica (p. ex., maus-tratos) tornam muito complexo o cuidado do paciente pediátrico com lesão craniana.

A suposição de que as crianças mais jovens evoluirão melhor que as crianças mais velhas ou adultos, depois de uma lesão no encéfalo, é um mito. O fato de que, em uma criança, uma quantidade significativa de desenvolvimento e reorganização sináptica ainda está para ocorrer não garante uma melhor chance de recuperação funcional. A perturbação dos processos de desenvolvimento, especialmente em bebês muito pequenos ou neonatos, pode ser catastrófica, já que esses processos frequentemente podem não ser retomados, uma vez perturbados.

O mecanismo de lesão desempenha um papel importante em determinar a gravidade da lesão no encéfalo em crianças muito jovens. Os mecanismos associados à lesão não acidental, como a síndrome do bebê sacudido, frequentemente resultam em uma lesão difusa global. A musculatura fraca do pescoço, a relação entre a cabeça grande e a massa corporal, a imaturidade da barreira hematencefálica e a alta quantidade de líquido intracraniano em relação à massa encefálica constituem fatores para o dano generalizado.

Durante a puberdade, grandes alterações hormonais têm um impacto no desfecho da tãplesão no encéfalo. Os problemas comportamentais podem ser pronunciados em adolescentes com lesão no encéfalo. A puberdade precoce e o desenvolvimento precoce da atividade sexual podem ocorrer em pré-adolescentes, devendo ser cuidadosamente monitorados.

Uma consideração cuidadosa deve ser dada ao progresso do desenvolvimento na criança e adolescente com lesão no encéfalo. Podem ser antecipados retardos relacionados a anormalidades de cognição e comportamento depois de lesões moderadas e graves do encéfalo. É fundamental identificar as incapacidades de desenvolvimento tão logo quanto possível, de forma que a terapia apropriada possa ser iniciada, para maximizar as capacidades residuais da criança. Os programas educacionais devem incluir um programa educacional individualizado (PEI) para apoiar a criança com necessidades significativas de assistência especial pedagógica durante os seus anos escolares. Os programas também devem incluir um Plano 504 (chamado assim pela Seção 504 da Lei de Reabilitação e da Lei dos Americanos com Incapacidades). O plano 504 identifica as acomodações necessárias em escolas regulares para os alunos com incapacidades menores, de forma que eles possam ser educados em um contexto com seus pares.*

Tratamento

A meta primária da reabilitação após uma lesão encefálica na infância é maximizar a independência funcional. O cuidado reabilitação pode ser dividido em três fases: agudo, subagudo e de longo prazo. As fases aguda e subaguda tipicamente ocorrem no contexto hospitalar, e a fase a longo prazo ocorre no contexto ambulatorial.

A. Cuidados agudos

A terapia na fase aguda consiste principalmente em medidas clínicas, cirúrgicas e farmacológicas para reduzir o edema do encéfalo, tratar a pressão intracraniana aumentada e normalizar os valores laboratoriais séricos. A nutrição é essencial no processo curativo, e a nutrição parenteral ou as alimentações enterais suplementares são empregadas. A pesquisa atual sugere que a transição para nutrição enteral (p. ex., alimentação com sonda nasogástrica), assim que possível depois da lesão do encéfalo, está associada a desfechos melhores. A colocação de um tubo de gastrostomia para alimentação enteral suplementar é frequentemente executada em pacientes com lesões graves do encéfalo, quando se espera que a recuperação seja demorada e a função de deglutição for inadequada para a alimentação oral segura.

B. Cuidados subagudos

A terapia na fase subaguda é caracterizada pela participação precoce e intensiva de terapias de reabilitação para promover a recuperação funcional. O tratamento deve ser planejado depois da consultoria com a fisioterapia, a terapia ocupacional, os especialistas de linguagem e fala e os neuropsicólogos. Os membros da enfermagem são uma interface primária com o paciente e, frequentemente, servem como educadores para os cuidados que serão realizados pela família. A maioria das crianças e adolescentes com lesões no encéfalo podem ter alta domiciliar e continuar com o tratamento ambulatorial.

C. Cuidados em longo prazo

O acompanhamento em longo prazo começa logo depois da alta. Os problemas clínicos devem ser completa e regularmente revisados, para assegurar que as necessidades estejam sendo satisfeitas. A avaliação multidisciplinar anual é importante, especialmente quando a criança se aproxima da idade escolar. A avaliação neuropsicológica pode ser necessária para definir deficits cognitivos e comportamentais e planejar estratégias para lidar com eles no ambiente educacional. As terapias devem ser flexíveis, fornecendo estratégias para maximizar a independência e facilitar o envolvimento da criança nos variados ambientes.

A medicação é frequentemente necessária para problemas cognitivos e comportamentais. O deficit da atenção, a irritabilidade e a fadiga associados à lesão do encéfalo podem ser passíveis de tratamento com estimulantes como metilfenidato e modafinila. Agentes dopaminérgicos, como amantadina, levodopa e bromocriptina, podem ser úteis para melhorar a cognição, a velocidade de processamento e a agitação. Os antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, podem ser úteis para tratar a depressão e a labilidade do humor. Os anticonvulsivantes podem ser úteis como estabilizadores do humor e para tratar a agitação e a agressividade. A carbamazepina e o ácido valproico são agentes típicos para esse propósito.

A atenção e a estimulação também podem ser abordadas com sucesso utilizando técnicas comportamentais para reforçar os comportamentos desejados, como também para identificar situações ambientais que aperfeiçoem aqueles comportamentos. Os ganhos obtidos na área comportamental frequentemente têm um impacto positivo nas terapias dirigidas aos problemas físicos.

Prognóstico e desfechos clínicos

Após uma lesão no encéfalo, a baixa reatividade pupilar, o pH sanguíneo baixo, a ausência de reflexos tendíneos profundos e a

*N. de R.T. No Brasil, o Ministério da Educação vem desenvolvendo a política de educação inclusiva, com ares de priorização, ampliação do acesso e atendimento educacional especializado.

ECG baixa se correlacionam diretamente com um desfecho desfavorável. Um número aumentado de lesões intracranianas e um aumento na profundidade e na duração do coma também estão associados a uma recuperação funcional inadequada. As crianças abaixo de 1 ano de idade tendem a apresentar piores desfechos.

A avaliação de desfechos funcionais é importante para julgar a eficácia da terapia de reabilitação. As medidas globais multidomínio (p. ex., FIM/WeeFIM, FRESNO) são usadas para fornecer uma "fotografia instantânea" funcional de algumas funções selecionadas — função motora e mobilidade, autocuidado, cognição, socialização e comunicação. As ferramentas sensíveis e específicas, domínio-específicas e para mensuração dos desfechos são importantes para acompanhamento clínico da recuperação funcional, que pode ocorrer em pequenos incrementos.

O desfecho associado a lesão encefálica leve é, com frequência, bastante favorável. A maioria dos pacientes recupera a função normal dentro de pouco tempo. Uma porcentagem pequena desenvolve problemas persistentes, como cefaleia crônica, baixa capacidade de concentração, memória alterada e anormalidades vestibulares. É importante diferenciar entre as etiologias musculoesqueléticas e do SNC.

Em crianças, a recuperação pode não ser completamente alcançada por muitos meses ou anos depois da lesão inicial. O impacto da lesão nos processos de desenvolvimento e suas consequências futuras são difíceis de predizer. O acompanhamento em longo prazo é necessário, particularmente quando a criança se aproxima da idade escolar.

Adelson PD et al.: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 19. The role of anti-seizure prophylaxis following severe pediatric traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2003;4:S72 [PMID: 12847355].

Antiseizure prophylaxis for penetrating brain injury. J Trauma 2001;51:S41 [PMID: 11505199].

Atabaki SM: Pediatric head injury. Pediatr Rev 2007;28:215 [PMID: 17545333].

Blackman JA et al.: Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. Arch Neurol 2004;61:321 [PMID: 15023807].

Corwin B et al.: Brain injury rehabilitation. In Braddom RL (editor): *Physical Medicine & Rehabilitation*. Philadelphia, PA: Saunders, 2000:1073.

Gordon WA et al.: Traumatic brain injury rehabilitation: State of the science.Am J Phys Med Rehabil 2006;85:343 [PMID: 16554685].

Tenovuo O: Pharmacological enhancement of cognitive and behavioral deficits after traumatic brain injury. Curr Opin Neurol 2006;19:528 [PMID: 17102689].

LESÃO DA MEDULA ESPINAL

Considerações gerais

Os estudos epidemiológicos das lesões da medula espinal (LM) sugerem que haverá mais ou menos 10.000 novas lesões por ano e que 20% serão em indivíduos abaixo dos 20 anos de idade. Os acidentes com veículos automotores são a causa principal de LM em todas as idades. As quedas são causas comuns em crianças pequenas. A LM sem anormalidades radiológicas pode estar presente em 20-40% de crianças jovens. As crianças desde o nascimento até os 2 anos tendem a apresentar lesões em nível mais alto da coluna cervical, em razão das características anatômicas da coluna neste grupo etário. As facetas articulares tendem a ser mais rasas e orientadas horizontalmente, e a coluna óssea é mais flexível que a medula espinal. Além disso, a cabeça é desproporcionalmente grande e os músculos do pescoço são fracos.

A LM é categorizada por meio da classificação da American Spinal Injury Association (ASIA). Essa classificação avalia a função motora e sensorial, define o nível neurológico da lesão e avalia a abrangência do deficit. O exame da ASIA em 72 h é usado para prever a recuperação. Uma lesão completa, identificada no exame da ASIA em 72 h, prediz um potencial de recuperação muito pequeno. A classificação da ASIA é a seguinte:

1. ASIA classe A — LME completa, sem função motora ou sensorial nos segmentos sacrais inferiores.
2. ASIA classe B — lesão incompleta, com função sensorial preservada, mas ausência de função motora nos segmentos sacrais.
3. ASIA classe C — lesão incompleta em que a força de mais de 50% dos músculos-chave abaixo do nível de lesão tem grau menor que 3/5 no teste muscular manual.
4. ASIA classe D — lesão incompleta em que a força de mais de 50% dos músculos-chave abaixo do nível de lesão tem grau maior que 3/5 no teste muscular manual.
5. ASIA classe E — lesão na qual a função sensorial e a motora estão totalmente preservadas.

Achados clínicos

A. Padrões clínicos da lesão de medula espinal

1. Síndrome Brown-Séquard — A medula é hemisseccionada, causando paralisia motora, perda da propriocepção e da sensibilidade à vibração no lado ipsilateral e perda da sensibilidade à dor e à temperatura no lado contralateral.

2. Síndrome do cordão central — A lesão localiza-se na parte central da medula e resulta em fraqueza maior nos braços do que nas pernas.

3. Síndrome da medular anterior — A ruptura da artéria vertebral anterior causa deficits motores e perda da sensibilidade à dor e térmica.

4. Síndrome do cone medular — A lesão ou tumor do cone causam deficiência motora mínima, mas significativas anormalidades da sensibilidade, intestinais e vesicais.

5. Síndrome da cauda equina — A lesão das raízes nervosas produz fraqueza bilateral flácida nas pernas, anormalidades da sensibilidade no períneo e disfunção do neurônio motor inferior intestinal e vesical.

B. Exames de imagem

O diagnóstico e a descrição anatômica da LM são feitos principalmente por técnicas de imagens. Os exames iniciais devem incluir radiografias de toda a coluna (incluindo a coluna cervical) e exames especiais para as estruturas ósseas. As imagens de RM são necessárias para avaliar os tecidos moles. A TC, incluindo reconstruções tridimensionais, pode ser usada para definir adicionalmente os elementos lesionados.

Tratamento

A. Manejo inicial

Os dois preceitos primários do tratamento da LM são a identificação precoce da lesão e a estabilização imediata da coluna. A abordagem usada para estabilizar a coluna é determinada pelo tipo de lesão, pela localização da lesão e pela condição subjacente da medula espinal. A estabilização da coluna pode prevenir algum dano adicional à medula espinal. Os dispositivos de tração externa, como o halo de tração e as órteses, são frequentemente usados. Algumas lesões requerem estabilização interna. O benefício da administração de corticosteroides na LM pediátrica não foi estabelecido, mas o tratamento é habitualmente iniciado com base nos dados de adultos do National Acute Spinal Cord Injury Study. A dose inicial é de 30 mg/kg durante 15 minutos, seguida por 5,4 mg/kg nas próximas 23 h, se iniciado dentro de 3 h da lesão. Se iniciados dentro de 3-8 h da lesão, os corticosteroides devem ser mantidos por 48 h.

B. Expectativas funcionais quanto à lesão da medula espinal

As lesões associadas à LM têm um impacto previsível nas funções motora e sensorial. É útil entender esses conceitos ao discutir as expectativas funcionais com os pacientes e os pais (Quadro 26-1).

C. Problemas clínicos especiais associados à lesão de medula espinal

1. Hiper-reflexia ou disreflexia autonômica — Esta condição ocorre em lesões vertebrais acima do nível de T6. Os estímulos nocivos no paciente lesionado causam vasoconstrição simpática abaixo do nível da lesão. A vasoconstrição produz hipertensão e, em seguida, uma bradicardia compensatória, mediada pelo nervo vago. Os sintomas incluem hipertensão, bradicardia, cefaleias e diaforese. Essa resposta pode ser intensa o suficiente para ser potencialmente fatal. O tratamento requer a identificação e o alívio do estímulo nocivo subjacente. Distúrbios intestinais, vesicais e cutâneos são os estímulos nocivos mais comuns que causam essa síndrome. O paciente deve ser colocado em uma posição vertical e um medicamento anti-hipertensivo usado, se as medidas conservadoras falharem. A nifedipina (oral ou sublingual) tem sido usada no tratamento dessa condição.

2. Hipercalcemia — A hipercalcemia frequentemente ocorre em adolescentes dentro dos primeiros dois meses após a paraplegia ou tetraplegia. O nível de cálcio sérico sobe significativamente em resposta à imobilização. Os pacientes queixam-se de dor abdominal e mal-estar. Podem ocorrer distúrbios comportamentais. O tratamento inicial é focado na hidratação e na diurese forçada, usando líquidos e furosemida, para aumentar

Quadro 26-1 Expectativas funcionais relacionadas à lesão da medula espinal

Nível de lesão e função muscular principal	Habilidades funcionais
C1-C4 (nenhuma função na extremidade superior)	Dependente para todas as tarefas, pode usar computador ativado por voz, bastão bucal; pode dirigir cadeira de rodas elétrica com os dispositivos de tecnologia ativados pela boca (sopro), queixo ou cabeça
C5 (função do bíceps)	Pode colaborar nas AVDs, pode utilizar cadeira de rodas elétrica com *joystick*, utilizar a cadeira de rodas manual com adaptações para serem tocadas por distâncias curtas
C6 (extensão do punho)	Mais habilidades para as AVDs; pode empurrar cadeira de rodas manual em lugar fechado, fazer a transferências de nível; função manual reforçada com o equipamento adaptado
C7 (extensão do cotovelo)	Independente para as AVDs; função manual reforçada com equipamentos adaptados; pode empurrar cadeira de rodas manual em recinto fechado e ao ar livre
C8 (flexores dos dedos) T1 (abdução do dedo mínimo)	Independente para AVDs; habilidades independentes na cadeira de rodas manual; habilidades aumentadas de transferência
T2-T12 (extensores torácicos, abdominais e vertebrais)[a]	Independente para AVDs; habilidades independentes na cadeira de rodas manual; transferência melhorada; fica em pé com órteses e andadores imobilizadores
L1 e L2 (flexores do quadril)	Fica em pé e caminha com órteses e andadores longos para membros inferiores, OJTP (KAFO) e CTPR (ou RGO); marcha pendular; a cadeira de rodas manual é a forma principal de mobilidade
L3 (extensão do joelho)	Deambulação em casa e na comunidade limitada; aparelhos ortopédicos longos ou curtos nas pernas
L4 (dorsiflexão do tornozelo)	Deambulação e na comunidade com aparelhos ortopédicos curtos, OTP
L5 (extensores longos dos dedos do pé) S1 (flexores plantares do tornozelo)	Deambulação na comunidade; pode ser mais lento que os seus pares e com alguns problemas de resistência

[a]Nível definido pelo dermátomo sensorial.
AVDs, atividades da vida diária; OTP, órtese do tornozelo-pé; OJTP, aparelhos ortopédicos denominados de acordo com as articulações apoiadas (órtese do joelho-tornozelo-pé ou KAFO — *knee-antle-foot-orthosis*); CTPR, órtese com bloqueio reciprocado (ou RGO — *reciprocal gait orthosis*)

a excreção urinária de cálcio. Nos casos graves, especialmente em crianças maiores, a calcitonina e o etidronato podem ser necessários.

3. Distúrbios da termorregulação — Estes problemas são mais comuns e mais graves nas lesões de nível mais alto e habitualmente resultam em um estado poiquilotérmico. A capacidade de vasoconstrição e vasodilatação abaixo do nível da lesão fica prejudicada. A pessoa com uma LM acima de T6 é particularmente suscetível à temperatura ambiental e está em risco de hipotermia e hipertermia.

4. Trombose venosa profunda — A trombose é uma complicação comum da LM, especialmente em crianças pós-pubescentes. A trombose venosa profunda deve ser suspeitada em crianças com edema unilateral de extremidade, cordões palpáveis nos músculos da panturrilha, febre, eritema, ou dor no membro inferior. O diagnóstico é confirmado por ultrassom com Doppler, e a avaliação completa pode requerer TC espiral ou cintigrafia de ventilação perfusão se uma embolia pulmonar for suspeitada. As medidas preventivas incluem meia-calça elástica e dispositivos de compressão. A anticoagulação profilática pode ser necessária, usando medicamentos como a varfarina (100-150 U/kg por via intravenosa uma vez) e varfarinas de baixo peso molecular (0,5 mg/kg subcutaneamente a cada 12 h).

5. Ossificação heterotópica — Esta complicação ocorre nas lesões traumáticas da medula espinal e do encéfalo. Os depósitos ectópicos de cálcio habitualmente aparecem ao redor das articulações nos primeiros seis meses depois da lesão. Eles podem causar edema, diminuição da amplitude de movimentos, dor aos movimentos, massas palpáveis firmes, febre, velocidade de sedimentação elevada e anormalidades na cintigrafia óssea de fase tripla. A terapia com etidronato deve ser iniciada no momento do diagnóstico. A remoção cirúrgica dos depósitos ectópicos é controversa e, habitualmente, executada apenas nos casos de extrema perda de movimentos, escaras de pressão ou dor intensa.

Bilston LE, Brown J: Pediatric spinal injury type and severity are age and mechanism dependent. Spine 2007;32:2339 [PMID: 17906576].

Bracken MB: Steroids for acute spinal cord injury. Cochrane Database Sys Rev 2002;(3):CD001046 [PMID: 12137616].

Hickey KJ et al.: Prevalence and etiology of autonomic dysreflexia in children with spinal cord injuries. J Spinal Cord Med 2004; 27(Suppl 1):S54 [PMID: 15503704].

Liao CC et al.: Spinal cord injury without radiological abnormalities in preschool-aged children: correlation of magnetic resonance imaging findings and neurologic outcome. J Neurosurg 2005;103(Suppl 1):17 [PMID: 16122000].

LESÕES DO PLEXO BRAQUIAL

Considerações gerais

O plexo braquial é a complexa conexão nervosa entre a medula espinal e os músculos da extremidade superior e da área escapular. As raízes nervosas que formam o plexo derivam dos nervos a partir do quinto nervo cervical até os primeiros nervos torácicos. Essas raízes nervosas formam troncos, que adicionalmente se dividem em divisões e então em cordões. O tronco superior (C5 e C6) é o mais comumente ferido, resultando em um complexo de sintomas chamado de paralisia de **Erb**. A lesão do tronco inferior (C7-T1) produz a paralisa de **Klumpke**. É bastante comum que todo o plexo braquial esteja envolvido. As lesões leves do plexo braquial podem produzir somente um estiramento nervoso ou neuropraxia. A lesão grave pode causar a avulsão nervosa completa da conexão com a medula espinal.

Achados clínicos

A paralisia de Erb é caracterizada pela fraqueza do ombro na rotação interna e adução do braço. O cotovelo está estendido, e o punho, flexionado. Existe boa preservação de função manual. A paralisia de Klumpke é caracterizada por boa função no ombro, mas função diminuída ou ausente na mão. A lesão do plexo braquial pode também causar a síndrome de Horner (miose, ptose e anidrose facial unilateral) devido à ruptura dos nervos simpáticos cervicais. Lesões ósseas e nervosas associadas são comuns na lesão do plexo braquial. O exame físico deve incluir a inspeção do úmero e da clavícula na busca de fraturas. Pode haver lesões dos nervos frênico e facial.

O diagnóstico de uma lesão do plexo braquial deve basear-se na história e no exame clínico. O teste diagnóstico ajuda a confirmar, a localizar e a classificar a lesão. A eletromiografia é útil 3-4 semanas depois da lesão. Este exame é usado não apenas para diagnóstico mas também para registrar a recuperação. A RM, a mielografia e a TC podem ajudar a localizar a lesão e a determinar a sua extensão.

Tratamento e prognóstico

A cirurgia primária dos nervos do plexo é indicada para as crianças que não tenham nenhuma recuperação espontânea da função do bíceps em 6-9 meses. Os procedimentos secundários para maximizar a função incluem transferências musculares e intervenções ortopédicas. A fisioterapia é o tratamento principal para a lesão do plexo braquial e inclui alongamentos, uso de imobilizadores e treinamento funcional.

O método atualmente aceito de prever a recuperação se baseia na recuperação espontânea do bíceps. As crianças cuja função antigravitacional retorna dentro de dois meses da lesão provavelmente terão recuperação quase completa da função. Se a função antigravitacional for retardada até os seis meses depois da lesão, a recuperação provavelmente será limitada. Se a função antigravitacional estiver ausente em 6-9 meses depois da lesão, não haverá nenhuma recuperação da função, e as opções cirúrgicas para transplantar músculos e melhorar a função motora deverão ser consideradas.

Grossman JA: Early operative intervention for selected cases of brachial plexus birth injury. Arch Neurol 2006;63:1031 [PMID: 16831977].

O'Brien DF et al.: Management of birth brachial plexus palsy. Childs Nerv Syst 2006;22:103 [PMID: 16320018].

Strombeck C et al.: Long-term follow-up of children with obstetric brachial plexus palsy I: Functional aspects. Devel Med Child Neurol 2007;49:198 [PMID: 17355476].

PROBLEMAS COMUNS NA REABILITAÇÃO

1. Bexiga neurogênica

A função da bexiga é armazenar e expelir a urina. Os músculos da bexiga incluem o detrusor e os esfíncteres uretrais. Durante o primeiro ano de vida, o funcionamento da bexiga é reflexo, com esvaziamento espontâneo. Depois do primeiro ano, o controle começa a se desenvolver, e a maioria das crianças alcançam a continência por volta dos 5 anos de idade. As crianças com algum dano no sistema nervoso central ou periférico podem desenvolver bexiga neurogênica. A bexiga neurogênica é habitualmente classificada como a seguir:

1. A bexiga neurogênica *não inibida* ocorre depois das lesões de neurônio motor superior ao nível do encéfalo ou da medula espinal, resultando em falha na inibição das contrações do detrusor. Isto resulta em um padrão de esvaziamento por hiper-reflexia.
2. A bexiga neurogênica *reflexa* resulta de dano aos nervos sensoriais e motores acima do nível de S3 e S4. A bexiga se esvazia reflexamente, mas a coordenação pode não estar presente, podendo ocorrer dissinergia (contração da musculatura da bexiga contra um esfíncter fechado). A pressão intravesical aumentada e o refluxo vesicouretral podem ser consequências da dissinergia.
3. A bexiga neurogênica *autonômica* é uma bexiga flácida e está associada a um dano no neurônio motor inferior. Os volumes vesicais estão habitualmente aumentados, podendo ocorrer a incontinência por excesso de volume.
4. A bexiga neurogênica *paralítica motora* resulta da lesão nos nervos motores das raízes de S2-S4. A sensibilidade fica intacta, mas existe disfunção motora. A criança sente vontade de urinar, mas tem dificuldade em realizar contrações voluntárias da bexiga.
5. A bexiga neurogênica *paralítica sensorial* resulta quando as raízes sensoriais são rompidas. Os pacientes afetados não têm a sensação da bexiga cheia, mas podem ser capazes de iniciar o esvaziamento.

O diagnóstico de bexiga neurogênica requer história e exame físico completos. O tipo de dano neurológico deve ser identificado, já que ajudará a prever os problemas da micção que poderão ocorrer. Os tratos superiores devem ser avaliados por várias técnicas, incluindo ultrassom, pielografia intravenosa e renografia por isótopo. Os exames do trato inferior incluem EQU, resíduo pós-miccional, urodinâmica, cistografia e cistoscopia.

Tratamento

O tratamento é direcionado ao tipo de disfunção da bexiga. Os métodos mais simples são aqueles que empregam as estratégias comportamentais. O esvaziamento com horários marcados pode ser efetivo para as crianças com bexigas não inibidas. Nesta técnica, as crianças são lembradas verbalmente ou usam algum dispositivo (relógio com um cronômetro) para urinar a cada 2-3 h antes de a capacidade da bexiga ser alcançada. As manobras de Credé e Valsalva são usadas nos pacientes com uma bexiga autonômica, para ajudar a drenar uma bexiga flácida. Existe um risco de pressão intravesical aumentada durante estas manobras, o que pode provocar refluxo vesicoureteral. Essas manobras nunca devem ser usadas em um paciente com uma bexiga neurogênica reflexa.

Os medicamentos são frequentemente empregados para tratar a bexiga neurogênica. Os anticolinérgicos são comumente usados para reduzir as contrações do detrusor, diminuir a sensação de urgência e aumentar a capacidade da bexiga. Os medicamentos incluem oxibutinina, tolterodina e hiosciamina. Os efeitos colaterais desses medicamentos incluem sonolência, náuseas e constipação. As famílias frequentemente consideram esses efeitos inaceitáveis e, com frequência, abandonam o tratamento.

Os métodos externos também são usados para melhorar a continência e a função. Absorventes e fraldas, sondas vesicais externas e internas e sondagem vesical intermitente são alguns métodos típicos. Os procedimentos cirúrgicos para proteger os tratos superiores do refluxo urinário são frequentemente usados. Uma criança pequena com uma bexiga de alta pressão está em risco particular para refluxo e pode precisar de medicamentos, sondagem vesical intermitente ou vesicostomia para prevenir lesão renal hidrostática e infecção. Uma criança maior pode requerer ampliação da bexiga ou um conduto intestinal da bexiga até a superfície da pele para aliviar a distensão da bexiga (procedimento de Mitrofanoff). Se um esfíncter uretral incompetente causar extravazamento de urina, poderão ser usados injeções, suspensores, ou implantes para aumentar a barreira uretral. Recentemente, tem sido usada a estimulação elétrica das raízes sacrais para iniciar a micção. O treinamento de *biofeedback* também é usado para melhorar a micção.

2. Intestino neurogênico

O controle da função intestinal depende de um sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) e somático intacto. A interrupção de quaisquer destas vias pode resultar em retenção e/ou incontinência. As metas de tratamento para os pacientes com intestino neurogênico incluem estabelecer um hábito intestinal previsível e confiável, prevenir a incontinência e prevenir as complicações. Há dois tipos de disfunção intestinal neurogênica: disfunção motora superior e motora inferior. O intestino com lesão tipo do neurônio superior resulta de lesão acima do cone medular. Os pacientes afetados habitualmente têm contrações intestinais reflexas de alta amplitude, ausência de sensibilidade e nenhum controle voluntário do esfíncter. Os pacientes com o intestino com lesão tipo neurônio motor inferior não têm nenhum controle de esfíncter e nenhum reflexo anocutâneo. Este quadro é descrito como um intestino flácido. Em geral, estabelecer um programa intestinal é mais fácil nos pacientes com lesões do neurônio motor superior.

Tratamento

A dieta é importante em qualquer tipo de intestino neurogênico. As fibras e os líquidos são elementos fundamentais. A consistência fecal deve tender para menos consistente, embora alguns pacientes tentem manter-se constipados para prevenir acidentes. Um programa intestinal previsível e com horários regulares é essencial. Devem-se organizar os horários de modo a que os movimentos intestinais ocorram no momento de refeições, já que o reflexo gastrocólico pode desencadear a evacuação.

Os medicamentos laxativos e emolientes (amolecedores de fezes) são habitualmente incluídos em um programa intestinal abrangente. Os emolientes como o docusato retêm a água das fezes. O óleo mineral é um emoliente aceitável nos pacientes sem risco de aspiração pulmonar. Os agentes formadores de bolo, como o Metamucil®, aumentam o conteúdo de fibras e da água nas fezes e reduzem o tempo de trânsito. Os estimulantes como o extrato de sena ou o bisacodil aumentam a peristalse. Os agentes osmóticos como o polietilenoglicol mantêm as fezes com consistência reduzida, retendo a água. Os supositórios e enemas são frequentemente usados quando outros métodos não tiverem sido bem-sucedidos. Os programas de manejo intestinal do neurônio motor superior podem incluir a estimulação digital retal. As opções cirúrgicas mais recentes incluem os estimulantes dos nervos sacrais e as técnicas para propiciar o esvaziamento do colo. O botão de cecostomia ou o enema de continência anterógrado são empregados quando os outros métodos conservadores não tiverem sido capazes de alcançar as metas desejadas.

3. Espasticidade

A espasticidade é um aumento de velocidade dependente do tônus muscular e uma perda da função muscular isolada. O tônus é a resistência sentida em um músculo conforme é movido no espaço, e a espasticidade ocorre quando há dano do SNC por trauma ou lesão. É incluída na síndrome do neurônio motor superior (reflexos hiperativos e exagerados, tônus aumentado, clônus, sinal de Babinski positivo). A espasticidade é avaliada usando a escala de Ashworth, com 0 indicando não aumento no tônus muscular e 4 indicando a rigidez completa da extremidade.

Tratamento

O tratamento se baseia no estabelecimento de metas e é influenciado pela condição funcional do paciente. A espasticidade tem efeitos positivos e negativos na qualidade de vida. Os aspectos positivos incluem a habilidade de usar a espasticidade para as tarefas funcionais, já que há manutenção da força muscular. Negativamente, a espasticidade pode interferir no posicionamento e na higiene, podendo afetar a função e causar dor.

As opções para terapia variam desde conservadoras até agressivas. A abordagem piramidal começa com uma base de prevenção dos estímulos nociceptores e fisioterapia agressiva. As crianças devem ser corretamente posicionadas e ter um equipamento apropriado para apoiar essa estratégia. A fisioterapia é projetada para reduzir os efeitos a longo prazo da espasticidade por exercícios de alongamento e amplitude de movimentos. O calor e o frio são úteis para melhorar o tônus, mas seus efeitos não são de longa duração. O uso de gesso nas extremidades superiores e inferiores pode diminuir o tônus e aumentar a amplitude de movimentos. A terapia de restrição pode ser usada para tentar melhorar a função da extremidade superior.

O próximo passo na pirâmide é o uso de medicamentos, principalmente o baclofeno, o diazepam, o dantrolen e a tizanidina. O baclofeno (um agonista direto do $GABA_B$) é um medicamento de primeira linha, que produz efeitos no nível da medula espinal. Os efeitos colaterais são principalmente a sonolência e a fraqueza. O limiar de convulsão pode ser reduzido pelo baclofeno. O baclofeno pode ser administrado diretamente ao SNC por uma bomba intratecal. Ele tem sido usado com sucesso nas crianças com lesão do encéfalo, paralisia cerebral e LM. O diazepam é um modulador alostérico dos receptores $GABA_A$ pós-sinápticos tanto no encéfalo quanto na medula espinal. Pode causar sonolência e dependência. O dantroleno diminui a liberação de cálcio no músculo. Os efeitos colaterais incluem fraqueza e, raramente, hepatotoxicidade. A tizanidina é um agente mais novo e funciona pré-sinapticamente nos receptores α_2-adrenérgicos. Pode causar boca seca e sedação, e os testes da função hepática podem ficar elevados.

O alívio da espasticidade focal pode ser alcançado usando técnicas de quimiodesnervação. As toxinas botulínicas A e B podem ser injetadas em músculos selecionados para melhorar a amplitude de movimentos, melhorando a função e a higiene, como também reduzindo a dor e a deformidade. Mais recentemente, as toxinas botulínicas têm sido usadas para tratar salivação excessiva, hiperidrose e dor crônica. Essas toxinas bloqueiam a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Os efeitos são temporários, durando 3-6 meses, e as repetidas injeções são frequentemente necessárias. As injeções de fenol constituem outra opção para o tratamento da espasticidade local e são tecnicamente mais difíceis. O fenol desnatura as proteínas das fibras mielinizadas e amielínicas e produz neurólise ou miólise, dependendo do local da injeção. Os efeitos podem durar mais tempo que aqueles das toxinas botulínicas. As injeções têm um risco de disestesia sensorial se nervos mistos forem atingidos.

As opções cirúrgicas incluem procedimentos ortopédicos direcionados para melhorar a função e a deambulação e para aliviar as deformidades produzidas com o passar do tempo pela espasticidade. As contraturas são comuns no tendão de Aquiles, nos isquiotibiais e nos adutores. As contraturas da extremidade superior ocorrem no cotovelo, no punho e nos flexores dos dedos. A escoliose é bastante comum, e o uso de coletes ou a cirurgia podem ser necessários. A análise da marcha pode ser útil ao avaliar a criança com espasticidade funcional como um guia para o uso de órteses, terapia e cirurgia. As técnicas neurocirúrgicas como a rizotomia dorsal seletiva são usadas em um grupo de crianças muito selecionado para alterar permanentemente os padrões de espasticidade e para melhorar a deambulação.

Fowler CJ, O'Malley KJ: Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(Suppl 4):iv27 [PMID: 14645464].

Lorenzo AJ et al.:Minimally invasive approach for treatment of urinary and fecal incontinence in selected patients with spina bifida. Urology 2007;70:568 [PMID: 17905118].

Merenda LA, Hickey K: Key elements of bladder and bowel management for children with spinal cord injuries. SCI Nurs 2005;22:8 [PMID: 15794429].

Patki P et al.: Long-term urological outcomes in paediatric spinal cord injury. Spinal Cord 2006;44:729 [PMID: 16446753].

Ronan S, Gold JT: Nonoperative management of spasticity in children. Childs Nerv Syst 2007;23:943 [PMID: 17646995].

Samson G, Cardenas DD: Neurogenic bladder in spinal cord injury. Phys Med Rehabil Clin North Am 2007;18:255 [PMID: 17543772].

Steinbok P: Selection of treatment modalities in children with spastic cerebral palsy. Neurosurg Focus 2006;15:21:2 [PMID: 16918225].

Doenças reumáticas

27

Jennifer B. Soep, MD

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Artrite envolvendo dor, edema, calor, sensibilidade dolorosa, rigidez matinal e amplitude de movimentos diminuída de uma ou mais articulações, durando pelo menos 6-12 semanas.
- Pode ter manifestações sistêmicas associadas, incluindo febre, erupção cutânea, uveíte, serosite, anemia e fadiga.

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é caracterizada pela artrite crônica em uma ou mais articulações por pelo menos 6-12 semanas. Existem quatro subtipos principais de AIJ: oligoarticular, poliarticular, sistêmica e associada à entesite. A causa exata da AIJ não é conhecida, mas existe evidência significativa de que seja um processo autoimune, com fatores de suscetibilidade genéticos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O tipo mais comum de AIJ é a forma oligoarticular, que inclui 50% dos pacientes, caracterizada pela artrite de quatro articulações ou menos. Este tipo de AIJ frequentemente afeta as articulações médias a grandes. As crianças podem desenvolver uma discrepância no comprimento dos membros inferiores, em que o membro afetado cresce mais devido a mais fluxo sanguíneo e fatores de crescimento, porque a artrite é, com frequência, assimétrica. A sinovite é habitualmente leve e pode ser indolor. As características sistêmicas são incomuns, com exceção da inflamação no olho. Até 30% das crianças com esse tipo de AIJ desenvolvem uveíte insidiosa e assintomática, que pode causar cegueira se não for tratada. A atividade da doença ocular não se correlaciona com a da artrite. Por isso, a triagem oftalmológica de rotina pelo exame com lâmpada de fenda deve ser feito em intervalos de três meses se o teste do anticorpo antinuclear (AAN) for positivo, e em intervalos de seis meses se o teste de AAN for negativo, por pelo menos quatro anos depois do início da artrite, já que é o período de maior risco.

A doença poliarticular é definida como a artrite que envolve cinco ou mais articulações. Esse tipo de AIJ afeta 35% dos pacientes. Tanto as articulações grandes como as pequenas são envolvidas, tipicamente em um padrão simétrico. As características sistêmicas não são proeminentes, embora febre baixa, fadiga, nódulos reumatoides e anemia possam estar presentes. Este grupo é adicionalmente dividido em doença com fator reumatoide positivo e com fator reumatoide negativo. A primeira se assemelha à artrite reumatoide do adulto, com uma artrite mais crônica e destrutiva.

A forma sistêmica, também conhecida como a doença de Still, é a forma menos comum, incluindo 10-15% dos pacientes com AIJ. A artrite pode envolver qualquer número de articulações e afetar tanto as articulações grandes quanto as pequenas, mas pode estar ausente no início da doença. Uma das características clássicas é a febre alta, com frequência de até 39-40°C, tipicamente ocorrendo uma a duas vezes/dia. Entre picos febris, a temperatura habitualmente retorna ao normal ou subnormal. Noventa por cento dos pacientes apresentam uma erupção cutânea macular evanescente rosa-salmão característica, que é mais proeminente nas áreas de pressão e quando a febre está presente. Outras características sistêmicas que podem estar presentes, mas não são específicas da AIJ, incluem hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, leucocitose e serosite.

A artrite associada à entesite é mais comum no sexo masculino, acima dos 10 anos de idade, e está tipicamente associada à artrite de grandes articulações da extremidade inferior. A marca registrada dessa forma de artrite é a inflamação das inserções tendíneas (entesopatia), como o tubérculo tibial ou do calcanhar. A dor lombar e a sacroileíte também são comumente vistas nessa forma de artrite.

B. Achados laboratoriais

Não existe um teste diagnóstico específico para AIJ. Uma velocidade de sedimentação globular (VSG) normal não exclui o diagnóstico de AIJ. Entretanto, os pacientes com AIJ sistêmica têm

Quadro 27-1 Análise do líquido articular

Distúrbio	Células/μL	Glicose[a]
Trauma	Mais eritrócitos que leucócitos; habitualmente < 2.000 leucócitos	Normal
Artrite reativa	3.000-10.000 leucócitos, principalmente mononucleares	Normal
Artrite idiopática juvenil e outras artrites inflamatórias	5.000-60.000 leucócitos, principalmente neutrófilos	Habitualmente normal ou ligeiramente baixa
Artrite séptica	> 60.000 leucócitos, > 90% neutrófilos	Baixa a normal

[a] Valor normal ≥ 75% do valor da glicose sérica.

marcadores inflamatórios significativamente elevados, incluindo VSG, proteína C reativa (PCR), leucograma e plaquetas. O fator reumatoide é positivo em aproximadamente 10-15% dos pacientes e, em geral, quando ocorre o aparecimento da doença poliarticular, depois dos 8 anos de idade. Um exame mais recente, do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (CCP), pode ser detectável antes do fator reumatoide e tem uma especificidade muito alta para a artrite reumatoide. Os AANs estão associados a um risco aumentado de iridociclite nos pacientes com doença oligoarticular. Um teste positivo de AAN também é bastante comum nos pacientes com a forma da doença com fator reumatoide positivo de início tardio. O porte do antígeno HLA-B27 está associado a um risco aumentado de desenvolver artrite associada à entesite.

O Quadro 27-1 lista as características gerais do líquido articular em várias condições. A indicação principal para a aspiração e análise do líquido articular sinovial é de afastar uma infecção. A coloração de Gram ou a cultura positiva é o único teste definitivo para infecção. Uma contagem de leucócitos acima de 2.000/μL sugere inflamação; pode ser devido à infecção, a doenças reumatológicas, à leucemia ou à artrite reativa. Uma concentração de glicose muito baixa (< 40 mg/dL) ou uma contagem de leucócitos polimorfonucleares muito alta (> 60.000/μ) é altamente sugestiva de artrite bacteriana.

C. Diagnóstico por imagem

Nos estágios iniciais da doença, podem ser vistos somente o edema de tecidos moles e a osteoporose periarticulares. A ressonância magnética nuclear (RMN) das articulações envolvidas pode mostrar um dano articular precoce e, se feita com gadolínio, pode confirmar a presença de sinovite. Mais tarde, no curso da doença, particularmente nos pacientes na doença com fator reumatoide positivo, as radiografias simples podem demonstrar o adelgamento do espaço articular devido ao afilamento da cartilagem e às alterações erosivas no osso, em razão da inflamação crônica.

Diagnóstico diferencial

O Quadro 27-2 lista as causas pediátricas mais comuns de dor nos membros. A AIJ é um diagnóstico de exclusão; por isso, é importante afastar outras causas dos sinais e sintomas clínicos antes de estabelecer esse diagnóstico. O diagnóstico diferencial é frequentemente bastante amplo, incluindo condições ortopédicas, doenças infecciosas e neoplasias. Algumas características fundamentais podem ajudar a distinguir essas entidades diferentes, incluindo o momento da dor e sinais e sintomas associados. Nas condições inflamatórias, os pacientes frequentemente têm sintomas aumentados pela manhã, com rigidez associada. Em contraste, os pacientes com uma anormalidade ortopédica tipicamente têm sintomas aumentados mais tarde, durante o dia, e com a atividade. As dores do crescimento, uma causa comum de dor dos membros inferiores na infância, são caracterizadas por dores mal-localizadas à noite, que frequentemente despertam a criança do sono; nenhum sinal objetivo de inflamação; e nenhum sintoma diurno. Os pacientes com dores do crescimento frequentemente pedem para ser massageados, o que não é típico daqueles com artrite.

Quadro 27-2 Diagnóstico diferencial de dor nos membros em crianças

- **Ortopédicas**
  - Fratura de estresse
  - Condromalacia patelar
  - Doença de Osgood-Schlatter
  - Deslizamento da epífise capital femoral
  - Doença de Legg-Calvé-Perthes
  - Síndrome de hipermobilidade
- **Artrite reativa**
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
  - Sinovite tóxica do quadril
  - Sinovite transitória pós-infecção viral
  - Febre reumática
  - Artrite pós-estreptocócica
- **Infecções**
  - Bacterianas
    - Artrite de Lyme
    - Osteomielite
    - Artrite séptica
    - Discite
  - Virais
    - Parvovírus
    - Vírus Epstein-Barr
    - Artrite da hepatite B
- **Reumatológicas**
  - Artrite idiopática juvenil
  - Lúpus eritematoso sistêmico
  - Dermatomiosite
- **Neoplásicas**
  - Leucemia
  - Linfoma
  - Neuroblastoma
  - Osteoma osteoide
  - Tumores ósseos (benignos ou malignos)
- **Síndromes dolorosas**
  - Dores do crescimento
  - Fibromialgia
  - Síndrome da dor regional complexa

É particularmente importante estabelecer o diagnóstico no caso de artrite monoarticular. A artrite bacteriana é habitualmente

aguda e monoarticular, com exceção da artrite associada à gonorreia, que pode ser associada a um padrão migratório. Febre, leucocitose e VSG aumentada com um processo agudo em uma única articulação requerem exame e cultura do líquido sinovial para identificar o patógeno. A dor no quadril ou na extremidade inferior é um sintoma frequente de câncer na infância, especialmente leucemia, neuroblastoma e rabdomiossarcoma. A infiltração do osso por um tumor e um derrame articular podem ser vistos. As radiografias do local afetado e o exame do esfregaço sanguíneo para células incomuns e trombocitopenia são necessários. Um valor elevado de lactato desidrogenase também deve levantar a suspeita de um processo neoplásico subjacente. Em casos duvidosos, o exame de medula óssea está indicado.

Nos casos de artrite reativa, uma enfermidade precedente é identificada em aproximadamente metade dos casos. Os pacientes, com frequência, têm início agudo da artrite, podendo ocorrer um padrão migratório. A duração dos sintomas é uma distinção muito importante entre as artrites reativas e a AIJ. Os sintomas associados à artrite reativa tipicamente se resolvem dentro de 4-6 semanas. Ao contrário, para preencher os critérios de artrite crônica, os sintomas devem estar presentes por pelo menos 6-12 semanas.

A artrite da febre reumática é migratória, transitória e rara em crianças abaixo dos 5 anos de idade. Nos casos suspeitados, a evidência de cardite reumática deve ser buscada com base no exame e nos achados eletrocardiográficos. A evidência de infecção estreptocócica recente é essencial para o diagnóstico. O padrão febril na febre reumática é baixo e persistente, comparado com os picos de febre que caracterizam a forma sistêmica da AIJ. A artrite de Lyme se assemelha à AIJ oligoarticular, mas a primeira ocorre como episódios delimitados e recorrentes de artrite, durando 2-6 semanas. Para pacientes com suspeita de doença de Lyme, deve ser feito o teste para anticorpos contra *Borrelia burgdorferi*, com confirmação pelo teste de *Western blot*.

Tratamento

Os objetivos da terapia incluem restaurar a função, aliviar a dor, manter o movimento articular e prevenir danos à cartilagem e ao osso.

A. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

A terapia de primeira linha inclui os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Uma grande variedade de agentes está disponível, mas somente alguns estão aprovados para o uso em crianças, incluindo naproxeno (10 mg/kg por dose duas vezes ao dia), ibuprofeno (10 mg/kg por dose três ou quatro vezes ao dia) e meloxicam (0,125 mg/kg uma vez ao dia). Os AINEs são geralmente bem tolerados em crianças, desde que sejam tomados com alimentos. O tempo médio para a melhora sintomática é de um mês, mas em alguns pacientes uma resposta não é vista até 8-12 semanas.

B. Agentes modificadores da doença e agentes biológicos

Para os pacientes com AIJ que não respondem aos AINEs, o metotrexato semanal é o medicamento de escolha para segunda linha. A resposta sintomática habitualmente começa em 3-4 semanas. As baixas doses usadas (5-10 mg/m^2/semana ou 1 mg/kg/semana como dose única) são geralmente bem toleradas. Os efeitos colaterais potenciais incluem náuseas, vômitos, afilamento dos cabelos, estomatite, supressão da medula óssea e hepatotoxicidade. Um hemograma completo e os testes de função hepática devem ser obtidos a cada 2-3 meses. Há vários outros agentes modificadores da doença disponíveis para o uso em pacientes com doença persistentemente ativa ou naqueles que não toleram o metotrexato. A leflunomida é um medicamento antipirimidina que demonstrou ser tão efetiva quanto o metotrexato. Os efeitos colaterais podem incluir diarreia e alopecia. Os medicamentos que inibem o fator de necrose tumoral — uma citocina que sabidamente desempenha um papel importante na patogenia da AIJ — incluem etanercepte, infliximabe e adalimumabe. Esses fármacos são geralmente bastante efetivos para controlar a doença e prevenir o dano na cartilagem e no osso, e têm sido associados à resolução de alterações radiológicas. Entretanto, seus efeitos potenciais em longo prazo ainda são desconhecidos, seu custo é alto e requerem a administração parenteral. Os agentes biológicos mais novos, incluindo anakinra, rituximabe e abatacepte, têm demonstrado alguma eficácia em estudos preliminares em pacientes que não responderam a outros tratamentos.

C. Corticosteroides

Os esteroides são reservados às crianças com envolvimento grave, primariamente os pacientes com doença sistêmica. As injeções articulares locais com esteroides podem ser úteis nos pacientes que tenham artrite em uma ou em algumas articulações. O hexacetonido de triancinolona é um esteroide de longa duração que pode ser usado para injeções e é frequentemente associado a pelo menos vários meses de controle da doença.

D. Uveíte

A iridociclite deve ser monitorada atentamente por um oftalmologista. Tipicamente, o tratamento é iniciado com colírio de corticosteroide e agentes dilatantes para prevenir a fibrose entre a íris e o cristalino. Em pacientes que não respondem aos tratamentos tópicos, o metotrexato, a ciclosporina e o infliximabe podem ser usados.

E. Reabilitação

As terapias física e ocupacional são importantes para focar na amplitude de movimentos, alongamento e exercícios de força. Esses exercícios, bem como as outras modalidades, como calor, hidroterapia e ultrassom, podem ajudar no controle da dor, manter e restaurar a função e prevenir a deformidade e a incapacidade. As crianças jovens com doença oligoarticular, que afeta assimetricamente as articulações das extremidade inferiores, podem desenvolver uma discrepância de comprimento dos membros inferiores que pode requerer tratamento com uma palmilha de elevação no lado não afetado.

Prognóstico

O curso e o prognóstico para a AIJ são variáveis, dependendo do subtipo da doença. Em geral, o prognóstico é bom; 75-80% dos

pacientes têm remissão sem incapacidade grave. Em crianças com doença oligoarticular extensa e poliarticular, mais articulações ficam envolvidas; esses pacientes podem ter uma doença mais persistente e grave. Os pacientes que tenham positividade do fator reumatoide estão em risco mais alto para artrite crônica e erosiva, que pode continuar na vida adulta. As características sistêmicas associadas à artrite sistêmica tendem a desaparecer dentro de meses a anos. O prognóstico na doença sistêmica é pior nos pacientes com doença sistêmica persistente depois de seis meses, trombocitose e artrite mais extensa.

Gensler L, Davis JC: Recognition and treatment of juvenile-onset spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:507 [PMID 16896291].
Goldmuntz EA, White PH: Juvenile idiopathic arthritis: A review for the pediatrician. Pediatr Rev 2006;27:e24 [PMID: 16581950].
Hayward K, Wallace CA: Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: Treatment of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:216 [PMID: 19291269].
Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007;369:767 [PMID: 17336654].
Tse SML, Laxer RM: Approach to acute limb pain in childhood. Pediatr Rev 2006;27:170 [PMID: 16651274].

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Doença multissistêmica inflamatória das articulações, revestimentos serosos, pele, rins, sangue e sistema nervoso central.
- Os autoanticorpos como AAN, anti-DNA de cadeia dupla e anticorpos anti-Smith estão presentes e relacionados à patogenia da doença.

Patogenia

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é o protótipo das doenças dos complexos imunes; sua patogenia é relacionada à formação de complexos antígeno-anticorpo que existem na circulação e se depositam nos tecidos envolvidos. O espectro dos sintomas é devido aos autoanticorpos específicos dos tecidos, como também o dano aos tecidos provocado por linfócitos, neutrófilos e complemento, evocados pela deposição dos complexos imunes. Os linfócitos T autorreativos que tenham escapado à deleção clonal e a produção de autoanticorpos por linfócitos B desregulados podem iniciar a doença.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O início do LES pediátrico é mais comum em meninas, entre as idades de 9 e 15 anos. Os sinais e sintomas dependem dos órgãos afetados pela deposição de complexos imunes. O American College of Rheumatology estabeleceu critérios para ajudar no diagnóstico de LES. Quatro dos 11 critérios seguintes são necessários para estabelecer o diagnóstico:

1. Erupção cutânea malar — erupção cutânea fotossensível, em forma de asa de borboleta, nas bochechas e na ponte nasal
2. Erupção discoide — erupção anular e escamosa no escalpo, na face e nas extremidades, que pode levar à fibrose
3. Fotossensibilidade — erupção aumentada ou outros sintomas da doença em resposta à exposição à luz solar
4. Úlceras nas membranas mucosas — úlceras indolores no palato duro ou no septo nasal (ou em ambos)
5. Artrite — artrite não erosiva das grandes e pequenas articulações, tipicamente em uma distribuição simétrica
6. Serosite — pericardite ou pleurite (ou ambas), frequentemente associada à dor torácica e dificuldade respiratória
7. Anormalidades renais — proteinúria (> 0,5 g/dia) ou cilindros celulares (ou ambos)
8. Anormalidades neurológicas — convulsões ou psicose (ou ambas)
9. Anormalidades hematológicas — leucopenia (< 4.000/mm^3), anemia com teste de Coombs positivo e/ou trombocitopenia (< 100.000/mm^3)
10. AAN positivo — visto em quase 100% dos pacientes com LES
11. Autoanticorpos — anticorpo anti-DNA de cadeia dupla, anticorpo anti-Smith, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico ou teste sanguíneo falso-positivo para sífilis

Os outros sinais e sintomas comuns incluem febre, fadiga, perda de peso, anorexia, fenômeno de Raynaud, miosite, vasculite, coreia, neuropatias, depressão e alterações cognitivas.

B. Achados laboratoriais

As anormalidades no hemograma são comuns, incluindo leucopenia, anemia e trombocitopenia. Aproximadamente 15% dos pacientes têm positividade no teste de Coombs, mas muitos pacientes desenvolvem anemia devido a outras causas, incluindo doença crônica e perda sanguínea. Os pacientes com envolvimento renal significativo podem ter distúrbios de eletrólitos, alteração dos testes de função renal e hipoalbuminemia. A VSG está frequentemente elevada durante a doença ativa. Em contraste, muitos pacientes com LES ativo têm uma PCR normal. Quando a PCR estiver elevada, é importante investigar possíveis causas infecciosas, particularmente as infecções bacterianas. É fundamental monitorar o EQU em pacientes com LES na busca de proteinúria e hematúria, já que a doença renal pode ser clinicamente silenciosa. Nas doenças com complexos imunes, o complemento é consumido; por isso, os níveis de C3 e C4 estão deprimidos com a doença ativa.

O teste de AAN é positivo em quase 100% dos pacientes, habitualmente com títulos de 1:320 ou acima. Em pacientes com suspeita de LES, é importante obter um perfil completo do AAN— incluindo anticorpos dirigidos contra DNA de cadeia dupla, de Smith, proteína ribonucleica, anticorpos específicos A e B de Sjögren — para melhor caracterizar os marcadores sorológicos da doença. É importante rastrear todos os pacientes com LES para anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico,

porque aproximadamente 50-60% dos pacientes com LES pediátrico têm anticorpos antifosfolipídicos e estão em risco aumentado de trombose.

Diagnóstico diferencial

Como o LES apresenta um espectro de doença muito amplo, o diagnóstico diferencial também é bastante amplo, incluindo AIJ sistêmica, doença mista do tecido conectivo (DMTC), febre reumática, vasculite, neoplasias e infecções bacterianas e virais. Um teste de AAN negativo essencialmente exclui o diagnóstico de LES. Os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla e de Smith são muito específicos para o LES. Os critérios diagnósticos já citados, que são muito úteis em estabelecer o diagnóstico de LES, têm uma especificidade e sensibilidade de 96%.

A DMTC — uma síndrome de sobreposição com características de várias doenças do colágeno vascular — divide muitas características com o LES. O complexo de sintomas é variado e frequentemente inclui artrite, febre, perda de elasticidade da pele, fenômeno de Raynaud, fraqueza muscular e erupção cutânea. O teste de AAN é tipicamente positivo em títulos muito altos. O perfil de AAN é negativo, com exceção dos anticorpos dirigidos contra a proteína ribonucleica.

Tratamento

O tratamento do LES deve ser individualizado e dirigido ao sistema orgânico envolvido, de forma que a toxicidade possa ser minimizada. A prednisona é o suporte principal de tratamento e tem reduzido significativamente a mortalidade no LES. Pacientes com doença grave e potencialmente fatal ou com potencial para causar lesão de órgãos-alvo são tipicamente tratados com um pulso intravenoso de metilprednisolona de 30 mg/kg por dose (máximo de 1.000 mg), diariamente por três dias, e, em seguidas passados para 2 mg/kg/dia de prednisona. A dosagem deve ser ajustada usando os parâmetros clínicos e de laboratório de atividade da doença, devendo-se usar a quantidade mínima de corticosteroide necessária para controlar a doença. As manifestações cutâneas, a artrite e a fadiga podem ser tratadas com antimaláricos como a hidroxicloroquina, 5-7 mg/kg/dia oralmente. A dor pleurítica ou a artrite podem ser frequentemente administradas com os AINEs.

Se o controle da doença for inadequado com a prednisona ou se a dosagem necessária produzir efeitos colaterais intoleráveis, deve ser adicionado um agente poupador de esteroides, como micofenolato mofetil, azatioprina, ou ciclofosfamida. Mais recentemente, o rituximabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o CD20, tem sido usado para a doença ativa persistente, particularmente nos pacientes com manifestações hematológicas. Os pacientes com evidência de anticorpos antifosfolipídicos devem ser tratados com um comprimido de ácido acetilsalicílico infantil todo dia para ajudar a prevenir a trombose. Os eventos trombóticos devido a esses anticorpos coagulantes requerem anticoagulação a longo prazo.

As toxicidades dos regimes devem ser cuidadosamente consideradas. Falha no crescimento, osteoporose, síndrome de Cushing, supressão suprarrenal e necrose asséptica são efeitos colaterais graves do uso crônico da prednisona. Quando doses altas de corticosteroides forem usadas (> 2 mg/kg/dia), existirá um risco alto de infecção. A ciclofosfamida pode causar displasia epitelial da bexiga, cistite hemorrágica e esterilidade. A azatioprina foi associada a lesão hepática e supressão da medula óssea. O tratamento imunossupressor deve ser suspenso se o leucograma total cair abaixo de 3.000/μL, ou a contagem neutrofílica ficar abaixo de 1.000/μL. O dano retiniano pela hidroxicloroquina não foi observado com as dosagens recomendadas.

Prognóstico

O prognóstico no LES se relaciona à presença de envolvimento renal ou complicações infecciosas do tratamento. Todavia, a taxa de sobrevida melhorou de 51% aos 5 anos, em 1954, para 90% hoje. A doença tem um ciclo natural de exacerbações e melhoras do quadro clínico; pode apresentar exacerbação em qualquer momento, e a remissão espontânea raramente ocorre.

Gottlieb BS, Ilowite NT: Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Rev 2006;27:323 [PMID: 16950937].

Ravelli A et al.: Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumat 2005;17:568 [PMID: 16093835].

Tucker LB:Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Lupus 2007;16:546 [PMID: 17711886].

DERMATOMIOSITE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Erupções cutâneas patognomônicas.
- Fraqueza dos músculos proximais e, ocasionalmente, dos grupos faríngeos e laríngeos.
- Patogenia relacionada à vasculite.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O sintoma predominante é a fraqueza muscular proximal, afetando particularmente os músculos pélvicos e a cintura escapular. Sensibilidade dolorosa, rigidez e edema podem ser encontrados. O envolvimento faríngeo, manifestado como a mudança da voz e dificuldade na deglutição, está associado a um risco aumentado de aspiração. A vasculite intestinal pode ser associada à ulceração e perfuração das áreas envolvidas. As contraturas de flexão e a atrofia muscular podem produzir deformidades residuais significativas. A calcinose pode se seguir à inflamação no músculo e na pele.

Várias erupções cutâneas características são vistas na dermatomiosite. Os pacientes frequentemente apresentam uma erupção heliotrópica com um tom purpúreo avermelhado nas pálpebras superiores, junto com uma erupção malar que pode estar acompanhada de edema das pálpebras e da face. As pápulas de Gottron são placas brilhantes, eritematosas e escamosas nas superfícies extensoras das articulações dos dedos, nos cotovelos

e nos joelhos. As anormalidades da prega ungueal, incluindo dilatação, trombose e saliência dos vasos capilares periungueais, podem identificar os pacientes com um pior prognóstico.

B. Achados laboratoriais/exames de imagem/testes diagnósticos especiais

A determinação dos níveis das enzimas musculares, incluindo aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, lactato desidrogenase, creatinofosfocinase e aldolase, é útil para confirmar o diagnóstico, avaliando a atividade da doença e monitorando a resposta ao tratamento. Mesmo em face de uma inflamação muscular extensa, a VSG e a PCR estão frequentemente normais. A RMN do músculo quadríceps pode ser usada nos casos equívocos para confirmar a presença de miosite inflamatória. A eletromiografia é útil para distinguir causas miopáticas das neuropáticas de fraqueza muscular. A biópsia muscular está indicada nos casos de miosite sem a erupção cutânea patognomônica.

Tratamento

O tratamento é direcionado à supressão da resposta inflamatória e à prevenção da perda da função muscular e da amplitude de movimento articular. Agudamente, é muito importante avaliar a adequação do esforço ventilatório e da deglutição e afastar uma vasculite intestinal. Os corticosteroides são a terapia inicial de escolha. O tratamento é habitualmente iniciado com prednisona, 2 mg/kg/dia, e mantido até que os sinais e sintomas da doença ativa sejam controlados; a dosagem é então gradualmente diminuída. Nos casos graves, está indicada pulsoterapia intravenosa de metilprednisolona por três dias. A terapia é guiada pelos achados no exame físico e pelos valores das enzimas musculares. A terapia com esteroides é geralmente mantida na dose mais baixa possível por pelo menos dois anos para minimizar o risco de exacerbações e calcinose. Se os pacientes continuarem a ter doença ativa, devem ser iniciados os agentes adicionais poupadores de esteroides, como o metotrexato, a ciclosporina e, em casos graves, a ciclofosfamida.

A hidroxicloroquina e a imunoglobulina intravenosa são particularmente úteis em tratar as manifestações cutâneas. Como as erupções são fotossensíveis, a proteção solar é muito importante. A terapia física e ocupacional deve ser iniciada precocemente no curso da doença. Inicialmente, os exercícios passivos de amplitude de movimento são feitos para prevenir a perda de movimentos. Mais tarde, uma vez que as enzimas musculares tenham se normalizado, um programa progressivo de alongamentos e exercícios de força é introduzido para restaurar a força e a função normais.

Prognóstico

A maioria dos pacientes tem um curso monocíclico; 10-20% dos pacientes têm sintomas mais crônicos ou recorrentes. Os fatores que influenciam o desfecho incluem a rapidez do início dos sintomas, a extensão da fraqueza, a presença de vasculite cutânea ou gastrintestinal, o momento do diagnóstico e do início da terapia e a resposta ao tratamento. A dermatomiosite em crianças não está associada a um risco aumentado de câncer, como em adultos.

Feldman BM et al.: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. Lancet 2008;371:2201 [PMID: 18586175].

McCann LJ et al.; Juvenile Dermatomyositis Research Group: The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)—clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1255 [PMID: 16567354].

Stringer E, Feldman BM: Advances in the treatment of juvenile dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 2006;18:503 [PMID: 16896290].

FENÔMENO DE RAYNAUD

O fenômeno de Raynaud é um distúrbio vasospástico intermitente das extremidades. Até 10% da população adulta tem esse distúrbio, e o início na infância não é incomum. A clássica apresentação trifásica inclui palidez induzida pelo frio, seguida de cianose e depois de hiperemia, mas as formas incompletas são frequentes. Nos adultos acima de 35 anos que tenham positividade do AAN, o fenômeno de Raynaud pode ser um prenúncio de doença reumática. Esta progressão é raramente vista na infância. A avaliação deve incluir uma história detalhada com revisão dos sistemas relevantes à doença reumática e pesquisa de anormalidades nos capilares das pregas ungueais. Na ausência de achados positivos, o fenômeno de Raynaud é provavelmente idiopático.

O tratamento envolve a orientação de manter as extremidades e o corpo aquecidos, bem como sobre o papel do estresse, que pode ser um precipitante. Em pacientes muito sintomáticos, o tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina, pode ser efetivo.

Nigrovic PA et al.: Raynaud's phenomenon in children: A retrospective review of 123 patients. Pediatrics 2003;111:715 [PMID: 12671102].

Pavlov-Dolijanović S et al.: The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud phenomenon: A follow-up study of 250 patients. Pediatr Dermatol 2006;23:437 [PMID: 17014637].

Pope JE: The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: A practical approach. Drugs 2007;67:57 [PMID: 17352512].

SÍNDROMES DOLOROSAS NÃO INFLAMATÓRIAS

1. Síndrome da dor regional complexa

A síndrome da dor regional complexa, previamente conhecida como distrofia simpático-reflexa, é uma condição dolorosa que é frequentemente confundida com artrite. A prevalência e o reconhecimento da condição parecem estar aumentando. A dor intensa na extremidade, levando quase à perda completa de função, é a característica da condição. A evidência de disfunção autonômica é demonstrada por palidez ou cianose, diferenças de temperatura (com a extremidade afetada estando mais fria do que as áreas circundantes) e edema generalizado. Ao exame,

é evidente uma marcada hiperestesia cutânea, mesmo ao toque mais leve. Os resultados dos exames de laboratório são normais, sem qualquer evidência de inflamação sistêmica. Os achados radiográficos são normais, com exceção do desenvolvimento tardio de osteoporose. A cintigrafia óssea pode ser útil para demonstrar fluxo sanguíneo aumentado ou diminuído na extremidade dolorosa.

A causa desta condição permanece obscura. O tratamento inclui fisioterapia focada na restauração da função, manutenção de amplitude de movimentos e alívio de dor. Os AINEs podem ser úteis para o controle da dor e, nos pacientes com doença mais crônica, a gabapentina é frequentemente efetiva. A doença persistente pode responder a bloqueios de nervos locais. O aconselhamento é útil para identificar potenciais estressores psicossociais e ajudar com o manejo da dor. O prognóstico em longo prazo é bom se a recuperação for rápida; os episódios recorrentes implicam um prognóstico menos favorável.

Tan EC et al.: Complex regional pain syndrome type I in children. Acta Paediatr 2008;97:848 [PMID: 18410465].

Wilder RT:Management of pediatric patients with complex regional pain syndrome. Clin J Pain 2006;22:443 [PMID: 16772799].

2. Fibromialgia

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga, distúrbios do sono e cefaleias crônicas. As alterações meteorológicas, a fadiga e o estresse exacerbam os sintomas. Os pacientes têm achados normais ao exame, com exceção dos pontos-gatilho característicos na inserção dos músculos, especialmente ao longo do pescoço, da coluna vertebral e da pelve.

O tratamento concentra-se em fisioterapia, medicamentos analgésicos não narcóticos, melhorar o padrão de sono e aconselhamento. A amitriptilina ou a trazodona em dose baixa podem ajudar com o sono e produzir uma redução notável na dor. A fisioterapia deve enfatizar um abordagem gradual de reabilitação para alongamentos e exercícios, e promover um exercício aeróbio regular. Recentemente, a pregabalina se tornou o primeiro medicamento a ser aprovado pelo FDA para o tratamento de fibromialgia. O uso do fármaco está associado à diminuição da dor em adultos com fibromialgia, e estudos futuros estão planejados para testar a segurança e a eficácia de seu uso em crianças com a doença. O prognóstico para as crianças com fibromialgia não é claro, e estratégias em longo prazo podem ser necessárias para permitir que elas lidem com a condição.

Buskila D: Pediatric fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2009;35:253 [PMID: 19647140].

Crofford LJ et al.: Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:1264 [PMID: 15818684].

Degotardi PJ et al.: Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. J Pediatr Psychol 2006;31:714 [PMID: 16120766].

3. Síndrome de hipermobilidade

A frouxidão ligamentar, que previamente era considerada como ocorrendo somente na síndrome de Ehlers-Danlos ou na síndrome de Down, é agora reconhecida como uma causa comum de dor articular. Os pacientes com hipermobilidade se apresentam com dor articular episódica e, ocasionalmente, com edema que dura alguns dias depois de aumento na atividade física. Dependendo da atividade, quase qualquer articulação pode ser afetada. Cinco critérios foram estabelecidos: (1) oposição passiva do polegar à superfície flexora do antebraço, (2) hiperextensão passiva dos dedos de forma que eles fiquem paralelos à superfície extensora do antebraço, (3) hiperextensão do cotovelo, (4) hiperextensão do joelho e (5) palmas no assoalho com os joelhos estendidos. Os resultados dos exames de laboratório são normais. A dor associada à síndrome é produzida pelo alinhamento articular inadequado, causado pela frouxidão durante o exercício. O tratamento consiste em um programa gradual de condicionamento, projetado para fornecer apoio muscular para as articulações e compensar a frouxidão ligamentar, e para treinar os pacientes em como proteger as suas articulações da hiperextensão.

Adib N et al.: Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? Rheumatology (Oxford) 2005; 44:744 [PMID: 15728418].

Tofts LJ et al.: The differential diagnosis of children with joint hypermobility: A review of the literature. Pediatr Rheumatol On-line J 2009;7:1 [PMID: 19123951].

28 Distúrbios hematológicos

Daniel R. Ambruso, MD
Taru Hays, MD
Neil A. Goldenberg, MD, PhD

VALORES HEMATOLÓGICOS DE REFERÊNCIA

As faixas de variação normais para os valores do sangue periférico variam significativamente com a idade. Os neonatos hígidos apresentam uma policitemia relativa, com um hematócrito de 45-65%. A contagem de reticulócitos no nascimento se encontra relativamente elevada, entre 2-8%. Durante os primeiros dias de vida, a produção de eritrócitos diminui, e os valores da hemoglobina e do hematócrito caem até o seu nadir, em cerca de seis a oito semanas. Durante este período, conhecido como anemia fisiológica da infância, bebês normais passam a apresentar valores de hemoglobina tão baixos quanto 10 g/dL e hematócritos de 30%. Em seguida, os valores normais da hemoglobina e do hematócrito se elevam gradualmente até que os níveis adultos sejam alcançados após a puberdade. Os bebês prematuros podem alcançar o nadir da hemoglobina, de 7-8 g/dL, em 8-10 semanas.

Os recém-nascidos possuem hemácias maiores do que crianças e adultos, com um volume corpuscular médio (VCM) superior a 94 fL no momento do nascimento. Em seguida, o VCM cai para um valor mínimo de 70-84 fL, em torno dos 6 meses de idade. Após este período, o VCM normal se eleva gradualmente até alcançar os níveis adultos após a puberdade.

O número normal de leucócitos é maior nos períodos após o nascimento e no início da infância do que mais tarde no curso da vida. Os neutrófilos predominam na contagem diferencial de leucócitos no momento do nascimento e nas crianças maiores. Os linfócitos predominam (até 80%) entre as idades de um mês a seis anos. Os valores normais para a contagem de plaquetas são de 150.000-400.000/μL e variam pouco com a idade.

INSUFICIÊNCIA DA MEDULA ÓSSEA

A insuficiência da medula óssea em produzir níveis adequados de eritrócitos circulantes pode ser congênita ou adquirida e causar pancitopenia (anemia aplástica) ou envolver apenas uma linhagem celular (citopenia isolada). As anemias constitucional e aplástica adquirida serão discutidas nesta seção, e as citopenias isoladas mais comuns, nas seções seguintes. A insuficiência de medula óssea causada por neoplasia ou outras doenças infiltrativas será discutida no Capítulo 29. É importante lembrar que muitos fármacos e toxinas podem afetar a medula e levar a citopenias isoladas ou múltiplas.

Há suspeita de insuficiência de medula óssea em crianças com pancitopenia e em crianças com citopenias isoladas que não apresentam evidências de destruição de hemácias, leucócitos ou plaquetas no sangue periférico. A macrocitose frequentemente acompanha a insuficiência da medula óssea. Muitos dos distúrbios constitucionais da medula óssea estão associados a diversas anomalias congênitas.

ANEMIA APLÁSTICA CONSTITUCIONAL (ANEMIA DE FANCONI)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pancitopenia progressiva.
- Macrocitose.
- Anomalias congênitas múltiplas.
- Aumento de quebras cromossômicas nos linfócitos do sangue periférico.

Considerações gerais

A anemia de Fanconi é uma síndrome caracterizada por defeitos no reparo de DNA, causado por uma variedade de mutações genéticas. A herança é autossômica recessiva, sendo que a doença ocorre em todos os grupos étnicos. As manifestações hematológicas geralmente se iniciam com trombocitopenia ou neutropenia e, em seguida, atingem o estágio de pancitopenia, ao curso de meses ou anos. Normalmente, o diagnóstico é estabelecido entre os 2 e 10 anos de idade.

Achados clínicos

Sinais e sintomas

Os sintomas são determinados principalmente pelo grau de anormalidade hematológica. A trombocitopenia pode causar púrpura,

petéquias e hemorragia; a neutropenia pode levar a infecções severas ou recorrentes e a anemia poderá levar à fraqueza, à fadiga e à palidez. As anomalias congênitas estão presentes em pelos menos 50% dos pacientes. As mais comuns incluem pigmentação anormal da pele (hiperpigmentação generalizada, manchas "café com leite" ou hipopigmentadas), estatura pequena com características delicadas e malformações esqueléticas (hipoplasia, anomalias ou ausência do polegar ou do rádio). As anomalias mais sutis são a hipoplasia da eminência tenar ou a observação de um pulso radial fraco ou ausente. As anomalias renais associadas incluem a aplasia, o rim em ferradura e a duplicação do sistema coletor. Outras anomalias são microcefalia, microftalmia, estrabismos, anomalias da orelha e hipogenitalismo.

B. Achados laboratoriais

A trombocitopenia ou a leucopenia costumam aparecer primeiramente, seguidas ao longo dos meses e anos, pela anemia e pela progressão da anemia aplástica grave. A macrocitose está virtualmente sempre presente, costuma estar associada à anisocitose e a uma elevação nos níveis de hemoglobina fetal e representa uma pista diagnóstica importante. A medula óssea apresenta hipoplasia ou aplasia. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de um número aumentado de quebras e rearranjos cromossômicos nos linfócitos do sangue periférico. O uso de diepoxibutano para estimular essas quebras e rearranjos fornece um ensaio sensível que é praticamente sempre positivo em crianças com anemia de Fanconi, mesmo antes do aparecimento de anormalidades hematológicas.

Os genes ou marcadores moleculares específicos (Fanc-A, B, C e outros) encontrados nas diferentes populações étnicas são identificados nos laboratórios de pesquisa e não se encontram disponíveis como testes clínicos rotineiros.

Diagnóstico diferencial

Considerando que os pacientes com anemia de Fanconi se apresentam frequentemente com trombocitopenia, o distúrbio deverá ser diferenciado da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e de outras causas mais comuns de diminuição de plaquetas. Ao contrário dos pacientes com PTI, aqueles com anemia de Fanconi costumam exibir uma queda gradual na contagem de plaquetas. Contagens inferiores a 20.000/μL são, em geral, acompanhadas por neutropenia ou anemia, associadas a características fenotípicas. A anemia de Fanconi também pode se manifestar inicialmente por pancitopenia e deverá ser diferenciada da anemia aplástica adquirida e de outros distúrbios, como a leucemia aguda. O exame da medula óssea e a análise dos cromossomos dos linfócitos do sangue periférico (quebras cromossômicas), em geral, diferenciarão tais distúrbios.

Complicações

As mais importantes complicações da anemia de Fanconi são aquelas relacionadas à trombocitopenia e à neutropenia. As disfunções endócrinas podem incluir deficiência no hormônio do crescimento, hipotireoidismo ou comprometimento no metabolismo da glicose. Além disso, indivíduos com anemia de Fanconi apresentam um risco significativamente aumentado de desenvolver neoplasias, em especial leucemia não linfocítica aguda, neoplasias de cabeça e pescoço, neoplasias genitais e síndromes mielodisplásicas. O óbito geralmente é resultado de hemorragia trombocitopênica, infecção generalizada ou neoplasia.

Tratamento

O tratamento de suporte cuidadoso é fundamental no manejo. Os pacientes com neutropenia e febre necessitam de avaliação imediata e da administração parenteral de antibióticos de amplo espectro. As transfusões são importantes, mas deverão ser utilizadas com critério, especialmente no controle da trombocitopenia, que, com frequência, se torna refratária a transfusões de plaquetas como consequência da aloimunização. As transfusões a partir de membros da família devem ser desencorajadas, devido ao efeito negativo sobre o prognóstico após o transplante de medula óssea. Pelo menos 50% dos pacientes com anemia de Fanconi respondem, embora de forma incompleta, à oximetolona, e muitos recomendam a terapia com androgênios antes que as transfusões se tornem necessárias. Entretanto, a oximetolona está associada à hepatotoxicidade, a adenomas hepáticos e à masculinização e é particularmente problemática para pacientes do sexo feminino.

Um transplante bem-sucedido de medula óssea cura a anemia aplástica e é uma importante opção de tratamento para crianças com anemia de Fanconi, que possuam um doador irmão HLA (*Human Leukocyte Antigen* [*antígeno leucocitário humano*]) idêntico. Antes do transplante, o provável doador deverá ser testado para anemia de Fanconi pelo teste de quebra cromossômica.

Prognóstico

Muitos pacientes progridem para hemorragia, infecção ou neoplasia na adolescência ou no início da vida adulta. O prognóstico de longo prazo após um transplante de medula óssea bem-sucedido é incerto, particularmente em relação ao risco do desenvolvimento subsequente de neoplasias.

Alter BP: Cancer in Fanconi anemia, 1927–2001. Cancer 2003; 97:425 [PMID: 12518367].

Dufour C: Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: A retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. Br J Haematol 2001;112:796 [PMID: 11260086].

Green A: Fanconi anemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(2): 193 [PMID: 19327579].

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fraqueza e palidez.
- Petéquias, púrpura e hemorragia.
- Infecções frequentes ou graves.
- Pancitopenia com medula óssea hipocelular.

Considerações gerais

A anemia aplástica adquirida é caracterizada por pancitopenia periférica com uma medula óssea hipocelular. Aproximadamente 50% dos casos ocorridos na infância são idiopáticos. Outros casos são secundários a reações idiossincráticas a fármacos, como fenilbutazona, sulfonamidas, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e anticonvulsivos. As causas tóxicas incluem a exposição ao benzeno, a inseticidas e a metais pesados. As causas infecciosas incluem hepatite viral (geralmente não A, não B e não C), mononucleose infecciosa e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nas crianças imunocomprometidas, a anemia aplástica tem sido associada ao parvovírus humano B19. Na maioria dos casos, suspeita-se da ocorrência de mecanismos imunes de supressão da medula.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A fraqueza, a fadiga e a palidez resultam da anemia; as petéquias, a púrpura e a hemorragia são devidas à trombocitopenia; e a febre, causada por infecções generalizadas ou localizadas, está associada à neutropenia. Hepatoesplenomegalia e linfadenopatia significativa são pouco usuais.

B. Achados laboratoriais

A anemia é geralmente normocítica, com uma baixa contagem de reticulócitos. A contagem de leucócitos é baixa, acompanhada por uma neutropenia marcante. A contagem de plaquetas é tipicamente inferior a 50.000/μL e, com frequência, está abaixo de 20.000/μL. A aspiração de medula óssea e a biópsia acusam hipocelularidade, normalmente significativa.

Diagnóstico diferencial

O exame de medula óssea costuma excluir a pancitopenia causada pela destruição periférica das células sanguíneas ou por processos infiltrativos, como leucemia aguda, doenças de depósito e mielofibrose. Muitas destas outras condições estão associadas à hepatoesplenomegalia. As condições pré-leucêmicas também podem ocorrer juntamente com a pancitopenia e a medula óssea hipocelular. A análise citogenética da medula é de grande ajuda, pois uma anormalidade clonal poderá prever o desenvolvimento posterior de uma leucemia. Considerando que as anomalias congênitas podem não ser detectadas em algumas crianças com anemia de Fanconi, os linfócitos do sangue periférico dos pacientes com anemia aplástica recém-diagnosticada deverão ser analisados em relação às quebras e rearranjos cromossômicos.

Complicações

A anemia aplástica adquirida é tipicamente complicada por infecções e hemorragias, causas que levam à morte. Outras complicações são aquelas associadas ao tratamento.

Tratamento

O tratamento de suporte abrangente é de fundamental importância no controle da anemia aplástica adquirida. Estados febris pedem avaliação imediata e, em geral, administração parenteral de antibióticos. A transfusão de hemácias alivia os sintomas da anemia. As transfusões de plaquetas poderão salvar vidas, porém devem ser usadas com cautela, porque muitos pacientes poderão eventualmente desenvolver aloanticorpos antiplaquetas e se tornarão refratários a transfusões.

O transplante de medula óssea é geralmente considerado o tratamento de escolha para a anemia aplástica grave, quando há disponibilidade de um doador irmão HLA-compatível. Como a probabilidade de sucesso com o transplante é adversamente influenciada por múltiplas transfusões, a tipagem do HLA dos membros da família deverá ser feita assim que o diagnóstico de anemia aplástica for estabelecido. Um número crescente de pacientes que não possuem irmãos HLA-compatíveis é capaz de encontrar doadores compatíveis nos bancos de sangue de cordão umbilical ou no Programa Nacional de Doadores de Medula.*

Uma alternativa para o transplante de medula óssea de um doador irmão HLA-compatível é a imunomodulação, geralmente com globulina antitimócito e ciclosporina ou tracolimus. A resposta é muito boa. A maior parte dos pacientes apresenta melhora hematológica e se torna independente das transfusões.

Prognóstico

As crianças receptoras de um transplante precoce de medula óssea, a partir de um irmão HLA-idêntico, apresentam uma taxa de sobrevivência de longo prazo superior a 80%. Nesta situação, poderão ser observadas remissões completas em 65-80% dos pacientes que receberam tratamento imunossupressor. Entretanto, ambas as terapias estão associadas a um risco aumentado de síndromes mielodisplásicas, leucemia aguda e outras neoplasias em sobreviventes crônicos.

Chan K: Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2008; 42(9):589 [PMID: 18695669].

Guinan EC: Acquired aplastic anemia in childhood. Hematol Oncol Clin N Am 2009;23:171 [PMID: 19327578]

ANEMIA

ABORDAGEM DA CRIANÇA COM ANEMIA

A anemia é um achado relativamente comum e identificar a sua causa é importante. Muito embora a anemia na infância possua diversas causas, o diagnóstico correto pode ser estabelecido, em geral, com um custo laboratorial relativamente pequeno. Com frequência, a causa é identificada a partir de uma anamnese cuidadosa. A possibilidade de causas nutricionais deverá ser avaliada por meio de perguntas sobre dieta, crescimento e desenvolvimento e sintomas de doenças crônicas, má absorção ou perda sanguínea. A doença hemolítica poderá estar associada a uma história de icterícia (incluindo icterícia neonatal) ou a uma história familiar de anemia, icterícia, comprometimento da vesícula biliar, esplenomegalia ou esplenectomia. A origem étnica da criança poderá

* N. de R.T. *National Marrow Donor Program* (EUA).

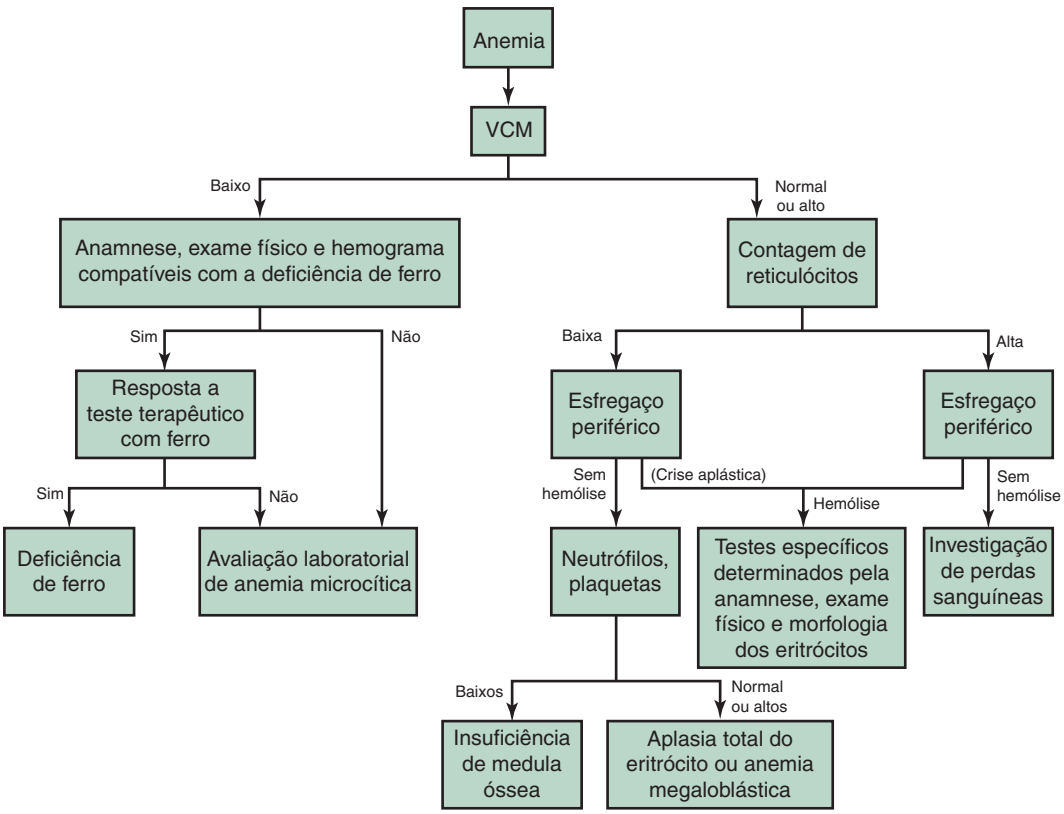
sugerir a possibilidade de determinadas hemoglobinopatias ou de deficiências em enzimas das hemácias, como a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). A revisão dos sistemas poderá revelar pistas para uma doença sistêmica anteriormente não considerada, associada à anemia. A idade do paciente é importante porque algumas causas de anemia estão relacionadas com a idade. Por exemplo, pacientes com anemia por deficiência de ferro e distúrbios da β-hemoglobina são mais comumente identificados entre os 6 e os 36 meses de idade do que em outros períodos da vida.

O exame físico também poderá revelar pistas para a causa da anemia. Um crescimento insuficiente poderá sugerir doença crônica ou hipotireoidismo. As anemias congênitas podem estar associadas à anemia aplástica constitucional (anemia de Fanconi) ou à anemia hipoplásica congênita (anemia de Diamond-Blackfan). Outros distúrbios poderão ser diagnosticados a partir de achados de petéquias ou púrpura (leucemia, anemia aplástica, síndrome hemolítico-urêmica), icterícia (hemólise ou comprometimento hepático), linfadenopatia generalizada (leucemia, artrite reumatoide juvenil, infecção por HIV), esplenomegalia (leucemia, síndromes de hemoglobinopatia falciforme, esferocitose hereditária, comprometimento hepático, hiperesplenismo) ou evidências de infecções crônicas ou recorrentes.

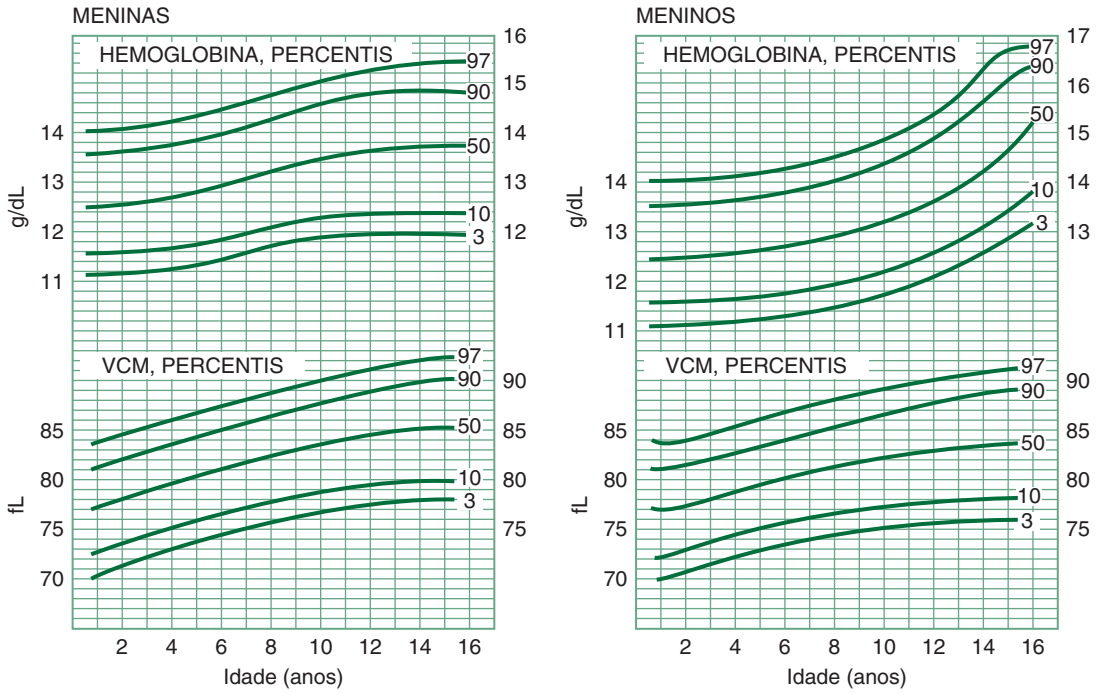
A avaliação laboratorial inicial da criança anêmica consiste em um hemograma completo, com contagem diferencial e de plaquetas, análise de esfregaço do sangue periférico e contagem de reticulócitos. O algoritmo representado na Figura 28-1 utiliza informações laboratoriais limitadas, reunidas às informações da anamnese e do exame físico, para alcançar um diagnóstico específico ou para apontar investigações laboratoriais adicionais em uma categoria diagnóstica limitada (p. ex., anemia microcítica, insuficiência de medula óssea, aplasia pura da série vermelha ou doença hemolítica). Este esquema diagnóstico depende principalmente do VCM para determinar se a anemia é microcítica, normocítica ou macrocítica, de acordo com as curvas percentuais de Dallman e Siimes (Figura 28-2).

Embora a incidência da deficiência de ferro nos EUA tenha diminuído significativamente com a melhora da nutrição infantil, ela ainda permanece como causa importante da anemia microcítica, especialmente entre os 6 e os 24 meses de idade. É apropriada a realização de um teste terapêutico com ferro nestas crianças, desde que a história alimentar seja compatível com a deficiência de ferro e que o exame físico ou o hemograma não sugiram uma causa alternativa para a anemia. Se este não for o caso, ou se o teste terapêutico com ferro não corrigir a anemia e a microcitose, será necessária uma avaliação laboratorial adicional.

Outro elemento chave da Figura 28-1 é o uso simultâneo da contagem de reticulócitos e do esfregaço de sangue periférico para determinar se a anemia normocítica ou macrocítica é devida à hemólise. Uma doença tipicamente hemolítica está associada a uma contagem elevada de reticulócitos, porém algumas crianças com hemólise crônica podem ser inicialmente diagnosticadas durante um período de aplasia induzida por vírus,



▲ **Figura 28-1** Investigação de anemia.



▲ **Figura 28-2** Hemoglobina e volume eritrocitário na infância. (Reproduzida, com permissão, a partir de Dallman PR., Siimes MA: Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J. Pediatr* 1979;94:26.)

quando a contagem de reticulócitos não está elevada. Por isso, a análise do esfregaço de sangue periférico, feita para evidenciar hemólise (p. ex., esferócitos, fragmentação de hemácias, formas falciformes), é importante na avaliação de crianças com anemias normocíticas e contagem baixa de reticulócitos. Quando a hemólise for sugerida, o diagnóstico correto poderá ser estabelecido com base em anomalias específicas de morfologia das hemácias ou em indícios obtidos na anamnese ou no exame físico. A hemólise autoimune é normalmente excluída por meio do teste de antiglobulina direto. Uma revisão das contagens sanguíneas e dos esfregaços de sangue periférico da mãe e do pai poderá sugerir distúrbios genéticos, como esferocitose hereditária. Crianças com anemias normocíticas ou macrocíticas, com contagem de reticulócitos relativamente baixa e sem evidência de hemólise no esfregaço sanguíneo, normalmente apresentam anemias causadas por eritropoiese inadequada da medula óssea. A presença de neutropenia ou trombocitopenia em tais crianças sugere a possibilidade de anemia aplástica, neoplasia ou deficiência severa de folato ou vitamina B_{12} e geralmente leva à necessidade de examinar a medula óssea.

A aplasia pura da série vermelha pode ser congênita (anemia de Diamond-Blackfan), adquirida e transitória (eritroblastopenia transitória da infância), devida a uma manifestação de uma doença sistêmica, como insuficiência renal ou hipotireoidismo, ou devida à má nutrição ou deficiências leves de folato ou vitamina B_{12}.

Hermiston ML: A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am 2002;49:877 [PMID: 12430617].

APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA

Bebês e crianças com anemia normocítica ou macrocítica, baixa contagem de reticulócitos e quantidade normal ou elevada de neutrófilos e plaquetas deverão ser considerados suspeitos portadores de aplasia pura da série vermelha. O exame do esfregaço do sangue periférico, nestes casos, é importante, porque sinais de doença hemolítica sugerem hemólise crônica complicada por uma crise aplástica, devida à infecção por parvovírus. A compreensão deste fenômeno é importante porque a doença hemolítica crônica poderá não ser diagnosticada até que a anemia seja exacerbada por um episódio de aplasia da série vermelha e uma rápida queda subsequente do nível de hemoglobina. Nestes casos, o comprometimento cardiovascular e a insuficiência cardíaca congestiva poderão se desenvolver rapidamente.

1. Anemia hipoplásica congênita

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Idade: recém-nascido até 1 ano.
- Anemia macrocítica com reticulopenia.
- Medula óssea com hipoplasia eritroide.
- Estatura pequena ou anomalias congênitas em um terço dos pacientes.

Considerações gerais

A anemia de Diamond-Blackfan é relativamente rara e normalmente se apresenta no recém-nascido ou no início da infância. O diagnóstico precoce é importante porque o tratamento com corticosteroides leva a uma eritropoiese aumentada em cerca de dois terços dos pacientes, evitando, portanto, as dificuldades e complicações de uma terapia de transfusão crônica. A causa é desconhecida, e ocorrem ambas as formas de herança autossômica — dominante e recessiva.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas são, em geral, semelhantes àqueles da anemia crônica, como a palidez; algumas vezes, são seguidos por insuficiência cardíaca congestiva. A icterícia, a esplenomegalia ou outras evidências de hemólise normalmente estão ausentes. A diminuição da estatura ou outras anomalias congênitas se apresentam em um terço dos pacientes. Uma grande variedade de anomalias tem sido descrita; as mais comuns são as que afetam a cabeça, a face e os polegares.

B. Achados laboratoriais

A anemia de Diamond-Blackfan é caracterizada por anemia macrocítica grave e reticulocitopenia significativa. A contagem de neutrófilos em geral está normal ou levemente diminuída, e a contagem de plaquetas, normal, elevada ou diminuída. A medula óssea costuma apresentar uma diminuição importante nos seus precursores eritroides, que também podem, por outro lado, se apresentar normais. Em crianças maiores, os níveis de hemoglobina fetal normalmente estão elevados e há evidências de eritropoiese fetal persistente, como a presença do antígeno i nos eritrócitos. Além disso, o nível da adenosina desaminase se encontra elevado nos eritrócitos.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é a eritroblastopenia transitória da infância. As crianças com anemia de Diamond-Blackfan costumam apresentá-la em uma idade mais precoce, normalmente acompanhada de macrocitose, evidências de eritropoiese fetal e um nível elevado de adenosina desaminase nos eritrócitos. Além disso, a baixa estatura e as anomalias congênitas não estão associadas à eritroblastopenia transitória. Por fim, a erotroblastopenia transitória da infância normalmente se resolve em seis a oito semanas após o diagnóstico, e a anemia de Diamond-Blackfan prolonga-se ao longo da vida. Outros distúrbios associados à diminuição da produção de eritrócitos, como a insuficiência renal, o hipotireoidismo e a anemia da doença crônica, precisam ser considerados no diagnósticos diferencial.

Tratamento

A administração oral de corticosteroides deve ser iniciada logo que o diagnóstico da anemia de Diamond-Black seja estabelecido. Dois terços dos pacientes responderão à prednisona, 2 mg/kg/dia, e muitos dos que respondem tolerarão, em seguida, uma redução gradual significativa da dose. Os pacientes que não respondem à prednisona precisarão de terapia de transfusão crônica, o que inevitavelmente levará à hemossiderose induzida pela transfusão e à necessidade de quelação com deforoxamina parenteral. O transplante de medula óssea representa uma terapia alternativa, que deverá ser considerada para pacientes dependentes de transfusão que possuam irmãos HLA-compatíveis. Os fatores de crescimento hematopoiéticos têm sido utilizados em alguns casos com sucesso limitado. As remissões espontâneas ocorrem de forma imprevisível em até 20% dos pacientes.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes que respondem aos corticosteroides costuma ser promissor, particularmente em caso de manutenção da remissão com baixas doses de prednisona em dias alternados. Os pacientes que dependem de transfusões apresentam riscos de complicações da hemossiderose, incluindo óbito por insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas ou insuficiência hepática. Este risco permanece significativo, particularmente durante a adolescência, quando, em geral, se torna difícil assegurar a adaptação às infusões subcutâneas noturnas de deferoxamina.

Berndt A: Successful transplantation of CD34+ selected peripheral blood stem cells from an unrelated donor in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia and secondary hemochromatosis. Bone Marrow Transplant 2005;35:99 [PMID: 15516941].

Lipton J: Diamond-Blackfan anemia: Diagnosis, treatment and molecular pathogenesis. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23(2); 261 [PMID: 19327583].

Vlachos A: Diagnosing and treating Diamond-Blackfan anemia: Results of international clinical concensus conference. Br J Haematol 2009;145(3):428 [PMID: 18671700].

2. Eritroblastopenia transitória da infância



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Idade: 6 meses a 4 anos.
- Anemia normocítica com reticulocitopenia.
- Ausência de hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia.
- Precursores eritroides inicialmente ausentes da medula óssea.

Considerações gerais

A eritroblastopenia transitória da infância é uma causa relativamente comum de anemia adquirida no início da infância. Suspeita-se do distúrbio quando uma anemia normocítica é descoberta durante avaliação de palidez ou quando se avalia o hemograma por outra razão. Como a anemia é devida à produção diminuída de eritrócitos e, portanto, se desenvolve lentamente, o sistema cardiovascular tem tempo para compensar. Dessa forma,

crianças com níveis de hemoglobina tão baixos quanto 4-5 g/dL poderão parecer saudáveis. O distúrbio é considerado autoimune na maioria dos casos, pois foi demonstrado que a IgG de alguns pacientes suprime a eritropoiese *in vitro*.

Achados clínicos

A palidez é o sinal mais comum, e a hepatoesplenomegalia e a linfadenopatia estão ausentes. A anemia é normocítica e o esfregaço de sangue periférico não apresenta evidências de hemólise. A contagem de plaquetas se encontra normal ou elevada, e a contagem de eritrócitos está normal ou, em alguns casos, diminuída. No início do processo, não se identificam reticulócitos. O teste de Coombs é negativo, e não há evidências de insuficiência renal crônica, hipotireoidismo ou de outros distúrbios sistêmicos. O exame da medula óssea mostra, inicialmente, uma hipoplasia eritroide grave; em seguida, a hiperplasia eritroide se desenvolve juntamente com a reticulocitose, e há resolução da anemia.

Diagnóstico diferencial

A eritroblastopenia transitória da infância deve ser diferenciada da anemia de Diamond-Blackfan, particularmente em bebês com menos de 1 ano de idade. Ao contrário da anemia de Diamond-Blackfan, a eritroblastopenia transitória não está associada à macrocitose, à baixa estatura ou a anomalias congênitas, ou a evidências de eritropoiese fetal anterior à fase de recuperação. Também em contraste com o que ocorre na anemia de Diamond-Blackfan, a eritroblastopenia transitória apresenta níveis normais de adenosina desaminase nos eritrócitos. A eritroblastopenia transitória da infância deverá ser diferenciada dos distúrbios crônicos associados à produção reduzida de eritrócitos, como a insuficiência renal, o hipotireoidismo e outros estados crônicos de infecção ou inflamação. Como acontece com outras citopenias isoladas, a possibilidade de neoplasia (p. ex., leucemia) deverá sempre ser considerada, particularmente se estiverem presentes febre, dor óssea, hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia. Nestes casos, o exame da medula óssea normalmente estabelece o diagnóstico. Algumas vezes, poderão ocorrer dúvidas no caso de a anemia da eritroblastopenia transitória ser identificada pela primeira vez durante o começo da fase de recuperação, quando a contagem de reticulócitos se encontra elevada. Nestes casos, o distúrbio poderá ser confundido com a anemia por perda sanguínea aguda ou com doença hemolítica. Diferentemente dos distúrbios hemolíticos, a eritroblastopenia transitória da infância não está associada à icterícia ou à destruição periférica dos eritrócitos.

Tratamento e prognóstico

Por definição, este é um distúrbio transitório. Algumas crianças precisarão de transfusões de eritrócitos em casos de comprometimento cardiovascular. A resolução da anemia é precedida por um aumento na contagem de reticulócitos, o que costuma ocorrer em quatro a oito semanas após o estabelecimento do diagnóstico. A eritroblastopenia transitória da infância não é tratada com corticosteroides devido à sua curta duração.

ANEMIAS NUTRICIONAIS

1. Anemia por deficiência de ferro

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Palidez e fadiga.
- Dieta pobre em ferro (6 a 24 meses de idade).
- Perda sanguínea crônica (idade superior a 2 anos).
- Anemia hipocrômica microcítica.

Considerações gerais

Há muito considerada pela pediatria como sendo a causa mais comum da anemia, a deficiência de ferro tem reduzido substancialmente a sua incidência devido à melhora da nutrição e ao aumento da disponibilidade de fórmulas infantis e cereais enriquecidos em ferro. Portanto, a avaliação atual da anemia na infância deverá levar em consideração uma probabilidade relativamente grande para a ocorrência de outras causas.

Os bebês normais nascem com reservas de ferro suficientes para os primeiros quatro a cinco meses de vida. Após esse período, é necessário absorver uma quantidade suficiente de ferro para preencher as necessidades do crescimento rápido. Por essa razão, a deficiência nutricional em ferro é mais comum entre os 6 e os 24 meses de idade. O aparecimento de uma deficiência em idade inferior a 6 meses poderá ocorrer em casos de redução das reservas de ferro na ocasião do nascimento, por prematuridade, baixo peso, anemia neonatal ou perda sanguínea perinatal, ou se houver perda de ferro subsequente por hemorragia. Crianças com mais de 24 meses que se apresentem deficientes em ferro deverão ser avaliadas para perda sanguínea. A deficiência em ferro, além de causar anemia, apresenta efeitos adversos sobre os múltiplos sistemas orgânicos. Dessa forma, a importância de identificar e tratar a deficiência em ferro se estende além da resolução de quaisquer sintomas atribuídos diretamente a uma concentração diminuída de hemoglobina.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas variam com a gravidade da deficiência. A deficiência leve em ferro normalmente é assintomática. Os bebês com deficiência grave em ferro costumam apresentar palidez, fadiga, irritabilidade e retardo do desenvolvimento motor. As crianças que apresentam deficiência em ferro, em parte devida à ingestão de leite de vaca não fortificado, podem ser obesas e apresentar tônus muscular fraco. É comum encontrar um histórico de distorção do apetite (pica).

B. Achados laboratoriais

A gravidade da anemia depende do grau da deficiência em ferro, e o nível de hemoglobina poderá estar, em casos graves, entre 3-4 g/dL.

Os eritrócitos são microcíticos e hipocrômicos, e apresentam baixas taxas de VCM e hemoglobina corpuscular média. A faixa de distribuição dos eritrócitos (RCDW) encontra-se tipicamente elevada mesmo em casos de deficiência leve em ferro. A contagem de reticulócitos é, em geral, normal ou levemente elevada, porém o índice de reticulócitos ou a sua contagem absoluta se apresentam diminuídos. Em relação ao ferro, observam-se redução da ferritina sérica e baixos níveis séricos de ferro, capacidade ferropéxice total elevada e redução da saturação de transferrina. Estas anormalidades laboratoriais geralmente se apresentam concomitantes à deficiência de ferro moderada a grave, porém os leves poderão estar associados a resultados laboratoriais variáveis. O esfregaço de sangue periférico evidencia eritrócitos microcíticos hipocrômicos com anisocitose e ocasionais eritrócitos-alvo, em forma de gota, elípticos e fragmentados. Os leucócitos estão normais, e, em geral, a contagem de plaquetas se mostra aumentada e com morfologia normal.

O exame de medula óssea não contribui para o diagnóstico da deficiência em ferro em bebês e crianças pequenas, pois pouco ou nenhum ferro é armazenado nestas idades sob a forma de hemossiderina na medula.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é o de anemia microcítica hipocrômica. A possibilidade da ocorrência de talassemias (α- e β-talassemias e distúrbios da hemoglobina E) deve ser considerada, especialmente em bebês de descendência africana, mediterrânea ou asiática. Em contraste aos bebês com deficiência em ferro, aqueles com talassemia geralmente apresentam um número elevado de eritrócitos (o índice de VCM dividido pelo número de eritrócitos é normalmente inferior a 13) e são menos propensos, nos casos leves, a apresentar uma faixa de distribuição de eritrócitos elevada. As talassemias estão associadas a níveis séricos normais ou aumentados de ferro e ferritina, e à capacidade ferropéxice normal. A eletroforese da hemoglobina na β-talassemia menor apresenta tipicamente uma elevação nos níveis de hemoglobina A_2, porém uma deficiência concomitante em ferro poderá devolver a porcentagem de homoglobina A_2 à faixa normal. A eletroforese da hemoglobina também irá identificar crianças com hemoglobina E, uma causa comum de microcitose no Sudeste Asiático. Em contraste, o perfil eletroforético da hemoglobina na α-talassemia é normal. O envenenamento por chumbo também tem sido associado à anemia microcítica, porém anemias que apresentam níveis de chumbo inferiores a 40 mg/dL costumam ser devidas a uma concomitante deficiência em ferro.

A anemia proveniente de inflamação ou infecção crônica é normocítica, porém em estágios tardios poderá ser microcítica. Normalmente se suspeita desta anemia devido à presença de um distúrbio sistêmico crônico. O nível sérico de ferro é baixo, porém a capacidade de ligação ao ferro é normal, e o nível sérico de ferritina também se encontra normal ou elevado. As infecções relativamente brandas, em especial em bebês, poderão causar anemia transitória. Como resultado, recomenda-se cautela quando o diagnóstico de deficiência leve em ferro for estabelecido em bebês e em crianças pequenas que tenham apresentado infecções virais ou bacterianas recentes. Idealmente, não devem ser feitos testes para anemia durante um período de três a quatro semanas após estas infecções.

Tratamento

A dose oral recomendada de ferro elementar é de 6 mg/kg/dia, divididos em três administrações. Os casos leves poderão ser tratados com 2 mg/kg/dia, administrados em dose única antes do café da manhã. A administração parenteral de ferro raramente é necessária. O tratamento com ferro leva a uma contagem elevada de reticulócitos em três a cinco dias, atingindo seu máximo em 5-7 dias. Em seguida, o nível de hemoglobina começa a aumentar. A taxa de aumento da hemoglobina é inversamente proporcional ao seu nível observado na ocasião do diagnóstico. Nos casos moderados a graves, uma contagem de reticulócitos elevada, uma semana após o início da terapia, confirma o diagnóstico e documenta a adaptação e a resposta à terapia. Quando a deficiência em ferro é a única causa da anemia, o tratamento adequado normalmente leva à sua resolução em quatro a seis semanas. Em geral, o tratamento é mantido por alguns meses adicionais para que se restabeleçam as reservas de ferro.

Collard KJ: Iron homeostasis in the neonate. Pediatrics 2009; 123(4):1208 [PMID: 19336381].

Jain S: Evaluation of microcytic anemia. Clin Pediatr 2009; 48(1):7 [PMID: 18832550].

2. Anemias megaloblásticas

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Palidez e fadiga.
- Deficiência nutricional ou má absorção intestinal.
- Anemia macrocítica.
- Alterações megaloblásticas da medula óssea.

Considerações gerais

A anemia megaloblástica é uma anemia macrocítica causada por deficiência de cobalamina (vitamina B_{12}), ácido fólico ou ambos. A deficiência de cobalamina decorrente de insuficiência alimentar poderá ocorrer em bebês que são amamentados por mães estritamente vegetarianas ou que apresentem anemia perniciosa. A má absorção intestinal é geralmente a causa da deficiência de cobalamina em crianças e ocorre na doença de Crohn, pancreatite crônica, crescimento excessivo da flora bacteriana do intestino delgado, infecção pela tênia do peixe (*Diphyllobothrium latum)* ou após a secção cirúrgica do íleo terminal. As deficiências devidas aos erros inatos do metabolismo (deficiência de transcobalamina II e acidúria metilmalônica) também têm sido descritas. A má absorção de cobalamina causada pela deficiência de fator intrínseco (anemia perniciosa) é rara em crianças.

A deficiência de ácido fólico pode ser causada por ingestão alimentar inadequada, má absorção, necessidades aumentadas de folato ou por alguma combinação destes três fatores. A deficiência de folato causada apenas por restrição alimentar é rara, porém ocorre em bebês gravemente malnutridos e tem sido demonstrada

em bebês alimentados com leite de cabra não suplementado com ácido fólico. O ácido fólico é absorvido no jejuno, e as deficiências são encontradas nas síndromes de má absorção, como a doença celíaca. Os medicamentos anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína e fenobarbital) e os fármacos citotóxicos (p. ex., o metotrexato) também têm sido associados à deficiência do folato, causada pela interferência na absorção ou no metabolismo de folato. Por fim, é mais provável que a deficiência de ácido fólico se desenvolva em bebês e crianças em fases de maior carência. Isso ocorre em bebês e crianças pequenas devido ao crescimento rápido e também em crianças com anemia hemolítica crônica. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento da deficiência, devido às baixas reservas corporais de folato.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os bebês com anemia megaloblástica poderão apresentar palidez e icterícia leve como resultado da eritropoiese deficiente. Classicamente, a língua apresenta-se lisa e com coloração vermelho-viva. Os bebês com deficiência de cobalamina podem ser irritáveis e se alimentarem pouco. Crianças maiores, portadoras desta deficiência, poderão se queixar de parestesias, fraqueza ou de um caminhar instável e poderão apresentar sensação vibratória e propriocepção reduzidas no exame neurológico.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais da anemia megaloblástica incluem VCM e hemoglobina corpuscular média elevados. O esfregaço de sangue periférico mostra numerosos macro-ovalócitos com anisocitose e poiquilocitose. Os neutrófilos são grandes e apresentam núcleos hiper-segmentados. As contagens de leucócitos e plaquetas encontram-se normais nas deficiências leves, porém poderão estar reduzidas nos casos mais graves. O exame da medula óssea evidencia, tipicamente, hiperplasia eritroide com grandes precursores mieloides e eritroides. A maturação nuclear é retardada, quando comparada à maturação citoplasmática, e a eritropoiese é ineficiente. A concentração sérica de bilirrubina indireta poderá estar levemente elevada.

As crianças com deficiência de cobalamina apresentam um baixo nível sérico de vitamina B_{12}, porém esta característica também pode ser encontrada em cerca de 30% dos pacientes com deficiência de ácido fólico. A dosagem de folato no eritrócito representa um melhor reflexo de suas reservas do que o nível sérico de ácido fólico. A avaliação dos níveis séricos de seus intermediários metabólicos (ácido metilmalônico e homocisteína) poderá ajudar a estabelecer o diagnóstico correto. Os níveis elevados de ácido metilmalônico são compatíveis com a deficiência de cobalamina, ao passo que os níveis elevados de homocisteína ocorrem tanto na deficiência de cobalamina quanto na de folato.

Diagnóstico diferencial

A maior parte das anemias macrocíticas da infância não são megaloblásticas. Outras causas responsáveis por um VCM elevado incluem tratamento com fármacos (p. ex., anticonvulsivantes, análogos de nucleosídeos anti-HIV), síndrome de Down, contagem elevada de reticulócitos (anemias hemolíticas), síndromes de insuficiência da medula óssea (anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan), doença hepática e hipotireoidismo.

Tratamento

O tratamento da deficiência de cobalamina, causada pela ingestão alimentar inadequada, é prontamente realizado com suplementação oral. Entretanto, a maioria dos casos é devida à má absorção intestinal e irá necessitar de tratamento parenteral. Nos casos severos, a terapia parenteral poderá induzir a uma hipopotassemia potencialmente fatal, necessitando, portanto, de suplementação com potássio. A deficiência de ácido fólico é tratada eficientemente com a administração oral de ácido fólico na maioria dos casos. As crianças que apresentam risco de desenvolver deficiências de ácido fólico, como os bebês prematuros e aqueles com hemólise crônica, frequentemente recebem ácido fólico profilático.

ANEMIA DOS DISTÚRBIOS CRÔNICOS

A anemia é uma manifestação comum de muitas doenças crônicas em crianças. Em alguns casos, as causas podem ser mistas. Por exemplo, crianças com distúrbios crônicos envolvendo má absorção intestinal ou perda sanguínea poderão apresentar anemia de inflamação crônica em combinação com deficiências nutricionais de ferro, folato ou cobalamina. Em outras situações, a anemia é devida à disfunção de um único órgão (p. ex., insuficiência renal, hipotireoidismo) e a correção da anormalidade primária resolve a anemia.

1. Anemia da inflamação crônica

A anemia está frequentemente associada a infecções crônicas ou a doenças inflamatórias. Em geral, a anemia apresenta gravidade leve a moderada, com um nível de hemoglobina de 8-12 g/dL. A gravidade da anemia corresponde à gravidade do distúrbio básico, podendo ocorrer microcitose; a hipocromia não é observada. A contagem de reticulócitos é baixa. Acredita-se que a anemia seja causada pelas citocinas inflamatórias que inibem a eritropoiese, desviando o ferro para o interior das células reticuloendoteliais e comprometendo a sua liberação por elas. Os níveis de eritropoietina permanecem relativamente baixos apesar da gravidade da anemia. A concentração sérica de ferro está reduzida; porém, ao contrário do que ocorre no caso da deficiência em ferro, a anemia da inflamação crônica não está associada à capacidade elevada de ligação ao ferro e sim a um nível sérico elevado de ferritina. O tratamento consiste na correção do distúrbio básico, que, em geral, quando controlado, levará a uma melhora no nível da hemoglobina.

Hagar W: Diseases of iron metabolism. Pediatr Clin North Am 2002;49:893 [PMID: 12430618].

2. Anemia da insuficiência renal crônica

A anemia normocítica grave ocorre na maior parte das formas de doença renal que tenham progredido para insuficiência renal. Embora a produção de leucócitos e plaquetas permaneça

normal, a medula óssea apresenta uma hipoplasia significativa da série eritroide, e a contagem de reticulócitos se encontra reduzida. Seu principal mecanismo é a deficiência de eritropoietina, um hormônio produzido no rim, porém outros fatores poderão contribuir para a anemia. Em caso de uremia significativa, um componente de hemólise também poderá estar presente. A eritropoietina humana recombinante (epoetina α) corrige a anemia, eliminando a necessidade de transfusões.

3. Anemia do hipotireoidismo

Alguns pacientes com hipotireoidismo desenvolvem anemia significativa. Em geral, a anemia é detectada antes do diagnóstico do distúrbio básico. Deve-se suspeitar de hipotireoidismo em uma criança anêmica que apresente diminuição da velocidade de crescimento. A anemia é normalmente normocítica ou macrocítica, porém não é megaloblástica, portanto não decorre de deficiências de cobalamina ou folato. A terapia de reposição com hormônio da tireoide costuma ser eficaz na correção da anemia.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÊNITAS: DEFEITOS DA MEMBRANA DO ERITRÓCITO

As anemias hemolíticas congênitas são divididas em três categorias, de acordo com os fenômenos observados: defeitos na membrana do eritrócito, hemoglobinopatias e distúrbios no metabolismo do eritrócito. A esferocitose hereditária e a eliptocitose são os distúrbios mais comumente observados na membrana do eritrócito. O diagnóstico é sugerido pelo esfregaço do sangue periférico, que mostra a morfologia característica do eritrócito (p. ex., esferócitos, eliptócitos). Estes distúrbios geralmente resultam de herança autossômica dominante, e o diagnóstico pode ser sugerido por uma história familiar. A hemólise é causada pelo efeito deletério da anormalidade da membrana na conformação do eritrócito. Uma conformação celular comprometida leva ao sequestro de eritrócitos de formato anormal pelo baço. Muitos pacientes apresentam esplenomegalia, e a esplenectomia alivia a hemólise.

1. Esferocitose hereditária

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Anemia e icterícia.
- Esplenomegalia.
- História familiar positiva de anemia, icterícia ou cálculo biliar.
- Esferocitose com reticulócitos aumentados.
- Fragilidade osmótica aumentada.
- Teste da antiglobulina direta (TAD) negativo.

Considerações gerais

A esferocitose hereditária é uma anemia hemolítica relativamente comum e ocorre em todos os grupos étnicos, porém é mais comum em indivíduos originários da Europa setentrional, nos quais a incidência é de cerca de 1:5.000. O distúrbio é bastante heterogêneo, apresentando vários graus de anemia, icterícia e esplenomegalia. Em alguns indivíduos, o distúrbio é leve e não ocorre anemia, pois a hiperplasia eritroide compensa totalmente a hemólise. Os casos severos se tornam dependentes de transfusão, antes que seja feita a esplenectomia. A principal característica da esferocitose hereditária é a presença de microsferócitos no sangue periférico. A doença resulta de herança autossômica dominante em 75% dos casos; acredita-se que os casos restantes resultem de herança autossômica recessiva ou sejam causados por mutações novas.

A esferocitose hereditária geralmente resulta de uma deficiência parcial de espectrina, uma importante proteína estrutural do esqueleto da membrana do eritrócito. A deficiência de espectrina enfraquece a ligação da membrana celular com o esqueleto da membrana basal e faz com que o eritrócito perca área de superfície na membrana. Esse processo dá origem a esferócitos de formação deficiente e que apresentam redução do seu ciclo vital, pois são sequestrados pela microcirculação do baço e fagocitados pelos macrófagos esplênicos. A extrema heterogeneidade da esferocitose hereditária está diretamente relacionada com os graus variáveis de deficiência da espectrina. Em geral, crianças que herdam a esferocitose de forma autossômica dominante apresentam menor deficiência de espectrina e hemólise leve ou moderada. Ao contrário, aquelas com as formas não dominantes da esferocitose tendem a apresentar maior deficiência de espectrina e anemia mais grave.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A hemólise causa uma hiperbilirrubinemia neonatal significativa em 50% das crianças afetadas. Em seguida, a esplenomegalia aparece na maioria dos casos e normalmente surge em torno dos 5 anos de idade. A icterícia está presente algumas vezes e, em alguns pacientes, poderá ser observada apenas durante a infecção. Os pacientes com anemia crônica significativa poderão se queixar de palidez, fadiga ou mal-estar. As exacerbações intermitentes da anemia são causadas pela hemólise aumentada ou por crises aplásticas e podem estar associadas à fraqueza grave, fadiga, febre, dor abdominal ou mesmo à insuficiência cardíaca.

B. Achados laboratoriais

Muitos pacientes apresentam hemólise crônica leve com níveis de hemoglobina entre 9 e 12 g/dL. Em alguns casos, a hemólise é totalmente compensada, e o nível de hemoglobina se encontra na faixa normal. Raros casos de doença grave necessitam de transfusões frequentes. A anemia é normalmente normocítica e hipercrômica, e muitos pacientes apresentam uma concentração de hemoglobina corpuscular média elevada. O esfregaço de sangue periférico mostra numerosos microsferócitos e policromasia. A contagem de reticulócitos é elevada, normalmente maior do que deveria ser esperado em acordo com o grau de anemia. A contagem de leucócitos e plaquetas em geral apresenta-se normal. A fragilidade osmótica está aumentada, particularmente após incubação a 37°C por 24 h. A bilirrubina sérica geralmente mostra uma elevação na sua fração não conjugada. O TAD é negativo.

Diagnóstico diferencial

Os esferócitos aparecem com frequência em pessoas com hemólise imune. Assim, no recém-nascido, a esferocitose hereditária deverá ser diferenciada da doença hemolítica causada por incompatibilidades com os tipos ABO ou outros tipos sanguíneos. Pacientes maiores com anemia hemolítica autoimune normalmente apresentam icterícia e esplenomegalia, bem como esferócitos no esfregaço do sangue periférico. O TAD se apresenta positivo na maioria dos casos de hemólise imune e negativo na esferocitose hereditária. Ocasionalmente, o diagnóstico pode ser confundido em pacientes com esplenomegalia advinda de outras causas, especialmente quando o hiperesplenismo aumenta a destruição do eritrócito e quando alguns esferócitos são evidenciados no esfregaço sanguíneo. Em tais casos, a verdadeira causa da esplenomegalia poderá ser sugerida por sinais ou sintomas de hipertensão portal ou por evidências laboratoriais de insuficiência hepática crônica. Ao contrário das crianças com esferocitose hereditária, aquelas com hiperesplenismo apresentam, tipicamente, certo grau de trombocitopenia ou neutropenia.

Complicações

A icterícia grave poderá ocorrer no período neonatal e, se não for controlada por fototerapia, poderá ocasionalmente necessitar de transfusões. A esplenectomia está associada a um risco aumentado de contrair infecções bacterianas graves, particularmente pelo pneumococo. Os cálculos biliares ocorrem em 60-70% dos adultos que não foram submetidos à esplenectomia, e podem se formar precocemente, desde os 5-10 anos de idade.

Tratamento

O tratamento de apoio inclui a administração de ácido fólico para prevenir o desenvolvimento de hipoplasia do eritrócito causada pela deficiência de folato. As exacerbações agudas da anemia devidas às taxas elevadas de hemólise ou às crises aplásticas e causadas por infecção com o parvovírus humano, poderão ser graves o suficiente para necessitarem de transfusões de eritrócitos. A esplenectomia é, muitas vezes, realizada e sempre acarreta melhora significativa. O procedimento aumenta a sobrevivência dos eritrócitos esferocíticos e leva à correção completa da anemia, na maioria dos casos. Os pacientes com doenças mais graves poderão apresentar certo grau de hemólise após a esplenectomia. Exceto em casos anormalmente graves, o procedimento poderá ser adiado até que a criança tenha pelo menos 5 anos de idade, devido a um maior risco de ocorrência da sepse após a esplenectomia, quando é feita antes desta idade. Todos os pacientes que irão ser submetidos à esplenectomia efetiva deverão ser imunizados com as vacinas pneumocócica, do *Haemophilus influenzae* tipo b e meningocócica antes da realização do procedimento, e alguns médicos recomendam, após a cirurgia, a profilaxia com penicilina. Pacientes que sofreram esplenectomia e que apresentem febre deverão ser imediatamente avaliados para pesquisa de infecções graves. A necessidade de esplenectomia em casos leves é controversa. A realização da esplenectomia na fase intermediária da infância impede o posterior desenvolvimento de colelitíase e elimina a necessidade de serem feitas restrições à atividade, recomendadas para crianças com esplenomegalia. Entretanto, estes benefícios deverão ser avaliados em relação aos riscos do procedimento cirúrgico e do risco subsequente de sepse após a esplenectomia.

Prognóstico

A esplenectomia elimina os sinais e sintomas em todos os casos, exceto os mais graves, e reduz o risco de colelitíase. A morfologia anormal do eritrócito e a fragilidade osmótica elevada persistem sem consequências clínicas.

Perrota S: Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411 [PMID: 18949465].

2. Eliptocitose hereditária

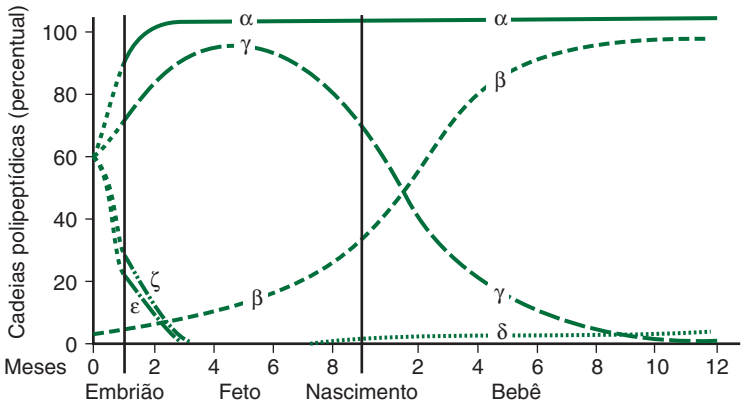
A eliptocitose hereditária é um distúrbio heterogêneo cuja gravidade oscila entre um estado assintomático, com um eritrócito de morfologia quase normal, e uma anemia hemolítica grave. A maior parte das pessoas afetadas apresenta numerosos eliptócitos no esfregaço do sangue periférico, porém apresentam hemólise leve ou ausência de hemólise. Aquelas com hemólise apresentam uma contagem elevada de reticulócitos e poderão apresentar icterícia e esplenomegalia. Estes distúrbios são causados por mutações nas proteínas do esqueleto da membrana do eritrócito, e a maioria resulta de herança autossômica dominante. Como a maior parte dos pacientes é assintomática, nenhum tratamento é indicado. Os pacientes com graus significativos de anemia hemolítica poderão se beneficiar da suplementação com folato e da esplenectomia.

Alguns bebês com eliptocitose hereditária se apresentam, no período neonatal, com hemólise e hiperbilirrubinemia significativas. Este distúrbio tem sido chamado de poiquilocitose infantil transitória, pois os bebês apresentam uma morfologia bizarra de seus eritrócitos, com eliptócitos, eritrócitos com fragmentação e brotamento (*budding*) e pequenas células disformes que desafiam qualquer tentativa de descrição. O VCM é baixo, e a anemia poderá ser suficientemente grave a ponto de serem necessárias transfusões de eritrócitos. Tipicamente, um dos pais apresenta eliptocitose hereditária, em geral leve ou assintomática. A hemólise do bebê normalmente diminui durante o primeiro ano de vida, e, em seguida, a morfologia do eritrócito se torna mais típica de eliptocitose hereditária.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÊNITAS: HEMOGLOBINOPATIAS

As hemoglobinopatias são um grupo extremamente heterogêneo de distúrbios congênitos que ocorrem em grupos étnicos distintos. A frequência relativamente alta destas variantes genéticas está relacionada com a imunidade à malária, característica de indivíduos heterozigotos. As hemoglobinopatias geralmente são classificadas em dois grupos principais. O primeiro — as talassemias — advém de deficiências quantitativas na produção de cadeias da globina. Estes defeitos quantitativos na síntese de globina levam a anemias microcíticas e hipocrômicas. O segundo grupo de hemoglobinopatias consiste naquelas causadas por anomalias estruturais das cadeias de globina. As mais importantes destas, presentes nas hemoglobinas S, C e E, resultam de mutações pontuais e de substituições de um único aminoácido na β-globina. Muitos bebês com hemoglobinopatias, porém não todos, são identificados por triagem neonatal de rotina (teste do pezinho).

A Figura 28-3 mostra as alterações normais do desenvolvimento que ocorrem nas cadeias de globina durante a gestação e



▲ **Figura 28-3** Alterações nas cadeias polipeptídicas da hemoglobina durante o desenvolvimento humano. (Reproduzida, com permissão, a partir de Miller DR, Baehner RL: *Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 6th ed. Mosby, 1989.)

o primeiro ano de vida. No momento do nascimento, a hemoglobina predominante é a hemoglobina fetal (hemoglobina F), composta de duas cadeias α e duas cadeias γ. Em seguida, a produção de γ-globina diminui e a produção de β-globina aumenta, de modo que a hemoglobina adulta (duas cadeias α e duas cadeias β) predomina após o período de dois a quatro meses. Como as cadeias de α-globina estão presentes em ambas as hemoglobinas, fetal e adulta, os distúrbios da síntese de α-globina (α-talassemia) se manifestam clinicamente no recém-nascido e também em períodos posteriores da vida. Em contraste, os pacientes com distúrbios da β-globina, como a β-talassemia e a anemia falciforme, geralmente são assintomáticos durante os três a quatro primeiros meses de vida e apresentam sintomas clínicos após a diminuição substancial da produção de cadeias γ e, portanto, dos níveis de hemoglobina fetal.

1. α-talassemia

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Descendência africana, mediterrânea, chinesa, do sul da Ásia ou do Oriente Médio.
- Anemia microcítica hipocrômica de gravidade variável.
- Hemoglobina de Bart detectada por triagem neonatal.

Considerações gerais

A maior parte das síndromes de α-talassemia resulta de deleções de um ou mais genes da α-globina no cromossomo 16. As células diploides normais possuem quatro genes de α-globina; portanto, a gravidade variável das síndromes de α-talassemia está relacionada com o número de deleções no gene (Quadro 28-1). A gravidade das síndromes de α-talassemia varia entre os grupos étnicos afetados, dependendo das anomalias genéticas prevalentes na população. Em pessoas de ascendência africana, a α-talassemia é geralmente causada pela deleção de apenas um dos dois genes da α-globina em cada cromossomo. Dessa forma, na população africana, os indivíduos heterozigotos são portadores silenciosos, e os indivíduos homozigotos apresentam o traço α-talassêmico. Nos asiáticos, as deleções de um ou de ambos os genes da α-globina são comuns no mesmo cromossomo; indivíduos heterozigotos são portadores silenciosos ou apresentam traço α-talassêmico, e os indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos apresentam traço α-talassêmico, a doença da hemoglobina H ou hidropsia fetal. Portanto, a presença de α-talassemia em uma criança de origem asiática poderá ter implicações importantes que justifiquem o aconselhamento genético, ao passo que este não seria o caso em famílias de descendência africana.

Achados clínicos

Os achados clínicos dependem do número de genes de α-globina deletados. O Quadro 28-1 resume as síndromes α-talassêmicas. Os individuos que possuem três genes da α-globina (deleção de um gene) são assintomáticos e não apresentam anormalidades

Quadro 28-1 As α-talassemias

Genótipos comuns[a]	Número de genes α	Características clínicas	Eletroforese da hemoglobina[b]	
			Nascimento	> 6 meses
αα/αα	4	Normal	N	N
–α/αα	3	Portador silencioso	0-3% Hb de Bart	N
–/αα ou –α/–α	2	Traço α-talassêmico	2-10% Hb de Bart	N
–/–α	1	Doença da Hb H	15-30% Hb de Bart	Hb H presente
–/–	0	Hidropsia fetal	> 75% Hb de Bart	—

[a] α indica a presença do gene da α-globina, – indica a deleção do gene da α-globina.
[b] N, resultados normais; Hb, hemoglobina; Hb de Bart, γ_4; Hb H, β_4.

hematológicas. Os níveis de hemoglobina e o VCM são normais. A eletroforese da hemoglobina evidencia, no período neonatal, uma concentração de zero a 3% da hemoglobina de Bart, que é uma variante da hemoglobina composta de quatro cadeias de γ-globina. A eletroforese da hemoglobina é normal após os primeiros meses de vida. Portanto, apenas se suspeita desta condição no contexto de estudos familiares ou quando uma pequena quantidade de hemoglobina de Bart é encontrada pela triagem neonatal para hemoglobinopatias.

Os indivíduos que possuem dois genes da α-globina (deleção de dois genes) são tipicamente assintomáticos. O VCM em geral é inferior a 100 fL no momento do nascimento. Estudos hematológicos em bebês maiores e em crianças acusam um nível de hemoglobina normal ou levemente diminuído, acompanhado de um VCM baixo e um esfregaço sanguíneo levemente hipocrômico com algumas células em alvo. A eletroforese da hemoglobina mostra, tipicamente, no período neonatal, uma concentração de dois a 10% da hemoglobina de Bart, porém se apresenta normal em crianças maiores e em adultos.

Os indivíduos que apresentam um gene da α-globina (deleção de três genes) apresentam uma anemia hemolítica microcítica leve a moderadamente grave (nível de hemoglobina de 7-10 g/dL), que poderá ser acompanhada por hepatoesplenomegalia e alguns tipos de anomalias ósseas, causadas pela expansão do espaço medular. A contagem de reticulócitos é elevada, e os eritrócitos apresentam hipocromia marcante e microcitose com poiquilocitose, significativa e com algum pontilhado basófilo. A eletroforese da hemoglobina mostra, no período neonatal, uma concentração de 15-30% da hemoglobina de Bart. Mais tarde ao longo da vida, a hemoglobina H (composta de quatro cadeias β-globina) está presente. A incubação dos eritrócitos com azul de cresil brilhante (preparação de hemoglobina H) evidencia corpos de inclusão formados por hemoglobina H desnaturada.

A deleção de todos os genes que codificam as quatro cadeias α-globina leva a uma anemia intrauterina grave e à asfixia, resultando em hidropsia fetal e óbito fetal, ou em morte neonatal logo após o parto. Observam-se uma palidez extrema e uma hepatoesplenomegalia maciça. A eletroforese da hemoglobina mostra uma predominância da hemoglobina de Bart com total ausência de hemoglobina normal fetal ou adulta.

Diagnóstico diferencial

O traço α-talassêmico (deleção de dois genes) deverá ser diferenciado de outras anemias microcíticas leves, incluindo a deficiência em ferro e a β-talassemia menor (ver próxima seção). Em contraste com as crianças que apresentam deficiência em ferro, as crianças com traço α-talassêmico apresentam níveis normais ou aumentados de ferritina e ferro sérico. Ao contrário das crianças com β-talassemia menor, as portadoras de traço α-talassêmico apresentam eletrofase de hemoglobina após a idade de 4 a 6 meses. Por fim, a história de um baixo VCM (96 fL) ao nascimento ou a presença de hemoglobina de Bart no teste de triagem neonatal para hemoglobinopatias sugerem α-talassemia.

As crianças com doença da hemoglobina H poderão apresentar icterícia e esplenomegalia, e este distúrbio deverá ser diferenciado de outras anemias hemolíticas. A chave para o diagnóstico é o VCM reduzido e a hipocromia significativa no esfregaço sanguíneo. Com exceção da β-talassemia, a maior parte dos outros distúrbios hemolíticos significativos apresenta um VCM normal ou elevado, e os eritrócitos não se apresentam hipocrômicos. Bebês com hidropsia fetal devida à α-talassemia grave deverão ser diferenciados daqueles com hidropsia advinda de outras causas de anemia, como a aloimunização.

Complicações

A principal complicação do traço α-talassêmico é a administração desnecessária de ferro, acreditando-se que uma anemia microcítica leve seja devida à deficiência em ferro. As pessoas com doença da hemoglobina H apresentam exacerbações intermitentes da anemia em resposta ao estresse oxidativo ou às infecções, que em geral irão requerer transfusões sanguíneas. A esplenomegalia poderá exacerbar a anemia e levar à necessidade de uma esplenectomia. Mulheres grávidas que apresentem fetos com α-talassemia hidrópica estão sujeitas a um aumento de complicações durante a gravidez, particularmente a toxemia e a hemorragia pós-parto.

Tratamento

As pessoas com traço α-talassêmico não necessitam de tratamento. Aquelas com doença da hemoglobina H deverão receber suplemento de ácido fólico e evitar as mesmas medicações oxidantes que causam hemólise em pessoas com deficiência da G6DP, pois a exposição a essas medicações poderá exacerbar a anemia. A anemia também poderá se elevar durante períodos de infecção e, nesse caso, poderão ser necessárias transfusões. O hiperesplenismo poderá se desenvolver mais tarde na infância e levar à necessidade de esplenectomia cirúrgica. O aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal poderão ser oferecidos às famílias em risco com fetos hidrópicos.

Cunningham M: Update of thalassemia: Clinical care and complications. Pediatr Clin North Am 2008; 55:447 [PMID: 18381095].

2. β-talassemia

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

β-talassemia menor:

- Teste de triagem neonatal normal.
- Ascendência africana, mediterrânea, asiática ou do Oriente Médio.
- Anemia hipocrômica microcítica leve.
- Ausência de resposta ao tratamento com ferro.
- Níveis elevados de hemoglobina A_2.

β-talassemia maior:

- Triagem neonatal mostrando apenas hemoglobina F.
- Ascendência mediterrânea, asiática ou do Oriente Médio.
- Anemia hipocrômica microcítica grave com hepatoesplenomegalia marcante.

Considerações gerais

Diferentemente dos quatro genes que codificam a α-globina, apenas dois genes da β-globina estão presentes nas células diploides, um em cada cromossomo 11. Alguns genes responsáveis pela β-talassemia não produzem cadeias de β-globina e, portanto, são chamados de β^0-talassemia. Outros genes que codificam a β-globina a produzem em quantidades reduzidas e são chamados de β^+-talassemia. Indivíduos afetados pela β-talassemia podem ser heterozigotos ou homozigotos. Os indivíduos heterozigotos para a maioria dos genes da β-talassemia apresentam β-talassemia menor. Indivíduos homozigotos apresentam β-talassemia maior (anemia de Cooley), uma anemia grave dependente de transfusão ou uma condição conhecida como talassemia intermédia, que é mais grave do que a talassemia menor, porém não de transfusão-dependente. A β-talassemia maior é a causa mundial mais comum de anemia dependente de transfusão na infância. Além disso, os genes da β-talassemia interagem com os genes que codificam as variantes estruturais da β-globina, como a hemoglobina S e a hemoglobina E, na indução de sérias doenças em indivíduos heterozigotos compostos. Estes distúrbios serão discutidos a seguir em seções que irão tratar a doença falciforme e os distúrbios da hemoglobina E.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os indivíduos com β-talassemia menor geralmente são assintomáticos e apresentam um exame físico normal. Aqueles com β-talassemia maior são normais ao nascer, porém desenvolvem uma anemia significativa durante o primeiro ano de vida. Se o distúrbio não for identificado e tratado com transfusões sanguíneas, estas crianças irão crescer muito pouco e desenvolverão hepatoesplenomegalia maciça e alargamento do espaço medular com adelgamento do córtex ósseo. As alterações do esqueleto levam a deformidades faciais características (testa e maxilar proeminentes) e predispõem a criança a fraturas patológicas.

B. Achados laboratoriais

Crianças com β-talassemia menor apresentam resultados de triagem neonatal normais, porém, em seguida, ocorre a redução do VCM, acompanhada ou não de anemia leve. O esfregaço de sangue periférico mostra tipicamente hipocromia, células em alvo e, algumas vezes, pontilhado basófilo. A eletroforese da hemoglobina, realizada após o período de 6 a 12 meses de idade, costuma ser diagnóstica, caso sejam observados níveis elevados de hemoglobina A_2, hemoglobina F ou ambas. Em geral, costuma-se suspeitar da β-talassemia maior quando a hemoglobina A está ausente na triagem neonatal. Estes bebês são hematologicamente normais ao nascer, porém desenvolvem anemia grave após os primeiros meses de vida. O esfregaço de sangue periférico evidencia tipicamente uma anemia microcítica hipocrômica grave com anisocitose e poiquilocitose marcantes. As células em alvo estão presentes, e os eritrócitos nucleados costumam exceder o número de leucócitos circulantes. O nível de hemoglobina costuma cair para 5-6 g/dL ou menos, e a contagem de reticulócitos se eleva, porém o índice de reticulócitos se encontra normal ou reduzido. A contagem de plaquetas e leucócitos poderá estar elevada, da mesma forma que o nível sérico de bilirrubina. A medula óssea apresenta hiperplasia eritroide significativa, porém esta observação raramente é necessária para o estabelecimento do diagnóstico. A eletroforese da hemoglobina mostra apenas hemoglobina fetal e hemoglobina A_2 em crianças com β^0-talassemia homozigótica.

Os indivíduos que apresentam genes da β^+-talassemia produzem alguma hemoglobina A, porém apresentam um aumento significativo na hemoglobina fetal e nos níveis de hemoglobina A_2. O diagnóstico de β-talassemia homozigótica também poderá ser sugerido pela descoberta da β-talassemia menor em ambos os pais.

Diagnóstico diferencial

A β-talassemia menor deverá ser diferenciada das outras causas de anemia hipocrômica microcítica leve, principalmente da deficiência em ferro e da α-talassemia. Em contraste com os pacientes que apresentam anemia por deficiência em ferro, aqueles com β-talassemia menor apresentam tipicamente um número elevado de eritrócitos, e o índice do VCM dividido pela contagem de eritrócitos é inferior a 13. Em geral, a ocorrência de um nível elevado de hemoglobina A_2 pode ser diagnóstica; entretanto, o nível de A_2 é reduzido pela existência concomitante da deficiência em ferro. Portanto, em crianças que apresentem deficiência em ferro, a eletroforese da hemoglobina com quantificação da hemoglobina A_2 é algumas vezes postergada até que seja feito um tratamento com ferro.

A β-talassemia maior raramente é confundida com outros distúrbios. A eletroforese da hemoglobina e os estudos familiares a distinguem prontamente da β-talassemia hemoglobina E, que representa outro tipo importante de talassemia dependente de transfusão.

Complicações

A principal complicação da β-talassemia menor é o tratamento desnecessário com ferro, em uma tentativa fútil de se corrigir a anemia microcítica. Crianças com β-talassemia maior inadequadamente transfundidas apresentam um crescimento insuficiente e infecções recorrentes, podendo apresentar hepatoesplenomegalia, adelgaçamento do córtex ósseo e fraturas patológicas. Sem tratamento, a maior parte das crianças morre durante a primeira década de vida. As principais complicações da β-talassemia maior em crianças transfundidas são a hemossiderose, a esplenomegalia e o hiperesplenismo. A hemossiderose relacionada com a transfusão requer terapia de quelação com deferoxamina, administrada por via parenteral, ou deferasirox (Exjade), administrado oralmente, para prevenir comprometimento cardíaco, hepático e endócrino. A não adesão à terapia de quelação pelos adolescentes e adultos jovens poderá levá-los à morte por insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas ou insuficiência hepática. Mesmo com transfusões adequadas, muitos pacientes desenvolvem esplenomegalia e certo grau de hiperesplenismo. Esses casos poderão requerer esplenectomia cirúrgica devido às crescentes necessidades de transfusão, porém o procedimento aumenta o risco de trombose e septicemia maciça.

Tratamento

A β-talassemia menor não necessita de tratamento específico, porém o diagnóstico da condição poderá gerar importantes implicações genéticas para a família. Para os pacientes com β-talassemia maior, estão disponíveis dois tratamentos: transfusão crônica com quelação de ferro e transplante de células-tronco. Os programas de transfusão de sangue normalmente têm como objetivo manter um nível basal de hemoglobina entre 9 e 10 g/dL. Esta estratégia eleva o vigor e a qualidade de vida, melhora o crescimento e reduz as complicações gerais. Entretanto, a manutenção de boa saúde normalmente requer a quelação com ferro. Os pacientes submetidos à esplenectomia para reduzir as necessidades de transfusão e, portanto, a carga de ferro deverão receber vacina pneumocócica antes do procedimento e penicilina profilática e tratamento urgente de todos os estados febris após a esplenectomia.

O transplante de medula óssea ou de sangue de cordão umbilical é uma importante opção terapêutica para crianças com β-talassemia maior que possuem um irmão doador HLA-idêntico. A probabilidade de cura hematológica é superior a 90%, quando a transfusão é realizada antes do desenvolvimento de hepatomegalia ou de fibrose portal.

Cunningham M: Update on thalassemia: Clinical care and complications. Pediatr Clin North Am 2008;55:447 [PMID: 18381095].

Rund D: Medical progress: β-Thalassemia. N Engl J Med 2005; 353:1135 [PMID: 16162884].

3. Doença falciforme

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Testes de triagem neonatal com hemoglobinas FS, FSC ou FSA.
- Ascendência africana, mediterrânea, indiana, do Caribe ou do Oriente Médio.
- Anemia, contagem elevada de reticulócitos, icterícia.
- Episódios recorrentes de dor abdominal ou musculoesquelética.
- Eletroforese da hemoglobina, evidenciando as hemoglobinas S e F, hemoglobinas S e C ou hemoglobinas S, A e F, com S > A.
- Esplenomegalia no início da infância com desaparecimento tardio.
- Alto risco de sepse bacteriana.

Considerações gerais

Uma alta prevalência de hemoglobina falciforme é encontrada em indivíduos originários da África central. Ela também ocorre em outros grupos étnicos, na Itália, Grécia, Turquia, Arábia Saudita e Índia. A anemia falciforme é causada pela homozigose de um gene falciforme e representa a forma mais comum de doença falciforme. Outros distúrbios falciformes clinicamente importantes são condições de heterozigose composta, nas quais o gene falciforme interage com os genes que codificam as hemoglobinas C, D_{Punjab}, O_{Arab}, C_{Harlem} ou β-talassemia.

De modo geral, a doença falciforme ocorre em cerca de um a cada 400 bebês afro-americanos. Oito por cento dos afro-americanos são portadores heterozigotos do gene falciforme e são denominados portadores de traço falciforme.

As manifestações clínicas proteicas das hemoglobinopatias falciformes são variáveis e podem ser associadas direta ou indiretamente à propensão de a hemoglobina S desoxigenada se polimerizar. A polimerização da hemoglobina falciforme distorce a morfologia do eritrócito, reduzindo a sua deformabilidade, causa uma redução significativa no seu ciclo de vida, aumenta a viscosidade sanguínea e predispõe a episódios de vaso-oclusão.

A triagem neonatal para hemoglobinopatias falciformes atualmente é rotineiro na maior parte dos EUA.* A identificação de bebês afetados no período do nascimento, quando combinada a programas de acompanhamento de educação dos pais, reduz de forma importante a morbidade e a mortalidade no início da infância.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas estão relacionados com a anemia hemolítica e à vaso-oclusão, que causa isquemia tissular e disfunção orgânica. O exame físico é normal ao nascimento, e os sintomas são raros antes dos 3-4 meses de idade, pois os altos níveis de hemoglobina fetal inibem as deformações do eritrócito. Próximo a 1 ano de idade, pode-se observar uma anemia hemolítica moderadamente grave. Esta causa palidez, fadiga e icterícia, e predispõe ao desenvolvimento de cálculos biliares durante a infância e adolescência. A congestão intensa do baço com células falciformes poderá causar esplenomegalia no início da infância, inclusive antes dos 3 meses de idade. Este fato representa um alto risco de infecção maciça por bactérias encapsuladas, particularmente o pneumococo. Cerca de 30% dos pacientes experimentam um ou mais episódios de sequestro esplênico agudo, caracterizado pelo súbito aumento do baço com uma quantidade significativa de eritrócitos, exacerbação aguda de anemia e, em casos graves, choque e morte. A exacerbação aguda da anemia também ocorre nas crises aplásticas, geralmente causada por infecção pelo parvovírus humano e outros vírus.

Episódios recorrentes de vaso-oclusão e de isquemia tissular levam a problemas agudos e crônicos. A dactilite, ou a síndrome da mão-pé, é o sintoma inicial mais comum da doença e ocorre em 50% das crianças antes dos 3 anos de idade. Episódios recorrentes de dor abdominal e musculoesquelética podem ser observados ao longo da vida. AVCs são observados em cerca de 8% das crianças e tendem a ser recorrentes. A chamada síndrome do tórax agudo, caracterizada por febre, dor torácica pleurítica e infiltrado pulmonar agudo com hipoxemia, é causada por infecção

*N. de R.T. No Brasil, a triagem para doença falciforme foi incluída no teste do pezinho em 2005 (HTTP://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/c7-0206-m.pdf).

Quadro 28-2 Manifestações clínicas comuns na doença falciforme

	Agudas	Crônicas
Crianças	Sepse bacteriana ou meningite[a] Sequestro esplênico[a] Crise aplástica Eventos vaso-oclusivos Dactilite Infarto ósseo Síndrome do tórax agudo[a] Isquemia[a] Priapismo	Asplenia funcional Retardo do crescimento e desenvolvimento Necrose avascular do quadril Hipostenúria Colelitíase
Adultos	Sepse bacteriana[a] Crise aplástica Eventos vaso-oclusivos Infarto ósseo Síndrome do tórax agudo[a] Acidente vascular cerebral (AVC)[a] Priapismo Síndrome aguda de falência múltipla dos órgãos[a]	Úlceras na perna Retinopatia proliferativa Necrose avascular do quadril Colecistite Falência crônica dos órgãos[a] Fígado Pulmão Rim Fertilidade reduzida

[a]Associado(a) a significativa taxa de mortalidade.

pulmonar, infarto ou embolia gordurosa a partir da medula óssea isquêmica. Todos os tecidos são suscetíveis ao comprometimento por vaso-oclusão, e a disfunção múltipla de órgãos é comum na idade adulta. O Quadro 28-2 lista as manifestações comuns da doença falciforme em crianças e em adultos.

B. Achados laboratoriais

Crianças com anemia falciforme (doença falciforme homozigótica) geralmente apresentam um nível basal de hemoglobina de 7-10 g/dL. Este valor pode cair para níveis potencialmente fatais durante crises de sequestração ou aplasia. A contagem basal de reticulócitos é marcadamente aumentada. A aremia é geralmente normocítica ou macrocítica, e o esfregaço de sangue periférico tipicamente mostra as células falciformes características, assim como inúmeras células em alvo. Pacientes com β-talassemia falciforme geralmente também apresentam um VCM baixo e hipocromia. Pacientes com β^+-talassemia falciforme tendem a apresentar mera hemólise e anemia. Pessoas com doença falciforme da hemoglobina apresentam um menor número de formas falciformes e maior número de células em alvo, e o nível de hemoglobina pode ser normal ou apenas levemente diminuído, pois a taxa de hemólise é muito menor do que na anemia falciforme.

A maior parte dos bebês que nascem nos EUA com hemoglobinopatias falciformes são identificados na triagem neonatal. Os resultados sugestivos da possibilidade de doença falciforme vão requerer confirmação imediata por eletroforese da hemoglobina. Crianças com anemia falciforme e com β^0-talassemia falciforme apresentam apenas as hemoglobinas S e F. Os indivíduos com β^+-talassemia falciforme apresentam uma preponderância da hemoglobina S com uma menor quantidade de hemoglobina A. Os indivíduos com a doença da hemoglobina C falciforme apresentam quantidades iguais das hemoglobinas S e C. O emprego de testes de solubilidade para detectar a presença de hemoglobina falciforme deverá ser evitado, pois é comum se encontrar um resultado negativo em bebês com doença falciforme e também porque a observação de um resultado positivo em uma criança maior não irá diferenciar o traço falciforme da doença propriamente dita. Portanto, a eletroforese da hemoglobina será sempre necessária para que se identifique um distúrbio falciforme com precisão.

Diagnóstico diferencial

A eletroforese da hemoglobina e, em alguns casos, estudos hematológicos dos pais, geralmente são suficientes para confirmar o diagnóstico correto de um distúrbio falciforme. Os bebês cujos testes de triagem neonatal mostram apenas as hemoglobinas F e S algumas vezes apresentam distúrbios distintos da anemia falciforme ou da β^0-talassemia falciforme. O mais importante desses distúrbios é uma condição de heterozigose composta de hemoglobina falciforme e persistência hereditária pancelular de hemoglobina fetal. Estas crianças, quando mais velhas, apresentarão tipicamente 30% de hemoglobina fetal e 70% de hemoglobina S, porém elas não desenvolvem anemia significativa ou episódios de vaso-oclusão.

Complicações

A isquemia e o infarto tissular recorrentes causam danos a praticamente todos os sistemas orgânicos. O Quadro 28-2 lista as complicações mais importantes. Os pacientes que necessitam de transfusões múltiplas se encontram em risco de desenvolver hemossiderose relacionada com a transfusão e aloanticorpos contra os eritrócitos.

Tratamento

O alicerce do tratamento é o engajamento em um programa que envolva a educação do paciente e da família, cuidados ambulatoriais abrangentes e o tratamento apropriado das complicações agudas. O importante para o sucesso de tal programa são os serviços psicossociais, os serviços de bancos de sangue e a disponibilidade imediata de informações básicas do paciente no ambiente onde as doenças agudas serão avaliadas e tratadas. O controle da anemia falciforme e da β^0-talassemia falciforme inclui a profilaxia com penicilina, que deverá ser iniciada em torno de 2 meses de idade e continuada pelo menos até os 5 anos.

O uso rotineiro da profilaxia com penicilina, na doença da hemoglobina C falciforme e na β^+-talassemia falciforme, é controversa. As vacinas pneumocócicas e conjugada e polissacarídeo deverão ser administradas a todas as crianças que apresentem doença falciforme. Outras imunizações de rotina, incluindo a vacinação anual contra a gripe, deverão ser providenciadas. Todas as doenças associadas à febre superior a 38,5°C deverão ser avaliadas imediatamente, com realização de culturas bacterianas, administração parenteral de antibióticos de amplo espectro e observação cuidadosa do paciente, hospitalar ou ambulatorial.

O tratamento dos episódios dolorosos de vaso-oclusão inclui a manutenção da hidratação adequada (evitando a hidratação excessiva), a correção da acidose quando presente, a administração da analgesia adequada, a manutenção da saturação normal de oxigênio e o tratamento de quaisquer infecções associadas.

As transfusões de eritrócitos desempenham um papel importante no tratamento. As transfusões são indicadas para melhorar a capacidade carreadora de oxigênio durante as exacerbações graves agudas da anemia, como ocorre durante os episódios de sequestro esplênico ou crise aplástica. As transfusões de eritrócitos não são indicadas para o tratamento da anemia crônica estabilizada, que em geral é bem tolerada, ou para episódios não complicados de dor por vaso-oclusão. A exsanguineotransfusão simples ou parcial, para reduzir a porcentagem de células falciformes circulantes, é indicada em alguns eventos agudos graves de vaso-oclusão e poderá salvar vidas. Estes eventos incluem AVC, síndrome do tórax agudo, moderada a grave, e insuficiência aguda de outros órgãos, que podem ameaçar a vida do paciente. As transfusões também podem ser realizadas antes de procedimentos de alto risco, como cirurgias com anestesia geral e arteriogramas com materiais de contraste iônico. Alguns pacientes que desenvolvem complicações graves de vaso-oclusão poderão se beneficiar da terapia de transfusão crônica. A indicação mais comum para transfusão é o AVC. Sem transfusões, crianças com AVC apresentam uma chance de 70-80% de recorrência do evento em um período de dois anos. Este risco de eventos neurológicos recorrentes é fortemente reduzido pela terapia de transfusão.

Um transplante bem-sucedido de células-tronco cura a doença falciforme, porém até hoje o seu emprego tem sido limitado devido aos riscos associados ao procedimento, à incapacidade de prever a gravidade de complicações futuras em crianças pequenas e à escassez de doadores irmãos HLA-idênticos. A administração diária de hidroxiureia por via oral eleva os níveis de hemoglobina fetal, reduz a hemólise e diminui cerca de 50% dos episódios de dor em adultos gravemente afetados pela anemia falciforme. Os efeitos hematológicos e a toxicidade de curto prazo da hidroxiureia em crianças são semelhantes àqueles observados em adultos. Por isso, a hidroxiureia está sendo cada vez mais utilizada em crianças e adolescentes selecionados, que apresentam complicações graves frequentes.

Prognóstico

A identificação precoce de bebês com doença falciforme por meio da triagem neonatal, combinada com os cuidados abrangentes que incluem a profilaxia com penicilina, tem reduzido a mortalidade na infância de forma significativa. Atualmente, a maioria dos pacientes vive bem até a idade adulta, porém eventualmente o óbito pode ocorrer por complicações da doença.

Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics: Health supervision for children with sickle cell disease. Pediatrics 2002;109:526 [PMID: 11875155].

Heeney MM: Hydroxyurea for children with sickle cell disease. Ped Clin N Am 2008;55:483 [PMID: 18381097].

Raphael RI: Pathophysiology and treatment of sickle cell disease. Clin Adv Hematol Oncol 2005;3:492 [PMID: 16167028].

Steinberg MH: Sickle cell anemia, the first molecular disease: Overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. Scientific World Journal 2008;8:1295 [PMID: 19112541].

4. Traço falciforme

Os indivíduos heterozigotos para o gene falciforme são referidos como possuidores do traço falciforme. Este estado genético de portador ocorre em 8% dos afro-americanos e é mais comum em algumas regiões da África e do Oriente Médio. Os bebês com traço falciforme são identificados por resultados de triagem neonatal que evidenciam as hemoglobinas FAS. Uma identificação precisa de indivíduos mais velhos com traço falciforme dependerá da eletroforese da hemoglobina, que mostra tipicamente cerca de 60% de hemoglobina A e em torno de 40% de hemoglobina S. A anemia e a hemólise estão ausentes, e o exame físico é normal. Os indivíduos com traço falciforme normalmente são saudáveis e não possuem doença alguma atribuída à presença da hemoglobina falciforme nos seus eritrócitos. A expectativa de vida é normal.

Os eritrócitos do traço falciforme são capazes de falcização, particularmente sob condições de hipoxemia significativa, e diversas anormalidades clínicas têm sido associadas ao estado de portador. A exposição à hipoxia ambiental (altitude > 3.100 m acima do nível do mar) poderá precipitar o infarto esplênico. Entretanto, a maior parte dos indivíduos falciformes que escolhem visitar estas altitudes para esquiar, caminhar ou escalar o faz sem dificuldade. Alguns desenvolvem certo grau de hipostenúria, e cerca de 4% experimentam hematúria não dolorosa e, em geral, microscópica — porém, algumas vezes, poderá ser macroscópica. Para a maioria, essas anormalidades renais são subclínicas e não progridem para uma disfunção renal significativa. A incidência de bacteriúria e de pielonefrite poderá aumentar durante a gravidez, porém as taxas gerais de morbidade e mortalidade da mãe e do bebê não são afetadas pela presença do traço falciforme na mulher grávida.

Um estudo epidemiológico feito em recrutas do exército, em treinamento básico militar, mostrou um maior risco de morte súbita não esclarecida após exercício extenuante em indivíduos com traço falciforme do que naqueles com hemoglobina normal. Este estudo aumentou a preocupação a respeito dos exercícios e do esforço em indivíduos portadores. Entretanto, evidências consideráveis sugerem que o exercício normalmente é seguro e que a *performance* atlética não é desfavoravelmente afetada pelo traço falciforme. A tolerância ao exercício é normal e a incidência de traço falciforme em jogadores profissionais de futebol negros é semelhante àquela encontrada na população afro-americana em geral, não sugerindo problemas na progressão profissional nesta carreira fisicamente extenuante. Por isso, as restrições para competições atléticas em crianças com traço falciforme não se fazem necessárias. O aspecto mais significativo do traço falciforme são suas implicações genéticas.

5. Distúrbios da hemoglobina C

A hemoglobina C é detectada por meio da triagem neonatal. Dois por cento dos afro-americanos são heterozigotos para a hemoglobina C e são referidos como portadores de traço de hemoglobina C. Tais indivíduos não apresentam sintomas, anemia ou hemólise, porém o esfregaço de sangue periférico poderá mostrar algumas células em alvo. A identificação de indivíduos com o traço da hemoglobina C é importante para o aconselhamento genético, particularmente com relação à possibilidade de doença da hemoglobina C falciforme na prole.

Os indivíduos homozigotos para a hemoglobina C apresentam uma anemia hemolítica microcítica leve e poderão desenvolver esplenomegalia. O esfregaço de sangue periférico evidencia a presença significativa de células em alvo. Como acontece em outros tipos de anemia hemolítica, as complicações da hemoglobina C homozigótica incluem cálculos biliares e crises aplásticas.

Olson JF: Hemoglobin C disease in infancy and childhood. J Pediatr 1994;125:745 [PMID: 7965426].

6. Distúrbios da hemoglobina E

A hemoglobina E é a segunda variante mais comum de hemoglobina em todo o mundo, com uma frequência deste gene superior a 10% em algumas regiões da Tailândia e do Camboja. No Sudeste Asiático, estima-se que 30 milhões de indivíduos apresentem o traço da hemoglobina E. Os indivíduos heterozigotos para a hemoglobina E apresentam as hemoglobinas FAE na triagem neonatal, são assintomáticos e, em geral, não apresentam anemia, porém poderão desenvolver microcitose leve. Os indivíduos homozigóticos para a hemoglobina E também são assintomáticos, porém podem apresentar anemia leve; o esfregaço de sangue periférico mostra microcitose e algumas células em alvo.

A hemoglobina E é de fundamental importância devido à sua interação com a β-talassemia. Os heterozigotos compostos para a hemoglobina E e a β^0-talassemia são normais ao nascer e, da mesma forma que os bebês homozigóticos para E, apresentam as hemoglobinas FE na triagem neonatal. Ao contrário dos homozigotos, eles desenvolvem, em seguida, uma anemia hipocrômica microcítica grave. Estas crianças poderão apresentar icterícia, hepatoesplenomegalia e crescimento insuficiente, caso o distúrbio não seja reconhecido e tratado apropriadamente. Em alguns casos, a anemia se agrava a ponto de necessitar de terapia de transfusão ao longo da vida. Em certas regiões dos EUA, a hemoglobina E/β^0-talassemia se tornou uma causa mais comum de anemia, dependente de transfusão, do que a β-talassemia homozigótica.

7. Outras hemoglobinopatias

Centenas de outras variantes das cadeias de globina humana têm sido descritas. Algumas, como as hemoglobinas D e G, são relativamente comuns. Os indivíduos heterozigotos, que são frequentemente identificados durante os programas de triagem neonatal para hemoglobinopatias, em geral são assintomáticos e não apresentam anemia ou hemólise. A principal importância da maioria das variantes da hemoglobina é o potencial para doença em indivíduos heterozigotos compostos, que também herdam um gene para a β-talassemia ou hemoglobina falciforme. Por exemplo, as crianças que são heterozigotas compostas para as hemoglobinas S e D_{Punjab} ($D_{Los\ Angeles}$) apresentam doença falciforme.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÊNITAS: DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO ERITRÓCITO

Os eritrócitos dependem do metabolismo anaeróbio da glicose, para manter níveis de trifosfato de adenosina suficientes para a homeostase. A glicólise também produz níveis de 2,3-difosfatoglicerato em quantidades necessárias para modular a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. O metabolismo da glicose, *via* hexose monofosfato, é necessário para gerar quantidades suficientes de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH) e de glutationa reduzida para proteger os eritrócitos do dano oxidativo. As deficiências congênitas de diversas enzimas da via glicolítica têm sido associadas a anemias hemolíticas. Em geral, as anormalidades morfológicas presentes no esfregaço do sangue periférico não são específicas, e a transmissão genética destes distúrbios é autossômica recessiva ou ligada ao X. Por isso, deve-se considerar a possibilidade de defeito enzimático do eritrócito durante a avaliação de um paciente com uma anemia hemolítica congênita, nas seguintes situações: quando o esfregaço do sangue periférico não mostrar um eritrócito com morfologia típica de distúrbios da membrana ou da hemoglobina (p. ex., esferócitos, formas falciformes, células em alvo); quando os distúrbios da hemoglobina forem excluídos por eletroforese e por testes de precipitação com isopropanol; e quando os estudos familiares não sugerirem um distúrbio autossômico dominante. O diagnóstico será confirmado pelo achado de um baixo nível da enzima deficiente.

Os dois distúrbios mais comuns do metabolismo do eritrócito são a deficiência de G6PD e de piruvato-cinase.

1. Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Ascendência africana, mediterrânea ou asiática.
- Hiperbilirrubinemia neonatal.
- Hemólise esporádica associada à infecção ou à ingestão de fármacos oxidantes ou do feijão-fava.
- Herança ligada ao X.

Considerações gerais

A deficiência de G6PD é o defeito enzimático do eritrócito mais comum associado à anemia hemolítica. O distúrbio resulta de herança recessiva ligada ao X e ocorre com alta frequência em indivíduos de origem africana, mediterrânea e asiática. Centenas de variantes de G6PD têm sido caracterizadas. Na maioria dos casos, a deficiência é devida à instabilidade da enzima; desse modo, os eritrócitos mais velhos são mais deficientes do que os mais jovens e incapazes de gerar NADH suficiente para manter os níveis necessários de glutationa reduzida, para proteger os eritrócitos do estresse oxidativo. Por isso, a maior parte dos indivíduos com deficiência de G6PD não apresenta uma anemia hemolítica crônica; em vez disso, apresentam episódios de hemólise em períodos de exposição ao estresse oxidativo, por infecções e uso de certos fármacos ou substâncias alimentares. A gravidade do distúrbio varia entre os grupos étnicos; a deficiência de G6PD em indivíduos de origem africana é menos grave do que em outros grupos étnicos.

Quadro 28-3 Alguns fármacos e agentes químicos comuns que podem induzir à anemia hemolítica em indivíduos com deficiência da G6PD

Acetanilida	Niridazol
Doxorrubicina	Nitrofurantoína
Furazolidona	Fenazopiridina
Azul de metileno	Primaquina
Ácido nalidíxico	Sulfametoxazol

Reproduzido, com permissão, a partir de Beutler E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N. Eng. J Med* 1991;324:171.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Bebês com deficiência de G6PD poderão apresentar hiperbilirrubinemia significativa e precisar de fototerapia ou exsanguineotransfusão, para prevenir o *kernicterus*. A deficiência é uma causa importante de hiperbilirrubinemia neonatal em bebês de origem mediterrânea ou asiática, porém menos importante em bebês de origem africana. As crianças mais velhas com deficiência da G6PD são assintomáticas e permanecem aparentemente normais entre os episódios de hemólise. Os episódios hemolíticos são, em geral, desencadeados por infecção ou pela ingestão de fármacos oxidantes, como os compostos antimaláricos e os antibióticos de sulfonamida (Quadro 28-3). A ingestão de feijão-fava pode causar hemólise em crianças de origem mediterrânea ou asiática, mas, em geral, não o faz em crianças de ascendência africana. Os episódios de hemólise estão associados à palidez, à icterícia, à hemoglobinúria e, em alguns casos, ao comprometimento cardiovascular.

B. Achados laboratoriais

A concentração de hemoglobina, a contagem de reticulócitos e o esfregaço do sangue periférico se encontram, em geral, normais na ausência de estresse oxidativo. Os episódios de hemólise estão associados a uma queda variável na concentração de hemoglobina. Células "mordidas" (*bite-cells*) ou "bolhosas" (*blister cells*) podem ser encontradas, com alguns esferócitos. A hemoglobinúria é comum, e a contagem de reticulócitos se eleva em poucos dias. Os corpúsculos de Heinz podem ser evidenciados com as colorações apropriadas. O diagnóstico é confirmado pelo achado de níveis reduzidos de G6PD nos eritrócitos. Como esta enzima é encontrada em quantidades elevadas nos reticulócitos, será mais apropriado realizar o teste no momento em que a contagem de reticulócitos estiver normal ou próxima ao normal.

Complicações

O *kernicterus* representa um risco para os bebês com hiperbilirrubinemia neonatal significativa. Os episódios de hemólise aguda, em crianças maiores, poderão representar risco de vida. Raras variantes da G6PD podem estar associadas à anemia hemolítica crônica; o curso clínico de pacientes que apresentam estas variantes poderá ser complicado pela esplenomegalia e pela formação de cálculos biliares.

Tratamento

A mais importante estratégia de tratamento é evitar as substâncias que sabidamente estão associadas à hemólise (ver Quadro 28-3). Para alguns pacientes de origem mediterrânea, asiática e do Oriente Médio, o consumo feijão-fava também deverá ser evitado. As infecções deverão ser tratadas imediatamente, e a administração de antibióticos deverá ser feita no momento apropriado. A maioria dos episódios de hemólise é autolimitada, porém as transfusões de eritrócitos poderão salvar vidas quando os sinais e sintomas indicarem comprometimento cardiovascular.

2. Deficiência da piruvato-cinase

A deficiência da piruvato-cinase é um distúrbio autossômico recessivo observado em todos os grupos étnicos, porém é mais comum no norte da Europa. A deficiência está associada a uma anemia hemolítica crônica de gravidade variável. Aproximadamente um terço dos indivíduos afetados apresenta icterícia e hemólise no período neonatal, necessitando de fototerapia ou exsanguineotransfusões. Ocasionalmente, o distúrbio leva à hidropsia fetal e à morte neonatal. Em outras crianças, a hemólise poderá requerer transfusões de eritrócitos ou ser suficientemente leve a ponto de passar despercebida durante anos. A icterícia e a esplenomegalia ocorrem com frequência nos casos mais graves. O diagnóstico de deficiência da piruvato-cinase é ocasionalmente sugerido pela presença de equinócitos no esfregaço de sangue periférico, porém estes sinais poderão estar ausentes antes da esplenectomia. O diagnóstico dependerá da demonstração de baixos níveis de atividade da piruvato-cinase nos eritrócitos.

O tratamento da piruvato-cinase dependerá da gravidade da hemólise. As transfusões sanguíneas poderão ser necessárias em caso de anemia significativa, e a esplenectomia poderá ser benéfica. Embora o procedimento não cure o distúrbio, alivia a anemia e seus sintomas. Caracteristicamente, a contagem de reticulócitos se eleva, e os equinócitos se tornam dominantes após a esplenectomia, apesar da redução da hemólise e da elevação do nível de hemoglobina.

Zanella AL: Red cell pyruvate kinase deficiency: Molecular and clinical aspects. Br J Haematol 2005;130(1):11 [PMID: 15982340].

ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

1. Anemia hemolítica autoimune

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Palidez, fadiga, icterícia e urina escura.
- Esplenomegalia.
- TAD positivo.
- Reticulócitos e esferócitos.

Considerações gerais

A anemia hemolítica autoimune adquirida é rara durante os primeiros 4 meses de vida, porém representa uma das causas

mais comuns de anemia aguda após o primeiro ano. Ela poderá aparecer como um problema isolado ou como complicador de uma infecção (hepatite, infecções do trato respiratório superior, mononucleose ou infecção por citomegalovírus), lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes, estados de imunodeficiência, incluindo a síndrome linfoproliferativa autoimune, ou, muito raramente, neoplasias.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A doença, em geral, aparece de forma aguda, com os sintomas de fraqueza, palidez, urina escura e fadiga. A icterícia é um achado importante, e a esplenomegalia está normalmente presente. Alguns casos apresentam um início mais crônico e insidioso. Evidências clínicas de uma doença subjacente podem estar presentes.

B. Achados laboratoriais

A anemia é normocrômica e normocítica, e poderá variar de leve a grave (concentração de hemoglobina < 5g/dL). A contagem e o índice de reticulócitos estão normalmente elevados, porém algumas vezes poderão estar normais ou baixos. Os esferócitos e os eritrócitos nucleados poderão ser encontrados no esfregaço do sangue periférico. Embora a leucocitose e a contagem elevada de plaquetas sejam comuns, algumas vezes a trombocitopenia é observada. Outros dados laboratoriais compatíveis com a hemólise são encontrados, como o aumento da bilirrubina indireta e total, da desidrogenase láctica, da aspartato aminotransferase e do urobilinogênio urinário. A hemólise intravascular é indicada pela hemoglobinemia ou pela hemoglobinúria. O exame da medula óssea evidencia marcada hiperplasia eritroide e hemofagocitose, porém raramente é necessário para o estabelecimento do diagnóstico.

Os estudos sorológicos ajudam na definição da fisiopatologia, no planejamento das estratégias terapêuticas e na avaliação do prognóstico (Quadro 28-4). Em quase todos os casos, os testes da antiglobulina direta e indireta (TAD e TAI) são positivos. A avaliação posterior permitirá a distinção entre três síndromes. A presença de IgG e a ativação baixa ou ausente do complemento nos eritrócitos do paciente, a atividade máxima do anticorpo *in vitro* a 37°C e a falta de especificidade antigênica ou uma especificidade semelhante ao Rh caracterizam a anemia hemolítica autoimune quente, com destruição extravascular pelo sistema reticuloendotelial. Em contraste, a detecção de complemento isolado nos eritrócitos, uma reatividade ideal *in vitro* a 4°C e uma especificidade antigênica para I ou i são dados diagnósticos da anemia hemolítica autoimune fria, com hemólise intravascular. Embora as aglutininas frias sejam relativamente comuns (≈10%) em indivíduos normais, os anticorpos frios clinicamente significativos são reativos *in vitro* a 30°C ou mais.

A hemoglobinúria paroxística fria apresenta, em geral, uma causa distinta. A avaliação laboratorial é idêntica à da anemia hemolítica autoimune fria, exceto em relação à especificidade antigênica (P) e à exibição da hemólise *in vitro*. A hemoglobinúria fria paroxística está quase sempre associada a infecções significativas, como pelo *Mycoplasma*, pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e pelo citomegalovírus (CMV). Os anticorpos quentes do tipo IgM são raros.

Quadro 28-4 Classificação da anemia hemolítica autoimune (AHAI) em crianças

Síndrome	AHAI quente	AHAI fria	Hemoglobinúria paroxística fria
Teste específico da antiglobulina IgG Complemento	Fortemente positivo Negativo ou fracamente positivo	Negativo Fortemente positivo	Negativo Fortemente positivo
Temperatura de reatividade máxima (*in vitro*)	37°C	4°C	4°C
Especificidade antigênica	Pode ser pan-aglutinina ou ter uma especificidade semelhante ao Rh	I ou i	P
Outras	. . .	. . .	Teste bifásico da hemolisina positivo
Fisiopatologia	Hemólise extravascular, destruição pelo sistema reticuloendotelial (p. ex., baço). Raramente um componente intravascular no início do curso clínico	Hemólise intravascular (pode ter componente extravascular)	Hemólise intravascular (pode ter componente extravascular)
Prognóstico	Pode ser mais crônico (> 3 meses) com morbidade significativa a mortalidade. Pode estar associado a um distúrbio primário (lúpus, imunodeficiência, etc.)	Geralmente agudo (> 3 meses). Bom prognóstico: geralmente associado à infecção	Agudo, autolimitado. Associado à infecção
Terapia	Responde ao bloqueio do sistema reticuloendotelial, incluindo esteroides (prednisona, 2 mg/kg/dia), IGIV (1 g/kg/dia por dois dias) ou esplenectomia	Pode não responder ao bloqueio do sistema reticuloendotelial. Casos graves poderão se beneficiar da plasmaférese	Geralmente autolimitado. Controle sintomático

IGIV, imunoglobulina intravenosa;

Diagnóstico diferencial

A anemia hemolítica autoimune deverá ser diferenciada das outras formas de anemia hemolítica, adquirida ou congênita. O TAD distingue a hemólise mediada pelo anticorpo de outras causas, como a esferocitose hereditária. A presença de outras citopenias e de anticorpos contra plaquetas ou neutrófilos sugere a síndrome de Evans, uma síndrome autoimune (p. ex., lúpus) ou uma imunodeficiência.

Complicações

A anemia poderá ser muito grave e resultar em choque cardiovascular, necessitando de manejo de emergência. Complicações da doença subjacentes, como o lúpus eritematoso sistêmico disseminado ou um estado de imunodeficiência, podem estar presentes.

Tratamento

O manejo clínico da doença subjacente é importante nos casos sintomáticos. A definição da síndrome clínica é um guia útil para o tratamento. A maioria dos pacientes com anemia hemolítica autoimune quente (nos quais a hemólise é principalmente extravascular) respondem à prednisona (2-4 mg/kg/dia). Após o tratamento inicial, a dose de corticosteroides poderá ser lentamente reduzida. Os pacientes poderão responder a 1 g de imunoglobulina intravenosa (IGIV) por quilograma por dia, durante dois dias, porém um número menor de pacientes responde melhor à IGIV do que à prednisona. Embora a taxa de remissão com esplenectomia possa ser de até 50%, particularmente na anemia hemolítica autoimune quente, este procedimento deverá ser cuidadosamente considerado em crianças pequenas e postergado até que outros tratamentos tenham falhado. Em casos graves que não respondam à terapia convencional, os agentes imunossupressores, como ciclofosfamida, azatioprina, bissulfan, micofenolato mofetil, sirolimus ou ciclosporina, poderão ser usados isoladamente ou em combinação com corticosteroides. Os três últimos poderão induzir a um menor grau de mielossupressão e ser de grande ajuda quando a hemólise estiver associada à síndrome de Evans ou à síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA). Em casos graves, o rituximab poderá representar uma alternativa bem-sucedida. O transplante tem sido realizado em um pequeno número de casos.

Os pacientes com anemia hemolítica autoimune fria e hemoglobinúria paroxística fria apresentam menor probabilidade de responder aos corticosteroides ou à IGIV. Como estas síndromes são mais provavelmente associadas a infecções e apresentam um curso agudo autolimitado, o tratamento de suporte deverá ser suficiente. A plasmaférese deverá ser eficiente na anemia hemolítica autoimune (IgM) fria grave, porque o anticorpo envolvido apresenta uma distribuição intravascular.

A terapia de suporte é crucial. Os pacientes com anticorpos que reagem em baixas temperaturas, particularmente no caso de hemoglobinúria paroxística fria, deverão ser mantidos em um ambiente aquecido. A transfusão poderá ser necessária devido às complicações da anemia grave, porém deverá ser realizada apenas quando não mais houver alternativa. Na maioria dos pacientes, não será encontrado um sangue compatível pelas provas cruzadas, e a unidade de menor incompatibilidade deverá ser identificada. A transfusão deverá ser feita cuidadosamente, começando com uma dose-teste (ver seção Medicina da Transfusão mais adiante neste capítulo). A identificação do fenótipo do paciente, em relação aos aloantígenos menores dos eritrócitos, poderá ser de grande ajuda para evitar a aloimunização ou realizar transfusões apropriadas, no caso dos aloanticorpos se elevarem após as transfusões iniciais. Os pacientes com hemólise intravascular grave poderão apresentar coagulação intravascular disseminada associada (CIVD), e, nestes casos, o tratamento com varfarina deverá ser considerado.

Prognóstico

O prognóstico da anemia hemolítica autoimune na infância é, em geral, bom, exceto na presença de doenças associadas (p. ex., imunodeficiência congênita, síndrome autoimune linfoproliferativa, Aids, lúpus eritematoso) quando a hemólise irá, provavelmente, apresentar um curso crônico. Em geral, as crianças com anemia hemolítica autoimune quente apresentam um maior risco para doenças mais graves e crônicas, com taxas mais elevadas de morbidade e de mortalidade. A hemólise e os testes de antiglobulina poderão se manter positivos por meses ou anos. Os pacientes com anemia hemolítica autoimune fria ou hemoglobinúria paroxística fria têm maior probabilidade de apresentar uma doença aguda autolimitada (< 3 meses). A hemoglobinúria paroxística fria é quase sempre associada à infecção (p. ex., infecção por *Mycoplasma*, CMV e EBV).

Bader-Meunier B: Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. Haematologica 2007;92:1589 [PMID: 18055994].
Naithani R: Autoimmune hemolytic anemia in children. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:309 [PMID: 17613874].
Petz LD: Unusual problems regarding autoimmune hemolytic anemias. In Petz LD, Garratty G (editors): *Acquired Immune Hemolytic Anemias,* 2nd ed. Churchill Livingstone, 2004:341–344.
Rao VK: Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALSP). Pediatr Blood Cancer 2009;52:847 [PMID: 19214977].
Vaglio S: Autoimmune hemolytic anemia in childhood: Serologic features in 100 cases. Transfusion 2007;47:50 [PMID: 17207229].

2. Anemia hemolítica adquirida não imune

A doença hepática poderá alterar a composição lipídica da membrana do eritrócito. Este fato, em geral, resulta na formação de células em alvo e não está associado à hemólise significativa.

Ocasionalmente, o comprometimento hepatocelular está associado à formação de acantócitos e à anemia hemolítica intensa. A doença renal poderá estar associada à hemólise significativa; um exemplo é a síndrome hemolítico-urêmica. Neste distúrbios, a hemólise está associada à presença, no esfregaço do sangue periférico, de equinócitos, células em forma de capacete, eritrócitos fragmentados e esferócitos.

Uma anemia hemolítica microangiopática, com eritrócitos fragmentados e alguns esferócitos, poderá ser observada em alguns casos associados à coagulação intravascular e deposição de fibrina no interior dos vasos. Isso ocorre na CIVD como complicação de infecções graves, mas também poderá ocorrer quando a coagulação intravascular for localizada, como no caso dos hemangiomas cavernosos gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt). Os eritrócitos fragmentados também poderão ser causados por dano mecânico (p. ex., associados a próteses valvares cardíacas).

POLICITEMIA E METEMOGLOBINEMIA

ERITROCITOSE CONGÊNITA (POLICITEMIA FAMILIAR)

Em crianças, a policitemia é geralmente secundária à hipoxemia crônica. Entretanto, várias famílias com eritrocitose congênita têm sido descritas. O distúrbio difere da policitemia propriamente dita no fato de que apenas os eritrócitos são afetados; a contagem de leucócitos e plaquetas é normal. Ela é um distúrbio de transmissão autossômica dominante ou recessiva. Normalmente, não ocorrem sinais físicos, exceto pela pletora e pela esplenomegalia. O nível da hemoglobina poderá alcançar até 27 g/dL. Os pacientes normalmente não apresentam sintomas, além de cefaleia e letargia. Estudos foram feitos, em uma série de famílias, e revelaram (1) hemoglobina anormal com alteração da afinidade pelo oxigênio, (2) difosfoglicerato do eritrócito reduzido, (3) elevação autônoma da produção de eritropoietina e (4) hipersensibilidade de precursores eritroides à eritropoietina.

Não há indicações para tratamento, a menos que os sintomas sejam significativos. A sangria (flebotomia terapêutica) é o tratamento de escolha.

POLICITEMIA SECUNDÁRIA

A policitemia secundária ocorre em resposta à hipoxemia. A causa mais comum de policitemia secundária em crianças são as miocardiopatias congênitas cianóticas. Ela também ocorre no caso de doenças pulmonares crônicas, como a fibrose cística. Indivíduos que vivem em locais de altitudes extremas, assim como alguns indivíduos com metemoglobinemia, desenvolvem policitemia. Ela tem sido descrita, em casos esporádicos, na ausência de hipoxemia e em associação a tumores renais, tumores cerebrais, doença de Cushing ou hidronefrose.

A policitemia poderá ocorrer no período neonatal; ela é particularmente exacerbada em bebês prematuros ou pequenos à idade gestacional. Nestes bebês, a policitemia costuma estar associada a outros sintomas. Poderá aparecer em bebês de mães diabéticas, na síndrome de Down ou como uma complicação da hiperplasia suprarrenal congênita.

A deficiência em ferro poderá complicar a policitemia e agravar a hiperviscosidade associada. Deve-se sempre suspeitar desta situação quando o VCM apresentar valores abaixo do nível normal. As anomalias de coagulação e sangramento, incluindo a trombocitopenia, a coagulopatia de consumo leve e a atividade fibrinolítica elevada, têm sido descritas em pacientes cardiopatas gravemente policitêmicos. O sangramento poderá ser grave durante a cirurgia.

O tratamento ideal para a policitemia secundária é a correção do distúrbio básico. Quando isso não puder ser feito, poderá ser necessária uma sangria para controlar os sintomas. A suficiência de ferro deverá ser mantida. A hidratação adequada do paciente e a sangria (flebotomia terapêutica) com substituição por plasma poderão ser indicadas antes da realização de procedimentos cirúrgicos maiores. Estas medidas impedem as complicações de trombose e hemorragia. A exsanguineotransfusão isovolumétrica é o tratamento de escolha para os casos graves.

METEMOGLOBINEMIA

A metemoglobina é continuamente gerada, em um ritmo lento, pela oxidação do íon ferro da molécula heme ao seu estado férrico. Em condições normais, ele é enzimaticamente reduzido quando se liga à hemoglobina. A metemoglobina é incapaz de transportar oxigênio e causa um deslocamento na curva de dissociação da oxi-hemoglobina residual. A cianose é produzida com níveis de metemoglobina de aproximadamente 15% ou mais. Os níveis de metemoglobina se elevam como consequência de diversos mecanismos.

1. Hemoglobina M

A designação M é dada a diversas hemoglobinas anormais associadas à metemoglobinemia. Os indivíduos afetados são heterozigotos para o gene, que é transmitido como um distúrbio autossômico dominante. Os diferentes tipos de hemoglobina M resultam das diferentes substituições dos aminoácidos na α-globina ou β-globina. A eletroforese da hemoglobina em pH normal nem sempre irá identificar a hemoglobina anormal, e a focalização isoelétrica poderá ser necessária. O paciente apresenta cianose, mas costuma ser assintomático sob os demais aspectos. A tolerância ao exercício poderá estar normal, e a expectativa de vida não é afetada. Este tipo de metemoglobinemia não responde a qualquer forma de tratamento.

2. Metemoglobinemia congênita por deficiências enzimáticas

A metemoglobinemia congênita é mais frequentemente causada pela deficiência congênita da enzima redutora diaforase I (coenzima fator I). Ela é transmitida de forma autossômica recessiva. Os pacientes afetados poderão apresentar até 40% de metemoglobina, porém não têm sintomas, embora possa se observar uma policitemia compensatória leve. Os pacientes com metemoglobinemia associada à deficiência de diaforase I respondem prontamente ao tratamento com ácido ascórbico e azul de metileno (ver próxima seção), porém o tratamento não é comumente indicado.

3. Metemoglobinemia adquirida

Diversos compostos ativam a oxidação da hemoglobina do seu estado ferroso ao férrico, formando a metemoglobina. Estes incluem os nitritos e os nitratos (água contaminada), os cloratos e as quinonas. Os fármacos deste grupo são os corantes de anilina, sulfonamidas, acetanilida, fenacetina, subnitrato de bismuto e clorato de potássio. Deve-se suspeitar de envenenamento com um fármaco ou produto químico contendo uma destas substâncias no caso de qualquer bebê ou criança que apresente cianose súbita. Os níveis de metemoglobina, nestes casos, poderão estar extremamente elevados e levar à anoxia, dispneia, inconsciência, falência circulatória e morte. Os lactentes pequenos e os recém-nascidos são mais suscetíveis à metemoglobinemia adquirida, pois as suas hemácias apresentam dificuldade em reduzir a hemoglobina, provavelmente porque a sua enzima NADH metemoglobina redutase esteja temporariamente deficiente. Os bebês com acidose metabólica originada por diarreia e desidratação, ou outras causas, poderão desenvolver metemoglobinemia.

Os pacientes com a forma adquirida de metemoglobinemia respondem significativamente ao azul de metileno, com uma dose intravenosa de 1-2 mg/kg. Para os bebês e crianças pequenas, recomenda-se uma dose menor (1-1,5 mg/kg). A administração oral ou intravenosa de ácido ascórbico também reduz a metemoglobinemia, porém a resposta é mais lenta.

DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS

NEUTROPENIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Frequência aumentada de infecções.
- Ulceração da mucosa oral e gengivite.
- Níveis normais de eritrócitos e plaquetas.

Considerações gerais

A neutropenia é definida por uma contagem absoluta de neutrófilos (granulócitos) inferior a 1.500/μL na infância ou inferior a 1.000/μL entre as idades de 1 mês e 2 anos. Durante os primeiros dias de vida, uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 3.500/μL pode ser interpretada como neutropenia. A neutropenia resulta da ausência ou da deficiência das células progenitoras de granulócitos, da maturação mieloide deficiente ou suprimida, da produção reduzida de citocinas hematopoiéticas (p. ex., fator estimulador de colônias de granulócitos [G-CSF] ou fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF]), da liberação medular reduzida, do aumento da apoptose, da destruição ou do consumo dos neutrófilos ou, no caso da pseudoneutropenia, por aumento do "*pool*" marginal (compartimento marginal) de neutrófilos (Quadro 28-5).

Os tipos mais graves de neutropenia congênita incluem a disgênese reticular (aleucocitose congênita), a síndrome de Kostmann (neutropenia grave com defeito de maturação nas células progenitoras de medula), a síndrome de Shwachman (neutropenia com insuficiência pancreática), a neutropenia com estados de imunodeficiência, a neutropenia cíclica e a mielocatexia ou disgranulopoiese. As mutações genéticas responsáveis pela síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman e neutropenia cíclica foram caracterizadas. A neutropenia também pode estar associada às doenças metabólicas e de depósito, e aos estados de imunodeficiência. As causas mais comuns de neutropenia são infecções virais ou fármacos, levando à diminuição na produção de neutrófilos pela medula óssea ou ao aumento de sua destruição, ou a ambos. As infecções bacterianas graves podem estar associadas à neutropenia. Embora rara, a neutropenia aloimune neonatal poderá ser grave e associada a um alto risco de infecção. A neutropenia autoimune da mãe poderá levar a uma transferência passiva de anticorpos para o feto e a uma consequente neutropenia no neonato. As neoplasias, a osteoporose, as síndromes de insuficiência medular e o hiperesplenismo, em geral, não estão associados à neutropenia isolada.

Quadro 28-5 Classificação da neutropenia na infância

Neutropenia congênita com anormalidades da célula progenitora
Disgênese reticular
Neutropenia cíclica
Neutropenia congênita com anormalidades da linhagem comprometida de células progenitoras mieloides
Neutropenia com distúrbios de imunodeficiência (células T e células B)
Neutropenia congênita grave (síndrome de Kostmann)
Neutropenia idiopática crônica da infância
Mielocatexia com dismielopoiese
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Shwachman
Hipoplasia da cartilagem-cabelo
Disceratose congênita
Anemia de Fanconi
Acidemias orgânicas (p. ex., propriônica, metilmalônica)
Glicogenose Ib
Osteoporose
Neutropenias adquiridas que afetam as células progenitoras
Neoplasias (leucemia, linfoma) e distúrbios pré-leucêmicos
Fármacos ou substâncias tóxicas
Radiação ionizante
Anemia aplástica
Neutropenias adquiridas que afetam a linhagem comprometida de progenitores mieloides ou a sobrevivência de neutrófilos maduros
Granulopoiese ineficiente (deficiência de vitamina B_{12}, folato e cobre)
Infecção
Imune (aloimune neonatal ou autoimune; autoimune ou neutropenia benigna crônica da infância)
Hiperesplenismo

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção aguda grave, de origem bacteriana ou fúngica, é a complicação mais significativa da neutropenia. Embora o risco seja maior quando a contagem absoluta de neutrófilos é inferior a 500/μL, a real suscetibilidade é variável e dependerá da causa da neutropenia, das reservas medulares e de outros fatores. Os tipos mais comuns de infecções incluem septicemia, celulite, abscessos cutâneos, pneumonia e abscessos perirretais. A sinusite, as úlceras aftosas, a gengivite e a doença periodontal também causam problemas significativos. Além dos sinais e sintomas localizados, os pacientes poderão apresentar calafrios, febre e mal-estar. Na maioria dos casos, o baço e o fígado não estão aumentados. O *Staphylococcus aureus* e as bactérias gram-negativas representam os patógenos mais comuns.

B. Achados laboratoriais

Os neutrófilos estão ausentes ou marcadamente reduzidos no esfregaço do sangue periférico. Na maioria das formas de neutropenia ou agranulocitose, os monócitos e os linfócitos estão normais assim como os eritrócitos e plaquetas. A medula óssea, em geral, apresenta a série eritroide normal, com um número adequado de megacariócitos; porém, pode-se observar marcante redução nas células mieloides ou um retardo significativo na maturação desta série. A celularidade total poderá estar reduzida.

Na avaliação da neutropenia (p. ex., persistente, intermitente, cíclica), deve-se ficar atento à sua duração e padrão, aos tipos de infecção e sua frequência, e às anormalidades fenotípicas encontradas no exame físico. É útil que se faça uma anamnese familiar cautelosa e a avaliação das contagens sanguíneas dos pais. Se uma causa adquirida, como uma infecção viral ou por fármaco, não estiver óbvia e não for identificada outra doença primária, deve-se proceder às contagens de leucócitos total e diferencial, de plaquetas e de reticulócitos duas vezes por semana, durante quatro a seis semanas, para determinar a possibilidade de neutropenia cíclica. A aspiração e a biópsia da medula óssea são muito importantes na caracterização dos aspectos morfológicos da mielopoiese. A avaliação da contagem de neutrófilos em resposta à infusão de corticosteroides poderá documentar as reservas da medula. Outros testes úteis no diagnóstico incluem avaliação de anticorpos antineutrófilos, níveis de imunoglobulina, anticorpos antinucleares e fenotipagem dos linfócitos, para detectar os estados de imunodeficiência. As culturas de medula óssea são importantes para definir os números de células progenitoras comprometidas com as séries mieloides ou a presença de fatores inibitórios. Os níveis de citocinas no plasma ou as células mononucleares podem ser avaliados diretamente. Alguns distúrbios neutropênicos apresentam funcionamento anormal dos neutrófilos. Estudos recentes documentaram anormalidades em um gene antiapoptótico, *HAX1*, e no gene da elastase, *ELA2*, na síndrome de Kostmann e mutações em *ELA2* na neutropenia cíclica. Foi descrita uma mutação para a síndrome de Shwachman. Um aumento da apoptose tem sido descrito em precursores da medula ou em neutrófilos circulantes, no caso de distúrbios congênitos graves.

Tratamento

Os agentes tóxicos identificados deverão ser eliminados ou as doenças a eles associadas (p. ex., infecções) deverão ser tratadas. O tratamento antimicrobiano profilático não é indicado para pacientes sem febre e assintomáticos. O uso de G-CSF recombinante irá aumentar as contagens de neutrófilos na maioria dos pacientes; o GM-CSF poderá ser considerado. Os pacientes poderão começar a receber uma dose subcutânea ou intravenosa de 3-5 mcg/kg/dia de G-CSF (filgrastim) uma vez ao dia. Dependendo das contagens observadas, a dose poderá ser ajustada. Para os pacientes com neutropenia congênita, a dose poderá ser regulada, a fim de manter a contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 10.000/μL. Alguns pacientes mantêm contagens adequadas com a administração de G-CSF em duas ou três vezes por semana. O tratamento irá reduzir as complicações infecciosas, porém poderá ter efeito reduzido sobre a doença periodontal. Entretanto, nem todos os pacientes com síndromes neutropênicas precisam de G-CSF (p. ex., neutropenia benigna crônica da infância). Os pacientes com neutropenia cíclica poderão apresentar um menor número de infecções conforme forem ficando mais velhos.

Prognóstico

O prognóstico varia amplamente de acordo com a causa e a gravidade da neutropenia. Nos casos graves, com agranulocitose persistente, o prognóstico é ruim apesar do tratamento com antibióticos; nas formas leves ou cíclicas de neutropenia, os sintomas poderão ser mínimos, e o prognóstico para a expectativa de vida normal, excelente. O G-CSF tem o potencial de prolongar a expectativa de vida. Até 50% dos pacientes com síndrome de Shwachman poderão desenvolver anemia aplástica, mielodisplasia ou leucemia ao longo da vida. Os pacientes com síndrome de Kostmann também apresentam um potencial para a leucemia.

Bader-Meunier B: Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. Haematologica 2007;92:1589 [PMID: 18055994].

Boztug K: Congenital neutropenia syndromes. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:259 [PMID: 18424332].

Germeshausen M: Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. Blood 2007;109:93 [PMID: 16985178].

Grenda DS: Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. Blood 2007;109:93 [PMID: 17761833].

Klein C: HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 2007;39:86 [PMID: 17187068].

Sera Y: A comparison of the defective granulopoiesis in childhood cyclic neutropenia and in severe congenital neutropenia. Haematologica 2005;90:1032 [PMID: 16079102].

NEUTROFILIA

A neutrofilia é definida por um aumento na contagem absoluta de neutrófilos no sangue periférico para um valor superior a 7.500-8.500/μL em bebês, crianças e adultos. Para alimentar a contagem periférica elevada, os neutrófilos poderão se mobilizar a partir do reservatório da medula óssea ou do *pool* marginal periférico. A neutrofilia está fortemente associada às infecções bacterianas ou virais, às doenças inflamatórias (p. ex., artrite reumatoide juvenil, doença inflamatória intestinal, doença de Kawasaki), à asplenia funcional ou cirúrgica, à insuficiência hepática, à cetoacidose diabética, à azotemia, aos distúrbios congênitos de função neutrofílica (p. ex., doença granulomatosa crônica, deficiência de aderência do leucócito) e à hemólise. Os fármacos, como corticosteroides, lítio e epinefrina, elevam a contagem sanguínea de neutrófilos. Os corticosteroides causam a liberação de neutrófilos a partir das reservas medulares, inibem a saída de neutrófilos dos leitos capilares e retardam a morte celular por apoptose. A epinefrina induz à liberação a partir das reservas marginais. A neutrofilia aguda tem sido observada após situações de estresse, como choque elétrico, trauma, queimaduras, cirurgia e distúrbios emocionais. Os tumores que envolvem a medula óssea, como linfomas, neuroblastomas e rabdomiossarcomas, poderão estar associados à leucocitose e à presença de células mieloides imaturas no sangue periférico. Os bebês com síndrome de Down apresentam regulação deficiente da proliferação e maturação das séries mieloides, e poderão desenvolver neutrofilia. Algumas vezes, esse processo poderá afetar outras linhagens celulares e mimetizar distúrbios mieloproliferativos ou a leucemia aguda.

As neutrofilias deverão ser distinguidas dos distúrbios mieloproliferativos, como a leucemia mielógena crônica e a leucemia mielógena crônica juvenil. Em geral, anormalidades envolvendo outras linhagens celulares, o aparecimento de células imaturas no esfregaço sanguíneo e a ocorrência de hepatoesplenomegalia representam importantes características diferenciais.

DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO NEUTROFÍLICA

Os neutrófilos desempenham um papel fundamental nas defesas do hospedeiro. Circulando nos leitos capilares, eles aderem ao endotélio vascular adjacente aos sítios de infecção e inflamação. Movendo-se entre as células endoteliais, o neutrófilo migra em direção ao agente agressor. O contato com um agente microbiano que esteja adequadamente opsonizado pelo complemento ou por anticorpos desencadeia a ingestão, um processo no qual a corrente citoplasmática leva à formação de pseudópodes que se fundem em torno do invasor, encapsulando-o em um fagossomo. Durante a fase de ingestão, o sistema da enzima oxidase se reúne e é ativado, captando oxigênio do meio ambiente e reduzindo-o para formar seus metabólitos tóxicos, fundamentais à atividade microbiana. Ao mesmo tempo, os grânulos das duas classes principais (grânulos azurófilo-primários e específico-secundários) se fundem e liberam seus conteúdos no interior do fagolisossomo. A concentração de metabólitos tóxicos de oxigênio (p. ex., peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, radical hidroxila) e de outros compostos (p. ex., proteases, proteínas catiônicas, catepsinas, defensinas) aumenta drasticamente, levando à morte e dissolução do agente microbiano. Complexos processos fisiológicos e bioquímicos sustentam e controlam estas funções. Defeitos no funcionamento de qualquer um destes processos poderá levar a um funcionamento celular inadequado e ao aumento do risco de infecção.

Classificação

O Quadro 28-6 resume os distúrbios congênitos da função dos neutrófilos. Foi descrita recentemente uma síndrome de disfunção grave do neutrófilo e de infecções graves associadas a uma mutação em uma molécula sinalizadora da GTPase, Rac2. Novas síndromes de disfunção imunológica inata incluem distúrbios na interferona, no receptor de interleucina-12 e nas vias de sinalização, levando à disfunção de monócitos e macrófagos, e à associação das vias de sinalização do receptor *toll-like* (deficiência associada ao receptor de interleucina-1 [IRAK]) a infecções bacterianas recorrentes. A deficiência de adesão do leucócito (DAL) III é um distúrbio caracterizado por hemorragia grave, comprometimento da adesão do leucócito e inflamação endotelial, e está associada a mutações no gene *FERMT3*, que codifica uma proteína fundamental para a função intracelular das β-integrinas. Outras causas congênitas ou adquiridas da disfunção leve a moderada do neutrófilo incluem distúrbios metabólicos (p. ex., glicogenoses, diabetes melito, insuficiência renal e hipofosfatemia), infecções virais e determinados fármacos. Os neutrófilos dos recém-nascidos apresentam aderência, quimiotaxia e atividade bactericida anormais. As células dos pacientes com lesões térmicas, trauma e infecções fulminantes apresentam defeitos na sua motilidade e atividade bactericida, semelhantes aos encontrados nos neonatos.

Achados clínicos

A recorrência de infecções bacterianas ou fúngicas é a principal característica da disfunção neutrofílica. Embora muitos pacientes apresentem períodos livres de infecção, os episódios de pneumonia, sinusite, celulite, infecções mucosas e cutâneas (incluindo abscessos perianais ou peritonsilares) e linfadenites são frequentes. Como ocorre na neutropenia, as úlceras aftosas das membranas mucosas, a gengivite grave e a doença periodontal também representam complicações importantes. Em geral, o *S. aureus* ou organismos gram-negativos são rotineiramente isolados de locais infectados; outros organismos poderão estar especificamente associados a um distúrbio de função neutrofílica definido. Em alguns distúrbios, os fungos contribuem para um número crescente de infecções. Infecções profundas ou generalizadas, como osteomielite, abscessos hepáticos, sepse, meningite e lesões necróticas ou gangrenosas de tecidos moles, ocorrem em síndromes específicas (p. ex., deficiência de aderência do leucócito ou doença granulomatosa crônica). Os pacientes com disfunção grave do neutrófilo poderão evoluir para o óbito durante a infância por infecções graves ou complicações associadas. O Quadro 28-6 resume os achados laboratoriais pertinentes.

Tratamento

Os pilares do controle destes distúrbios são a antecipação da possibilidade de infecções e as tentativas agressivas para identificar os focos e os agentes causadores. Os procedimentos cirúrgicos para alcançar estes objetivos poderão ser tanto diagnósticos quanto terapêuticos. Deve-se iniciar, sem demora, a administração de antibióticos de amplo espectro, abrangendo os prováveis organismos, e, em seguida, trocar para agentes antimicrobinanos específicos tão logo seja estabelecido o diagnóstico microbiológico. Quando as infecções não respondem a essas medidas ou são recorrentes, as transfusões podem ser úteis.

O controle crônico inclui a profilaxia com antibióticos. O sulfametoxazol-trimetoprima e alguns outros antibióticos aumentam a atividade bactericida dos neutrófilos de pacientes com doença granulomatosa crônica. Alguns pacientes com síndrome de Chédiak-Higashi melhoram clinicamente quando recebem ácido ascórbico. A γ-interferona recombinante reduz o número e a gravidade de infecções em pacientes com doença granulomatosa crônica. A demonstração desta propriedade em um grupo de pacientes aumentou a possibilidade de que as citocinas, os fatores de crescimento e outros modificadores da atividade biológica possam ser de grande ajuda em outras situações na prevenção de infecções recorrentes. O transplante de medula óssea tem sido tentado na maioria das síndromes maiores de disfunção neutrofílica congênita; a reconstituição com células normais e o restabelecimento da função celular têm sido documentados. A combinação da engenharia genética com o transplante autólogo de medula óssea poderá representar uma estratégia futura para a cura destes distúrbios.

Prognóstico

No caso de distúrbios leves a moderados, a antecipação da possibilidade das infecções e o controle médico conservador asseguram um prognóstico razoável. Nos distúrbios mais graves, ainda são observados excesso de morbidade e mortalidade significativa. Em algumas doenças, o desenvolvimento de complicações não infecciosas, como a fase linfoproliferativa da síndrome de Chédiak-Higashi ou as síndromes inflamatórias na doença granulomatosa crônica, poderá influenciar o prognóstico.

Ambruso DR: Human neutrophil immunodeficiency syndrome is associated with an inhibitory Rac2 mutation. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:4654 [PMID: 10758162].

Quadro 28-6 Classificação dos distúrbios congênitos de função do neutrófilo

Distúrbio	Manifestações clínicas	Distúrbio funcional	Distúrbio bioquímico	Transmissão genética (cromossomo; gene)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Albinismo oculocutâneo, fotofobia, nistagmo, ataxia. Infecções recorrentes da pele, trato respiratório e membranas mucosas com organismos gram-positivos e gram-negativos. Muitos pacientes morrem durante a fase linfoproliferativa com hepatomegalia, febre. Esta pode ser uma síndrome hemofagocítica associada a vírus, secundária à infecção pelo vírus Epstein-Barr. Pacientes mais velhos poderão desenvolver doença degenerativa do SNC.	Neutropenia. Neutrófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas e todas as células que contêm grânulos apresentam grânulos gigantes. O distúrbio mais significativo ocorre na quimiotaxia. Também ocorrem distúrbios mais leves na atividade microbicida e na desgranulação.	Distúrbio genético identificado. Alterações na fusão da membrana com formação de grânulos gigantes. Outras anormalidades bioquímicas no AMPc e GMPc; organização de microtúbulos.	Autossômica recessiva (1q42,1-,2; *CHS1*)
Deficiência de aderência do leucócito I	Infecções recorrentes dos tecidos moles, incluindo gengivite, otite, mucosite, periodontite, infecções cutâneas. Retardo da queda do coto umbilical no recém-nascido e distúrbios da cicatrização.	Neutrofilia. Aderência reduzida às superfícies, levando à diminuição da quimiotaxia.	Ausência ou deficiência parcial das glicoproteínas de superfície CD11/CD18.	Autossômica recessiva (12q22,3; *ITGB2*)
Deficiência de aderência do leucócito II	Infecções recorrentes, retardo mental, anomalias cranio-faciais, baixa estatura.	Neutrofilia. Interações de "rolamento" deficientes com as células endoteliais. Eritrócitos apresentam fenótipo de Bombay.	Deficiência na fucosil transferase leva à deficiência do antígeno sialil Lewis X, que interage com a selectina P da célula endotelial para estabelecer o rolamento do neutrófilo, um pré-requisito para a aderência e a diapedese.	Autossômica recessiva (11p11,2; *SLC35C1*)
Doença granulomatosa crônica	Infecções purulentas recorrentes com bactérias catalase-positivas e fungos. Pode envolver a pele e membranas mucosas. Os pacientes também desenvolvem infecções profundas (linfonodos, pulmões, fígado, ossos) e sepse.	Neutrofilia. Neutrófilos mostram atividade bactericida deficiente, porém quimiotaxia e ingestão normais. Defeito no sistema da enzima oxidase, levando à ausência ou a uma produção diminuída de metabólitos de oxigênio tóxicos para os microrganismos.	Vários distúrbios moleculares nos componentes da oxidase. Citocromo b558 ausente com expressão reduzida de (1) ou (2): (1) gp91-phox (2) p22-phox P47-phox ou p67-phox ausentes (componentes citosólicos).	Ligada ao X em 60-65% dos casos (Xp21,1;*CYBB*) Autossômica recessiva em 5% dos casos (16q24; *CYBA*) Autossômica recessiva em 30% dos casos (7q11,23; *NCF1* e 1q25; *NCF2*, respectivamente)
Deficiência de mieloperoxidase	Geralmente saudável. Infecções fúngicas associadas a doenças sistêmicas (p. ex., diabetes).	Capacidade reduzida para aumentar a atividade microbicida mediada pelo peróxido de hidrogênio.	Mieloperoxidase reduzida ou ausente; distúrbio pós-translacional no processamento da proteína.	Autossômica recessiva (17q22-23)
Deficiência específica de grânulos	Infecções recorrentes cutâneas e dos tecidos profundos.	Quimiotaxia e atividade bactericida reduzidas.	Falha na produção de grânulos específicos ou de seus conteúdos durante a mielopoiese. Defeito no fator de transcrição.	Autossômica recessiva (14q11,2; *CEBPε*)

AMPc, monofosfato cíclico de adenosina; GMPc, monofosfato cíclico de guanosina; SNC, sistema nervoso central.

Ambruso DR, Johnston RB Jr: Chronic granulomatous disease of childhood. In Chernick V, Boat TF (editors): *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. WB Saunders, 2006:982–991.

Dinauer MC: Disorders of neutrophil function: An overview. Methods Mol Biol 2007;412:489 [PMID: 18453130].

LINFOCITOSE

Desde a primeira semana até o quinto ano de vida, os linfócitos representam o tipo de leucócito mais numeroso no sangue humano. Após esse período, a proporção é gradualmente invertida, para atingir um padrão adulto de predominância neutrofílica. Uma linfocitose absoluta na infância está associada a infecções virais agudas ou crônicas, coqueluche, sífilis, tuberculose e hipertireoidismo. Outras condições não infecciosas, fármacos, hipersensibilidade e reações séricas causam linfocitose.

A febre, os sintomas do trato respiratório superior, as queixas gastrintestinais e as erupções cutâneas constituem pistas diagnósticas para distinguir entre as causas infecciosas e as não infecciosas. O aumento do fígado, do baço ou dos linfonodos é crucial para o diagnóstico diferencial, que inclui leucemia aguda e linfoma. A maior parte dos casos de mononucloese infecciosa está associada à hepatoesplenomegalia ou adenopatia. A ausência de anemia e trombocitopenia ajuda na diferenciação destes distúrbios. A avaliação da morfologia dos linfócitos no esfregaço do sangue periférico é crucial. As causas infecciosas, particularmente na mononucleose infecciosa, estão associadas a características atípicas dos linfócitos, como citoplasma basofílico, presença de vacúolos, cromatina fina e menos densa, e núcleo indentado. Estas características são distintas da morfologia típica associada à leucemia linfoblástica. A linfocitose na infância é mais comumente associada a infecções e desaparece com a resolução da doença primária.

EOSINOFILIA

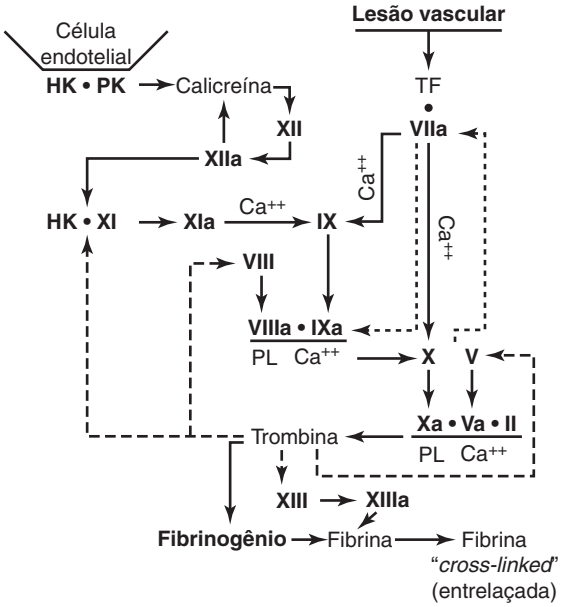
A eosinofilia em bebês e crianças é definida por uma contagem absoluta de eosinófilos superior a 300/μL. A produção de eosinófilos pela medula é estimulada pela citocina interleucina-5. As alergias, particularmente o eczema, são as causas primárias de eosinofilia em crianças. A eosinofilia também ocorre nas reações a fármacos, com tumores (linfomas Hodgkin e não Hodgkin, e tumores cerebrais) e com síndromes de imunodeficiência e histiocitose. As contagens elevadas de eosinófilos representam uma importante característica de diversas infecções parasitárias invasivas. Os distúrbios gastrintestinais, como hepatite crônica, colite ulcerativa, doença de Crohn e doença da precipitina do leite poderão estar associados à eosinofilia. Contagens sanguíneas elevadas de eosinófilos têm sido observadas em diversas famílias, sem associação a nenhuma doença específica. Causas raras de eosinofilia incluem a síndrome hipereosinofílica, caracterizada por contagens superiores a 1.500/μL e pelo envolvimento e comprometimento de órgãos (hepatoesplenomegalia, miocardiopatia, fibrose pulmonar e lesão do sistema nervoso central). Este é um distúrbio observado em adultos de meia-idade e raramente encontrado em crianças. A leucemia eosinofílica tem sido descrita, porém há controvérsias a respeito de sua existência como entidade distinta.

Os eosinófilos são, em geral, o último tipo de célula mieloide madura a desaparecer após a quimioterapia ablativa de medula. Contagens elevadas de eosinófilos estão associadas à doença do enxerto *versus* hospedeiro após a realização do transplante de medula óssea, e as elevações são normalmente observadas durante os episódios de rejeição em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos.

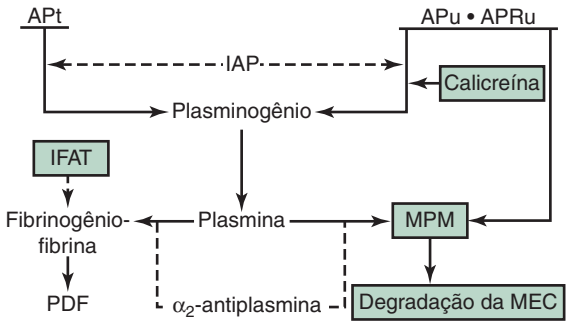
DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

Os distúrbios hemorrágicos podem ocorrer como resultado de (1) anormalidades quantitativas ou qualitativas das plaquetas, (2) anormalidades quantitativas ou qualitativas dos fatores pró-coagulantes do plasma, (3) anormalidades vasculares ou (4) fibrinólise acelerada. A cascata de coagulação e o sistema fibrinolítico estão descritos nas Figuras 28-4 e 28-5.

O aspecto mais importante na avaliação do paciente com hemorragia é a obtenção de uma história detalhada, pessoal e familiar, de hemorragias prévias, incluindo complicações hemorrágicas associadas a intervenções dentárias, cirurgias, colocação e remoção de suturas e trauma. O sangramento excessivo da mucosa é sugestivo de um distúrbio das plaquetas, doença de von Willebrand (DvW), disfibrinogenemia ou vasculite. O sangramento para o



▲ **Figura 28-4** Sistema pró-coagulante e formação do coágulo de fibrina. A lesão vascular inicia o processo de coagulação pela exposição do fator tissular (FT); as linhas tracejadas indicam as ações da trombina, além da coagulação do fibrinogênio. As linhas pontilhadas associadas ao fator VIIa indicam a ativação por *feedback* (retroalimentação) do complexo VII-FT pelos fatores Xa e IXa. Ca^{++}, cálcio; HK, cininogênio de alto peso molecular; PK, pré-calicreína; PL, fosfolipídeo. (Reproduzida, com permissão, a partir de Good-night SH, Hathaway WE [editores]: *Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2001.)



▲ **Figura 28-5** Sistema fibrinolítico. As setas sólidas indicam ativação; as setas com linhas tracejadas indicam inibição. MEC, matriz extracelular; PDF, produtos de degradação do fibrinogênio-fibrina; MPM, metaloproteinases da matriz; IAP, inibidor do ativador do plasminogênio; IFAT, inibidor da fibrinólise ativável pela trombina; APt, ativador do plasminogênio tissular; APu, urocinase; APRu, receptor da urocinase celular. (Reproduzida, com permissão, a partir de Good-night SH, Hathaway WE [editores]: *Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2001.)

interior de músculos e articulações pode estar associado a uma anormalidade no fator pró-coagulante do plasma. Em qualquer um desses contextos, a anormalidade poderá ser congênita ou adquirida. Deve-se realizar um exame físico detalhado com atenção especial para a pele, oro- e nasofaringe, fígado, baço e articulações.

A triagem e a avaliação diagnóstica em pacientes com suspeita de distúrbios hemorrágicos deverão incluir inicialmente os seguintes testes laboratoriais:

1. Tempo de protrombina (TP), para avaliar a atividade de coagulação dos fatores VII, X, V, II e fibrinogênio.
2. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), para avaliar a atividade de coagulação do cininogênio de alto peso molecular, calicreína, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio.
3. Contagem e tamanho das plaquetas por meio do hemograma completo.
4. Avaliação funcional de plaquetas pelo analisador 100 de função plaquetária (AFP-100), ou pelo de tempo de sangramento.
5. Nível funcional de fibrinogênio por meio de provas de coagulação.

Os seguintes testes laboratoriais também poderão ser úteis:

1. Tempo de trombina, para avaliar a geração de fibrina a partir do fibrinogênio após a conversão de pró-trombina em trombina, bem como os efeitos antitrombina dos produtos de degradação da fibrina e da varfarina. O tempo de trombina poderá ser prolongado na presença de uma concentração normal de fibrinogênio, se houver distúrbio da função da fibriogênio (p. ex., na disfibrinogenemia).
2. Tempo de lise da euglobulina (TLE), quando disponível, para avaliar a fibrinólise acelerada, caso o procedimento anterior nada tenha revelado apesar de história documentada de sangramento patológico. Se o TLE estiver reduzido, será necessário avaliar o inibidor 1 do ativador do plasminogênio e a α_2-antiplasmina, já que a deficiência congênita destes inibidores fibrinolíticos poderá causar hiperfibrinólise. Em pacientes doentes, a avaliação dos produtos de degradação da fibrina poderá ajudar no diagnóstico de CIVD.

Goodnight SH, Hathaway WE (editors): *Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2001:41–51.

ANORMALIDADES QUANTITATIVAS E FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS

A trombocitopenia, na faixa etária de interesse pediátrico, é normalmente mediada pelo sistema imune (p. ex., PTI, trombocitopenia neonatal auto- ou aloimune, trombocitopenia induzida pela varfarina), porém também pode ser causada por coagulopatia de consumo (p. ex., CIVD, síndrome de Kasabach-Merritt), leucemias agudas, distúrbios raros, como a síndrome de Wiskott-Aldrich e DvW tipo 2b, ou pode ser factícia, quando na avaliação por citômetros automatizados (p. ex., síndrome de Bernard-Soulier) formas gigantes possam não ser contadas como plaquetas por contadores de células automatizados.

1. Púrpura trombocitopênica idiopática

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Crianças saudáveis sob os demais aspectos.
- Contagem de plaquetas reduzida.
- Petéquias, equimoses.

Considerações gerais

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) aguda é o distúrbio hemorrágico mais comum da infância. Ela ocorre mais frequentemente em crianças entre 2 e 5 anos de idade, e, em geral, aparece após infecções com vírus, como rubéola, varicela, sarampo, parvovírus, gripe ou EBV. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente dentro de poucos meses. A PTI crônica (com mais de seis meses de duração) ocorre em 10-20% dos pacientes afetados. A trombocitopenia resulta da depuração de plaquetas cobertas por IgM ou IgG pelo sistema reticuloendotelial. O baço desempenha um papel fundamental na doença, gerando os anticorpos de reação cruzada com as plaquetas e sequestrando as plaquetas ligadas ao anticorpo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A PTI tem, em geral, instalação aguda, com o aparecimento de múltiplas petéquias e equimoses. O sangramento nasal também

Quadro 28-7 Causas comuns de trombocitopenia.

Turnover aumentado			Produção diminuída	
Mediadas pelo anticorpo	**Coagulopatia**	**Outras**	**Congênitas**	**Adquiridas**
Púrpura trombocitopênica idiopática	Coagulopatia intravascular disseminada	Síndrome hemolítico-urêmica	Anemia de Fanconi	Anemia aplástica
Infecção	Sepse	Púrpura trombocitopênica trombótica	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Leucemias e outras neoplasias
Doenças imunes	Enterocolite necrosante Trombose Hemangioma cavernoso	Hiperesplenismo Síndrome da distrição respiratória aguda Síndrome de Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia com ausência do rádio Distúrbios metabólicos Osteoporose	Deficiências de vitamina B_{12} e folato

é comum no início da doença. Normalmente, nenhum outro sinal físico está presente. Em casos raros, infecções concomitantes com EBV ou CMV podem causar hepatoesplenomegalia, simulando a leucemia aguda.

B. Achados laboratoriais

1. Sangue — A contagem de plaquetas está marcadamente reduzida (em geral, < 50.000/μL e algumas vezes < 10.000/ μL), e as plaquetas se apresentam, com frequência, com maior tamanho no esfregaço do sangue periférico, sugerindo a produção acelerada de novas plaquetas. A contagem total e diferencial de leucócitos é normal, e a concentração de hemoglobina é preservada, a menos que a hemorragia tenha sido significativa.

2. Medula óssea — O número de megacariócitos está aumentado. A celularidade eritroide e a mieloide estão normais.

3. Outros testes laboratoriais — Podem ser identificadas IgG, IgM ou ambas, associadas às plaquetas ou no soro dos pacientes. TP e TTPa estão normais.

Diagnóstico diferencial

O Quadro 28-7 lista as causas mais comuns de trombocitopenia. A PTI representa um diagnóstico de exclusão. A história familiar ou o achado de plaquetas predominantemente gigantes no esfregaço do sangue periférico são úteis em determinar se a trombocitopenia é hereditária. O exame da medula óssea deverá ser realizado em caso de história atípica (i.e., se a criança não for hígida sob os demais aspectos, ou se existe uma história familiar de sangramento), se estiverem presentes outras anormalidades alem da púrpura e de petéquias no exame físico, ou se outras linhagem celulares aparecerem afetadas no hemograma. A importância da realização de um exame de medula óssea antes do uso de corticosteroides, no tratamento da PTI, é controversa.

Complicações

Hemorragia grave e sangramento para o interior de órgãos vitais são as complicações temidas da PTI. A hemorragia intracraniana é a complicação mais grave (porém raramente observada), ocorrendo em menos de 1% das crianças afetadas. Os fatores de risco mais importantes para a hemorragia são uma contagem de plaquetas inferior a 10.000/μL e um volume médio celular inferior a 8 fL.

Tratamento

A. Medidas gerais

O tratamento é opcional para a maioria das crianças na ausência de sangramento. O ácido acetilsalicílico e outros medicamentos que comprometem a atividade plaquetária deverão ser evitados. Devem ser tomadas medidas de precaução contra o sangramento (p. ex., restrição de esportes de contato e uso de capacetes). A transfusão de plaquetas deverá ser evitada, exceto em circunstâncias em que o sangramento é potencialmente fatal, quando deverá ser realizada uma esplenectomia de emergência. Nesse caso, a administração de corticosteroides e de IGIV também é aconselhável.

B. Corticosteroides

Os pacientes que apresentam sangramento clinicamente significativo, porém não potencialmente fatal (i.e., sangramento nasal, hematúria e hematoquezia), e aqueles com uma contagem de plaquetas inferior a 10.000/μL poderão se beneficiar da administração oral de 2-4 mg/kg/dia de prednisona durante três a cinco dias, com redução para 1-2 mg/kg/dia durante um total de 14 dias. Em seguida, a dosagem deverá ser gradualmente reduzida para retirada. A seguir, a prednisona não deverá mais ser administrada independentemente da contagem de plaquetas, a menos que ocorra novamente um sangramento significativo, caso em que a medicação deverá ser utilizada na menor dose que obteve resolução nos episódios de sangramento (geralmente, 2,5-5 mg duas vezes ao dia). O acompanhamento deverá prosseguir até que o esteroide possa ser novamente interrompido, ou até que outras medidas terapêuticas sejam tomadas.

C. Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é o tratamento de escolha para o sangramento agudo grave e também poderá ser utilizada como tratamento alternativo ou adjunto aos corticosteroides tanto na PTI aguda quanto crônica da infância. A IGIV poderá ser eficaz mesmo quando o paciente for resistente aos corticosteroides; as respostas são imediatas e poderão durar várias semanas. A maioria dos pacientes recebe 1 g/kg/dia durante um a três dias. O período típico da infusão é entre quatro e seis horas. As plaquetas poderão ser administradas simultaneamente durante a hemorragia grave, mas serão rapidamente destruídas. Os efeitos

adversos da IGIV são comuns, incluindo complicações neurológicas transitórias (p. ex., dores de cabeça, náuseas e meningite asséptica) em um terço dos pacientes. Estes sintomas podem mimetizar uma hemorragia intracraniana e tornar necessária a avaliação radiológica do cérebro. Também pode ser observada uma redução transitória na quantidade de neutrófilos.

D. Imunoglobulina anti-Rh(D)

Esta imunoglobulina policlonal se liga ao antígeno D nos eritrócitos. A depuração esplênica dos eritrócitos cobertos com anti-D interfere na remoção das plaquetas cobertas pelo anticorpo, levando a uma melhora da trombocitopenia. Essa estratégia é eficaz apenas em pacientes Rh+ com um baço funcional. O tempo necessário para o aumento das plaquetas é levemente maior do que com a IGIV. Entretanto, aproximadamente 80% das crianças Rh+, com PTI aguda ou crônica, respondem bem à terapia. Uma hemólise significativa, porém transitória, poderá ocorrer, com uma redução de 0,8 g/dL na concentração de hemoglobina. Entretanto, hemólise grave ocorre em 5% das crianças tratadas, e a avaliação clínica e laboratorial, após a administração, é necessária em todos os pacientes. A imunoglobulina Rh(D) é menos dispendiosa e mais rapidamente infundida do que a IGIV, sendo, porém, mais cara do que os corticosteroides.

E. Esplenectomia

Muitas crianças com PTI crônica apresentam contagem de plaquetas superior a 30.000/μL. Até 70% destas crianças recuperam espontaneamente esta contagem para um nível superior a 100.000/μL em um período de um ano. É valido lembrar que os corticosteroides, a IGIV e a imunoglobulina anti-D representam tratamentos tipicamente eficientes para o sangramento agudo. A esplenectomia alcança uma resposta entre 70 e 90%, porém deverá ser considerada apenas após a persistência de trombocitopenia significativa durante pelo menos um ano. O tratamento pré-operatório com corticosteroides, IGIV ou imunoglobulina anti-D costuma ser indicado. Após a cirurgia, a contagem de plaquetas deverá subir até um milhão por microlitro, porém normalmente este fato não está associado às complicações trombóticas na faixa etária pediátrica. O risco de infecção fulminante (principalmente por organismos encapsulados) é mais elevado após a esplenectomia, em particular na criança pequena (*owerhelming post-splenectomy infection — OPSI*). Por isso, o procedimento deverá ser postergado, quando possível, até os 5 anos de idade. A administração de vacinas antipneumocócica e contra o *H. influenza* do tipo b é recomendada pelo menos duas semanas antes da esplenectomia. A vacina meningocócica poderá, embora controversa, ser considerada. A profilaxia com penicilina deverá se iniciar após a cirurgia e se manter por um período de um a três anos.

F. Rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20)

Foi demonstrada a eficácia do tratamento da PTI crônica da infância em várias séries de casas em um ensaio das fases I/II; a remissão foi observada em 40% dos casos. Devido a efeitos adversos importantes, esta terapia deverá ser reservada para casos refratários com sangramento significativo.

G. Novos agentes

Os agonistas do receptor da trombopoietina estão sendo submetidos a ensaios clínicos em crianças com PTI.

Prognóstico

Noventa por cento das crianças com PTI apresentam remissão espontânea. As características associadas ao desenvolvimento de PTI crônica incluem o gênero feminino, o surgimento em idade superior a 10 anos, a instalação insidiosa das equimoses e a presença de outros autoanticorpos. O aparecimento tardio da PTI em crianças e adolescentes está associado a um risco aumentado de doenças autoimunes crônicas ou a estados de imunodeficiência. É necessário que sejam feitas uma triagem adequada pela anamnese e estudos laboratoriais (p. ex., anticorpo antinuclear).

Blanchette V: Childhood immune thrombocytopenic purpura: Diagnosis and management. Pediatr Clin North Am 2008; 55:393 [PMID: 18381093].

Franchini M: Rituximab for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and hemophilia with inhibitors. Pediatr Blood Cancer 2007;49:6 [PMID: 17311349].

Imbach P: Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer 2006;46:351 [PMID: 16086422].

2. Trombocitopenia do récem-nascido

A trombocitopenia é uma das causas mais comuns de hemorragia neonatal e deverá ser considerada em qualquer recém-nascido que apresente petéquias, púrpura ou outros sangramentos significativos. Definida por uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/μL, a trombocitopenia ocorre em aproximadamente 0,9% dos neonatos não selecionados. Diversas entidades específicas poderão ser responsáveis (ver Quadro 28-7); entretanto, metade destes neonatos apresenta trombocitopenia aloimune. A infecção e a CIVD são as causas mais comuns de trombocitopenia em recém-nascidos doentes a termo e em bebês prematuros. No neonato saudável, a trombocitopenia mediada pelo anticorpo (aloimune ou autoimune materno), as síndromes virais, a hiperviscosidade e a trombose dos grandes vasos representam as causas mais frequentes de trombocitopenia. O manejo deverá ser direcionado para a etiologia principal.

A. Trombocitopenia associada a aloanticorpos anti-plaquetas (trombocitopenia aloimune neonatal)

A aloimunização de plaquetas ocorre aproximadamente em uma de cada 350 gestações. Ao contrário do que ocorre nos casos de incompatibilidade por Rh, 30-40% dos neonatos afetados são primogênitos. A trombocitopenia é progressiva durante o curso da gestação e se torna pior a cada gravidez subsequente. A aloimunização ocorre quando o antígeno plaquetário do bebê difere do da mãe e esta é sensibilizada pelas plaquetas fetais, que cruzam a placenta e penetram na circulação materna. Nos brancos, a trombocitopenia aloimune é, na maioria das vezes, devida à incompatibilidade do antígeno plaquetário humano (HPA)-1a. A sensibilização de uma mãe homozigótica para HPA-1b pelo

antígeno HPA-1a fetal de origem paterna resulta em trombocitopenia fetal grave em um de cada 1.200 fetos. Apenas um em cada 20 fetos HPA-1a-positivos de mães HPA-1a-negativas desenvolve aloimunização. A presença de anticorpos plaquetários maternos antes do nascimento e em mais de uma ocasião, e a sua persistência até o terceiro trimestre são indicativas de trombocitopenia neonatal grave; níveis baixos ou indetectáveis de anticorpos não excluem a trombocitopenia. A hemorragia intracraniana grave ocorre em 10-30% dos neonatos afetados, e esta complicação pode ocorrer precocemente, desde cerca de 20 semanas de gestação. As petéquias ou outras manifestações de sangramento se apresentam, em geral, logo após o nascimento. A doença é autolimitada, e a contagem de plaquetas se normalizará em quatro semanas.

Em caso de a aloimunização estar associada a um sangramento clinicamente significativo, a transfusão de concentrados de plaquetas, coletadas da mãe, será mais eficiente em causar um aumento na sua contagem do que as plaquetas de um doador aleatório. A transfusão com plaquetas HPA-compatíveis de doadores aleatórios, ou o tratamento com IGIV ou metilprednisolona, também tem tido sucesso na elevação da contagem de plaquetas e na obtenção da homeostase. Se a trombocitopenia não for grave e o sangramento estiver ausente, recomenda-se apenas a observação.

A hemorragia craniana em um filho anterior, secundária à trombocitopenia aloimune, representa o mais forte risco para a ocorrência de trombocitopenia fetal grave e hemorragia em uma gravidez subsequente. A amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas, feita a fim de obter o DNA fetal para a realização da tipagem do antígeno plaquetário, são algumas vezes realizadas no caso de o pai ser heterozigoto para HPA-1a. Se a aloimunização ocorreu em uma gravidez anterior, independente da história de hemorragia intracraniana, deve-se iniciar a triagem com ultrassom craniano para investigá-la na vigésima semana de gestação, e esta deverá ser repetida regularmente. Além disso, deve-se proceder à cordocentese com aproximadamente 20 semanas de gestação, com a transfusão profilática de concentrados de plaquetas maternas, leucorreduzidas e irradiadas. Caso a contagem fetal de plaquetas esteja inferior a 100.000/μL, a mãe deverá ser tratada com IGIV semanalmente. Recomenda-se o parto por cesariana eletiva, no caso da contagem de plaquetas fetal inferior a 50.000/μL, para minimizar o risco de hemorragia intracraniana associada ao trauma do parto.

B. Trombocitopenia associada à púrpura trombocitopênica idiopática na mãe (trombocitopenia autoimune neonatal)

Os bebês nascidos de mães com PTI ou outras doenças autoimunes (p. ex., síndrome do anticorpo antifosfolipídeo ou lúpus eritematoso sistêmico) poderão desenvolver trombocitopenia como resultado da transferência de IgG antiplaquetário da mãe para o bebê. Infelizmente, a contagem de plaquetas materna e fetal e os níveis maternais de anticorpo antiplaquetário representam indícios não confiáveis para o risco de sangramento. A administração de corticosteroides antes do nascimento é, em geral, instituída uma vez que a contagem de plaquetas da mãe cai abaixo de 50.000/μL com ou sem o uso simultâneo da IGIV.

A maior parte dos neonatos com trombocitopenia autoimune neonatal não apresenta sangramento clinicamente significativo e, portanto, o tratamento para a trombocitopenia não se faz, em geral, necessário. O risco de hemorragia intracraniana é de 0,2-2%. Caso estejam evidentes petéquias difusas ou pequenos sangramentos, poderá ser útil administração oral de 2 mg/kg/dia de prednisona por um período de uma a duas semanas. Se a contagem de plaquetas permanecer, de forma consistente, em nível inferior a 20.000/μL ou caso se desenvolva uma hemorragia grave, a IGIV deverá ser administrada (1 g/kg/dia por um ou dois dias). As transfusões de plaquetas são indicadas apenas para casos de sangramento potencialmente fatais e poderão ser efetivas apenas após a remoção do anticorpo por exsanguineotransfusão. O nível mínimo de plaquetas é tipicamente observado entre o quarto e o sexto dia de vida e melhora, de forma significativa, em torno do primeiro mês; a recuperação completa poderá levar de dois a quatro meses. A recuperação das plaquetas poderá ser retardada em bebês que estejam sendo amamentados devido à transferência de IgG para o leite.

C. Trombocitopenia neonatal associada a infecções

A trombocitopenia é comumente associada a infecções generalizadas graves durante o período neonatal. Entre 50 e 75% dos neonatos com sepse bacteriana apresentam trombocitopenia. As infecções intrauterinas, como rubéola, sífilis, toxoplasmose, CMV, herpes simples, enterovírus e parvovírus, são normalmente associadas à trombocitopenia. Além do tratamento específico da doença de base, as transfusões de plaquetas poderão ser indicadas nos casos mais graves.

D. Trombocitopenia associada a hemangioendoteliomas kaposiformes (síndrome de Kasabach-Merritt)

Uma causa rara, porém importante, de trombocitopenia são os hemangioendoteliomas kaposiformes — uma neoplasia benigna com uma histopatologia distinta das encontradas nos hemangiomas infantis clássicos. O sequestro intenso de plaquetas pela lesão leva à trombocitopenia periférica e poderá, em casos raros, estar associado a um quadro semelhante ao da CIVD e anemia hemolítica. A medula óssea tipicamente apresenta uma hiperplasia megacariocítica em resposta à trombocitopenia. Os corticosteroides, a α-interferona e a vincristina são úteis na redução do tamanho da lesão e são indicados em casos com coagulopatia significativa, se a lesão comprimir uma estrutura vital ou se a lesão for esteticamente inaceitável. No caso de coagulopatia de consumo, a varfarina ou o ácido aminocaproico poderão ser úteis. Dependendo do sítio comprometido, a embolização poderá representar uma opção. A cirurgia costuma ser evitada, devido ao alto risco de hemorragia.

Hall GW: Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. Br J Haematol 2001;112:851 [PMID: 11298580].

Kaplan RN: Differential diagnosis and management of thrombocytopenia in childhood. Pediatr Clin North Am 2004;51:1109 [PMID: 15275991].

3. Distúrbios da função plaquetária

Os indivíduos que apresentam distúrbios da função plaquetária tipicamente apresentam sangramento cutâneo e mucoso

semelhante ao que ocorre em indivíduos com trombocitopenia. Historicamente, a função plaquetária tem sido monitorada por meio da mensuração do tempo de sangramento (ou tempo de sangria). Quando prolongado, a agregação de plaquetas será analisada *in vitro* por meio do uso de agonistas, como o difosfato de adenosina, o colágeno, o ácido aracdônico e a ristocetina, e da comparação simultânea com um indivíduo normal (controle). Embora trabalhosa, a realização da agregometria de plaquetas continua sendo importante nas situações clínicas selecionadas. O FPA-100 (*platelet function analyzes*) se tornou disponível para a avaliação da disfunção plaquetária e da DvW, e tem substituído o teste de tempo de sangria em vários laboratórios clínicos. Infelizmente, nenhum destes testes da atividade plaquetária prediz de maneira uniforme a gravidade clínica do sangramento.

A disfunção plaquetária pode ser hereditária ou adquirida, sendo o último caso mais comum. Os distúrbios de função plaquetária adquiridos podem ocorrer de forma secundária à uremia, cirrose, sepse, distúrbios mieloproliferativos, insuficiência cardíaca congênita e infecções virais. Muitos agentes farmacológicos reduzem a função plaquetária. Os agentes agressores mais comuns na população infantil são o ácido acetilsalicílico e outros AINEs, as penicilinas sintéticas e o ácido valproico. Na disfunção plaquetária adquirida, o tempo de oclusão com o PFA-100 é tipicamente prolongado com a combinação colágeno-epinefrina, porém apresenta-se normal com o uso de colágeno-ADP.

Os distúrbios hereditários são devidos a defeitos na interação plaqueta-vaso, na interação plaqueta-plaqueta, no conteúdo ou na liberação dos grânulos plaquetários (incluindo defeitos na transdução de sinal), na via do ácido aracdônico e tromboxano, e na interação da proteína pró-coagulante com as plaquetas. Os indivíduos com disfunção plaquetária hereditária apresentam, em geral, um tempo de sangramento prolongado, com número e morfologia normais das plaquetas, avaliados por microscopia ótica. O tempo de oclusão do PFA-100, diferentemente do que é observado na disfunção adquirida, apresenta-se tipicamente prolongado em ambas as combinações, colágeno-ADP e colágeno-epinefrina.

As causas congênitas de defeitos na interação plaqueta-parede vascular incluem a síndrome de Bernard-Soulier. Esta condição é caracterizada pelo aumento do tamanho das plaquetas e pela diminuição de sua quantidade. O defeito molecular deste distúrbio autossômico recessivo é a deficiência ou a disfunção do complexo glicoproteína Ib-fator V-fator IX na superfície plaquetária, levando ao comprometimento da ligação com o fator de von Willebrand (FvW) e, portanto, comprometendo a adesão das plaquetas ao epitélio vascular.

A trombastenia de Glanzmann é um exemplo de disfunção plaqueta-plaqueta. Nesse distúrbio autossômico recessivo, a glicoproteína IIb-IIIa encontra-se deficiente ou disfuncional. As plaquetas não se ligam ao fibrinogênio eficientemente e apresentam agregação reduzida. Assim como na síndrome de Bernard-Soulier, o sangramento agudo é tratado por transfusão plaquetária.

Os distúrbios que envolvem o conteúdo granuloso das plaquetas incluem a doença do *pool* de armazenamento plaquetário (deficiência de armazenamento das plaquetas ou "*storage pool deficiency*") e o distúrbio de Quebec. Em indivíduos que apresentam a doença de *pool* de armazenamento, os grânulos densos das plaquetas não possuem difosfato de adenosina e trifosfato de adenosina, e, em geral, se apresentam em menor quantidade quando avaliados por microscopia ótica. Esses grânulos também se encontram deficientes nas síndromes de Hermansky-Pudlak, Chédiak-Higashi e Wiskott-Aldrich. Enquanto a deficiência de α-grânulos leva à síndrome da plaqueta cinzenta, o distúrbio plaquetário de Quebec é caracterizado por uma quantidade normal de α-grânulos nas plaquetas, porém com proteólise anormal de suas proteínas e deficiência na multimerina dos α-grânulos. Nesse caso, a anormalidade dos α-grânulos também resulta em níveis séricos elevados do ativador do plasminogênio do tipo urocinase. A agregação das plaquetas induzida pela epinefrina encontra-se marcadamente comprometida.

A disfunção plaquetária também tem sido observada em outras síndromes congênitas, como as síndromes de Down e de Noonan, sem que se tenha um claro entendimento do defeito molecular.

Tratamento

O sangramento agudo, em muitos indivíduos com distúrbios da função plaquetária, adquiridos ou em casos selecionados de distúrbios congênitos, reage à terapia com acetato de desmopressina devido a uma liberação induzida do FvW dos reservatórios endoteliais. Caso esta terapia não seja eficiente, ou se o paciente apresentar síndrome de Bernard-Soulier ou de Glanzmann, o pilar do tratamento para os episódios de sangramento será a transfusão plaquetária, possivelmente com plaquetas HLA tipo-específicas. O fator VIIa recombinante apresenta eficácia variável e poderá ser útil para os pacientes refratários à transfusão plaquetária.

Bolton-Maggs PH: A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haem 2006;135:603 [PMID: 17107346].

Drachman JG: Inherited thrombocytopenia: When a low platelet count does not mean ITP. Blood 2004;103:390 [PMID: 14505084].

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS

O Quadro 28-8 lista os valores normais para os fatores de coagulação. As deficiências mais comuns por estes apresentadas serão discutidas nesta sessão. Os indivíduos com distúrbios de sangramento deverão evitar a exposição a medicamentos que inibam a função plaquetária. A participação em esportes de contato deverá ser considerada no contexto da gravidade do distúrbio hemorrágico.

1. Deficiência do fator VIII (hemofilia A, hemofilia clássica)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Equimoses, sangramento dos tecidos moles, hemartrose.
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado.
- Atividade reduzida do fator VIII.

Quadro 28-8 Alterações fisiológicas em avaliações do sistema hemostático.

Parâmetro	Adultos normais	Feto (20 semanas)	Feto (25-32 semanas)	Recém-nascido	Lactente (6 meses)	Gravidez (período)	Exercício (agudo)	Idoso (70-80 anos)
Plaquetas								
Contagem ($\mu L/10^3$)	250	107-297	293	332	—	260	↑18-40	225
Tamanho (fL)	9,0	8,9	8,5	9,1	—	9,6	↑	N
Agregação de ADP	N	+	↓	↓	—	↑	↓15%	5,6
Colágeno	N	↓	↓	↓	—	N	↓60%	225
Ristocetina	N	—	↑	↑	—	—	↓10%	N
TS (minutos)	2-9	—	3,6±2	3,4±1,8	—	9,0±1,4	—	5,6
Sistema pró-coagulante								
TTP*	1	4,0	3	1,3	1,1	1,1	↓15%	↓
TP*	1,00	2,3	1,3	1,1	1	0,95	N	—
TT	1	2,4	1,3	1,1	1	0,92	N	—
Fibrinogênio (mg/dL)	278 (0,61)	96 (50)	250 (100)	240 (150)	251 (160)	450(100)	↓25%	↑15%
II, U/mL	1 (0,7)	0,16 (0,10)	0,32 (0,18)	0,52 (0,25)	0,88 (0,6)	1,15 (0,68-1,9)	—	N
V, U/mL	1,0 (0,6)	0,32 (0,21)	0,80 (0,43)	1,00 (0,54)	0,91 (0,55)	0,85 (0,40-1,9)	—	N
VII, U/mL	1,0 (0,6)	0,27 (0,17)	0,37 (0,24)	0,57 (0,35)	0,87 (0,50)	1,17 (0,87-3,3)	↑200%	↑25%
VIIIc, U/mL	1,0 (0,6)	0,50 (0,23)	0,75 (0,40)	1,50 (0,55)	0,90 (0,50)	2,12 (0,8-6,0)	↑250%	1,50
vWF, U/mL	1,0 (0,6)	0,54 (0,40)	1,50 (0,90)	1,60 (0,84)	1,07 (0,60)	1,7	↑75-200%	↑
IX, U/mL	1,0 (0,5)	0,10 (0,05)	0,22 (0,17)	0,35 (0,15)	0,86 (0,36)	0,81-2,15	↑25%	1,0-1,40
X, U/mL	1,0 (0,6)	0,19 (0,15)	0,38 (0,20)	0,45 (0,3)	0,78 (0,38)	1,30	—	N
XI, U/mL	1,0 (0,6)	0,13 (0,08)	0,20 (0,12)	0,42 (0,20)	0,86 (0,38)	0,7	—	N
XII, U/mL	1,0 (0,6)	0,15 (0,08)	0,22 (0,09)	0,44 (0,16)	0,77 (0,39)	1,3 (0,82)	—	↑16%
XIII, U/mL	1,4 (0,55)	0,30	0,4	0,61 (0,36)	1,04 (0,50)	0,96	—	—
PreC, U/mL	1,12 (0,06)	0,13 (0,08)	0,26 (0,14)	0,35 (0,16)	0,86 (0,56)	1,18	—	↑27%
HK, U/mL	0,92 (0,48)	0,15 (0,10)	0,28 (0,20)	0,64 (0,50)	0,82 (0,36)	1,6	—	↑32%
Sistema anticoagulante								
AT, U/mL	1,0	0,23	0,35	0,56	1,04	1,02	↑14%	N
α_2-MG, U/mL	1,05 (0,79)	0,18 (0,10)	—	1,39 (0,95)	1,91 (1,49)	1,53 (0,85)	—	—
C1IN, U/mL	1,01	—	—	0,72	1,41	—	—	—
PC, U/mL	1,0	0,10	0,29	0,50	0,50	0,99	N	N
PS total, U/mL	1,0 (0,6)	0,15 (0,11)	0,17 (0,14)	0,24 (0,1)	0,87 (0,55)	0,89	—	N
PS livre, U/mL	1,0 (0,5)	0,22 (0,13)	0,28 (0,19)	0,49 (0,33)	—	0,25	—	—
Varfarina	1,01	0,10 (0,06)	0,25 (0,10)	0,49 (0,33)	0,97 (0,59)	—	—	↓15%
Cofator II, U/mL	(0,73)	21	20,6	38	—	—		—
IVFT, U/mL	73							
Sistema fibrinolítico								
Plaminogênio, U/mL	1,0	0,20	0,35 (0,20)	0,37 (0,18)	0,90	1,39	↓10%	N
APt, U/mL	4,9	—	8,48	9,6	2,8	4,9	↑300%	N
α2-AP, U/mL	1,0	1,0	0,74 (0,5)	0,83 (0,65)	1,11 (0,83)	0,95	N	N
PAI-1, U/mL	1,0	—	1,5	1,0	1,07	4,0	↓5%	N
Fibrinólise total	N	↑	↑	↓	—	↓	↑	↓

Exceto quando mencionados de outra forma, os valores representam médias ± 2 desvios-padrão (DP) ou os valores entre parênteses representam os limites inferiores (– 2 DP ou faixa inferior); +, positivo ou presente; ↓, diminuído; ↑, aumentado; N, normal ou sem alteração; *, valores sob a forma de razões ou indivíduo/média da faixa de referência; α_2-MG, α_2-macroglobulina; α_2-AP, α_2-antiplasmina; ADP, difosfato de adenosina; AT, antitrombina; TS, tempo de sangramento; INC1, inibidor da esterase C1; HK, cininogênio de alto peso molecular; PAI, inibidor do ativador do plasminogênio; PC, proteína C; PreC, pré-calicreína; PS, proteína S; TP, tempo de protrombina; TTP, tempo de tromboplastina parcial; TT, tempo de trombina plasmática, (tempo de coagulação da trombina); IVFT, inibidor da via do fator tissular; APt, ativador do plasminogênio tissular; vWF, fator de von Willebrand. A fibrinólise total é avaliada apelo tempo de lise da euglobina.

Adaptada, com permissão, a partir de Goodnight SH, Hathaway WE (editores): *Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide,* 2nd ed. McGraw-Hill, 2001.

Considerações gerais

A atividade do fator VIII é registrada em unidades por mililitro, sendo 1 U/mL igual a 100% da atividade do fator observada em 1 mL de plasma normal. A faixa normal de atividade do fator VIII situa-se entre 0,5 e 1,5 U/mL (50-150%). A hemofilia A ocorre predominantemente em homens, como um distúrbio ligado ao X. Um terço dos casos é devido a uma nova mutação. A incidência da deficiência do fator VIII é de 1:5.000 nascimentos do sexo masculino.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com hemofilia A grave (< 1% de atividade plasmática do fator VIII) apresentam episódios espontâneos de sangramento envolvendo com frequência a pele, membranas mucosas, articulações, músculos e vísceras. Em contraste, os pacientes com hemofilia A leve (5-40% de atividade do fator VIII) sangram apenas em ocasiões de trauma ou cirurgia. Aqueles com hemofilia A moderada (1-< 5% de atividade do fator VIII) apresentam tipicamente manifestações de sangramento intermediárias. O aspecto mais nocivo da deficiência do fator VIII é a tendência ao desenvolvimento de hemartroses recorrentes que levam à destruição articular.

B. Achados laboratoriais

Indivíduos com hemofilia A apresentam um TTPa prolongado, exceto em alguns casos de deficiência leve. O TP encontra-se normal. O diagnóstico é confirmado encontrando uma redução na atividade do fator VIII e uma atividade normal do vWF. Em dois terços das famílias de pacientes hemofílicos, as mulheres são portadoras, e algumas são levemente sintomáticas. Os portadores da hemofilia podem ser detectados pela determinação da proporção da atividade do fator VIII pelo antígeno vWF e por técnicas de genética molecular. No feto ou recém-nascido do sexo masculino com uma história familiar de hemofilia A, a pesquisa da atividade do fator VII no sangue de cordão é acurada e importante para o manejo subsequente.

Complicações

A hemorragia intracraniana é a principal causa de morte relacionada à doença entre pacientes com hemofilia. A maioria das hemorragias cranianas na deficiência moderada a grave é espontânea (i.e., não associadas ao trauma). As hemartroses começam no início da infância e, quando recorrentes, levam à destruição articular (i.e., artropatia hemofílica). Hematomas intramusculares extensos podem levar a uma síndrome compartimental com morte consequente do músculo e do nervo. Embora estas complicações sejam mais comuns na hemofilia A grave, elas poderão aparecer em indivíduos que manifestem a doença moderada ou leve. Uma grave complicação da hemofilia é o desenvolvimento de anticorpos circulantes adquiridos contra o fator VIII, após o tratamento com este mesmo fator concentrado. Estes inibidores do fator VIII se desenvolvem em 15-25% dos pacientes com hemofilia A grave e, atualmente, esta situação é objeto de estudo, investigando a possibilidade de algum tipo de produto do tratamento estar associado ao risco de desenvolvimento do inibidor. Os inibidores são suscetíveis à dessensibilização com infusão regular do fator VIII, com ou sem terapia imunossupressora. Nos últimos anos, o fator VIIa recombinante se tornou uma terapia de escolha para o tratamento da hemorragia aguda em pacientes com hemofilia A que apresentam uma alta titulação do inibidor.

Em décadas anteriores, as complicações da hemofilia A relacionadas à terapia incluíam a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV). Por meio de uma seleção mais estrita de doadores, da implementação de ensaios de triagem sensíveis, do uso de calor ou de métodos químicos para inativação viral e do desenvolvimento de produtos recombinantes, o risco da ocorrência destas infecções tornou-se mínimo. Entretanto, os métodos de inativação não eliminam os vírus que não possuem cápsula lipídica, de modo que a transmissão do parvovírus e da hepatite A permanece como uma preocupação com o uso de produtos derivados do plasma. A imunização com as vacinas da hepatite A e hepatite B é recomendada para todos os pacientes hemofílicos.

Tratamento

O objetivo geral do tratamento é aumentar a atividade do fator VIII para prevenir ou interromper o sangramento. Alguns pacientes com deficiência leve do fator VIII respondem à desmopressina *via* liberação dos reservatórios endoteliais do fator VIII e vWF para o interior do plasma; entretanto, a maioria dos pacientes necessita da administração exógena de fator VIII para alcançar a homeostase. A meia-vida *in vivo* do fator VIII é geralmente de 8-12 h, porém esta poderá variar consideravelmente entre os indivíduos, dependendo das condições comórbidas. Uma hemorragia que não comprometa os membros e que não seja fatal é tratada inicialmente com 20-30 U/kg de fator VIII, para atingir um aumento de sua atividade plasmática de 40-60%. A hemartrose das grandes articulações ou a hemorragia potencialmente mutilante ou fatal são tratadas inicialmente com doses aproximadas a 50 U/kg de fator VIII, almejando uma elevação de 100% da sua atividade. As doses subsequentes serão determinadas de acordo com o local e a extensão do sangramento, e com a resposta clínica. As doses são arrendondadas até o próximo tamanho total da ampola. Em casos de resposta clínica subótima, de alterações recentes na frequência do sangramento ou no estado da doença, poderá ser necessário o monitoramento de resposta da atividade plasmática do fator VIII. Na maioria dos casos de hemorragias não fatais em pacientes experientes com hemofilia A moderada ou grave, o tratamento poderá ser ministrado em casa, assegurando o acesso intravenoso adequado e a manutenção da proximidade de contato com a equipe clínica especializada.

Infusões profiláticas do fator VIII (p. ex., duas ou três vezes por semana) poderão impedir o desenvolvimento de artropatia em hemofílicos graves, e essa estratégia está se tornando mais comum no tratamento da hemofilia pediátrica.

Prognóstico

O desenvolvimento de terapias seguras e eficazes para a hemofilia A tem resultado na melhora da sobrevivência nas últimas décadas. Além disso, o controle mais agressivo e a coordenação da terapia abrangente de suporte nos centros especializados aumentaram muito a qualidade de vida e a capacidade de suporte.

Gouw SC: Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. Blood 2007;109:4648 [PMID: 17289808].

Manco-Johnson MJ: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357:535 [PMID: 17687129].

2. Deficiência do fator IX (hemofilia B, doença de Christmas)

A forma de transmissão genética e as manifestações clínicas da deficiência do fator IX são as mesmas que as observadas nos casos de deficiência do fator VIII. A hemofilia B apresenta uma prevalência de 15-20%, semelhante à da hemofilia A. Assim como ocorre no caso da deficiência do fator VIII, a deficiência do fator IX está associada a um TTPa prolongado, porém o TP e o TT estão normais. Entretanto, o TTPa é levemente menos sensível à deficiência do fator IX do que à deficiência do fator VIII. O diagnóstico da hemofilia B é estabelecido testando a atividade do fator IX, e a sua gravidade é determinada de forma semelhante à da deficiência do fator VIII. Em geral, a gravidade clínica do sangramento correlaciona-se menos com a atividade do fator na hemofilia B do que na hemofilia A.

O alicerce do tratamento na hemofilia B é o fator IX exógeno. Ao contrário do fator VIII, cerca de 50% da dose administrada de fator IX difunde-se para o interior do espaço extravascular. Portanto, 1 U/kg do concentrado de fator IX derivado do plasma ou de fator IX recombinante deverá elevar a sua atividade plasmática em aproximadamente 1%. O fator IX apresenta uma meia-vida típica de 20-22 h *in vivo*; porém, devido à variabilidade, a monitoração da terapia poderá ser necessária. Assim como acontece com os produtos do fator VIII, as técnicas de inativação viral para os concentrados de fator IX derivados do plasma parecem ser eficazes na erradicação das infecções por HIV, HBV e HCV. Apenas 1-3% dos indivíduos com deficiência do fator IX produzem o seu inibidor específico, porém os pacientes poderão apresentar risco de anafilaxia em caso de receberem a administração de fator IX exógeno. O prognóstico desses indivíduos com deficiência do fator IX é comparável àquele definido para os pacientes com deficiência do fator VIII. As pesquisas em terapia gênica, para ambas as hemofilias, estão em andamento.

Shapiro AD: Hemophilia B (factor IX deficiency). In Goodnight SH, Hathaway WE (editors): *Disorders of Hemostasis & Thrombosis: A Clinical Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2001:140–148.

Shapiro AD: The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood 2005;105:518 [PMID: 15383463].

3. Deficiência do fator XI (hemofilia C)

A deficiência do fator XI é uma coagulopatia de transmissão autossômica, de gravidade clínica tipicamente leve a moderada. Os casos de deficiência do fator XI representam menos de 5% de todos os pacientes hemofílicos. Os homozigotos geralmente apresentam sangramento em procedimentos cirúrgicos ou após trauma grave, mas não costumam apresentar hemartroses espontâneas. Em contraste com as deficiências dos fatores VIII e IX, a atividade do fator XI é menos preditiva de risco de sangramento. Embora tipicamente leve, o sangramento patológico poderá ser observado em indivíduos heterozigotos com atividade do fator XI de até 60%. Em geral, o TTPa mostra-se consideravelmente prolongado. Em indivíduos com deficiência de ambos os tipos de fator XI, plasmático e associado às plaquetas, o PFA-100 também poderá estar prolongado. O manejo consiste tipicamente na profilaxia pré-operatória e na terapia dos episódios de hemorragia aguda. O tratamento inclui a infusão de plasma fresco congelado (PFC); a transfusão de plaquetas também poderá ser útil em pacientes com deficiência do fator XI associado às plaquetas. A desmopressina tem sido utilizada em alguns casos. O prognóstico de expectativa de vida normal é excelente em pacientes com deficiência do fator XI.

Salomon O: New observations on factor XI deficiency. Haemophilia 2004;10:184 [PMID: 15479396].

4. Outros distúrbios hemorrágicos hereditários

Outras deficiências hereditárias de fatores de coagulação isolados são raras. A transmissão, em geral, é por herança autossômica. Os indivíduos homozigotos que apresentam uma deficiência ou anormalidade estrutural de protrombina, fator V, fator VII ou fator X poderão apresentar sangramento excessivo.

Os indivíduos com disfibrinogenemia (i.e., fibrinogênio estrutural ou funcionalmente anormal) poderão apresentar episódios tromboembólicos venosos recorrentes ou sangramento. O ensaio imunológico do fibrinogênio é normal, porém a prova de coagulação poderá estar lenta, e o tempo de trombina, prolongado. O TP e o TTPa podem estar retardados. O crioprecipitado, que é rico em fibrinogênio, representa o tratamento de escolha, considerando a atual falta de disponibilidade de um produto de fibrinogênio recombinante ou derivado de plasma nos EUA.

A afibrinogenemia assemelha-se clinicamente à hemofilia, porém resulta de herança autossômica recessiva. Os pacientes afetados poderão apresentar uma variedade de manifestações hemorrágicas, incluindo sangramento da mucosa, equimoses, hematomas, hemartroses e hemorragia intracraniana, especialmente após o trauma. A hemorragia fatal do cordão umbilical tem sido observada em neonatos. A observação de uma concentração drasticamente reduzida de fibrinogênio em uma criança hígida sob os demais aspectos é confirmatória do diagnóstico. Como ocorre na disfibrinogenemia, a infusão de crioprecipitado é utilizada como profilaxia cirúrgica e durante episódios de hemorragia aguda.

Acharya SS: Rare Bleeding Disorder Registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004;2:248 [PMID: 14995986].

DOENÇA DE VON WILLEBRAND



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Equimoses frequentes e sangramento nasal desde o início da infância.
- Menorragia.
- PFA-100 (ou tempo de sangramento) prolongado; contagem de plaquetas normal; ausência de disfunção plaquetária adquirida.
- Atividade reduzida ou estrutura anormal do vWF.

Considerações gerais

A DvW é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum entre os brancos, com uma prevalência de 1%. O vWF é uma proteína que existe no plasma sob a forma de um complexo multimérico, que se liga ao fator VIII e é um cofator para o fenômeno de adesão das plaquetas ao endotélio. Estima-se que 70-80% de todos os pacientes com DvW apresentem a doença clássica (tipo 1), que é causada por uma deficiência quantitativa parcial de vWF. A DvW do tipo 2 envolve uma deficiência qualitativa (i.e., disfuncional) de vWF, e a DvW do tipo 3 é caracterizada por uma deficiência quase completa de FvW. A maioria (80%) dos indivíduos com a doença tipo 1 são assintomáticos. A DvW é transmitida, na maioria das vezes, por herança autossômica dominante, mas poderá ser transmitida de forma autossômica recessiva. A doença também poderá ser adquirida, desenvolvendo-se em associação ao hipotireoidismo, tumor de Wilms, insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou lúpus eritematoso sistêmico, ou em indivíduos que receberam ácido valproico. A DvW adquirida é normalmente causada pelo desenvolvimento de um anticorpo contra o a vWF ou devido a um *turnover* (renovação) elevado desta proteína.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Uma história de equimoses frequentes, desproporcionais à gravidade do trauma, e um sangramento nasal excessivo costumam estar presentes.

B. Achados laboratoriais

Em geral, o prolongamento de PFA-100 ou do tempo de sangramento é observado, já que o vWF é importante para a aderência das plaquetas ao endotélio. O número de plaquetas poderá estar reduzido na DvW tipo 2. O fator VIII e o antígeno vWF estão diminuídos nos tipos 1 e 3, porém poderá estar normal na DvW tipo 2. A atividade de vWF (p. ex., cofator da ristocetina ou ligação ao colágeno) se encontra reduzida em todos os tipos da doença. Considerando que os níveis normais do antígeno vWF variam de acordo com o tipo sanguíneo (o tipo O normalmente apresenta níveis inferiores), este deverá ser determinado. A classificação laboratorial completa requer um ensaio para a análise do complexo multimérico de vWF. O diagnóstico precisará da confirmação dos testes laboratoriais, e o histórico do sangramento é de utilidade diagnóstica, quando presente.

Tratamento

O tratamento para prevenir ou interromper o sangramento da maioria dos pacientes com DvW tipos 1 e 2 é o acetato de desmopressina, que induz à liberação de vWF dos reservatórios endoteliais. A desmopressina poderá ser administrada por via intravenosa, durante 20-30 minutos, em uma dose de 0,3 mcg/kg, diluída em pelo menos 20-30 mL de soro fisiológico. Esta dose tipicamente provoca uma elevação de três a cinco vezes na concentração plasmática de vWF. Um *spray* nasal concentrado (150 mcg/jato) de desmopressina, diferentemente da preparação utilizada para enurese, poderá ser empregado de forma alternativa. Como a resposta ao vWF é variável entre os pacientes, as atividades do fator VIII e do vWF são tipicamente avaliadas antes de 60 minutos após a infusão, em caso de não ter sido feita avaliação recente anterior. A desmopressina poderá induzir ao deslocamento de líquidos entre compartimentos, à hiponatremia e convulsões em crianças com menos de 2 anos de idade. Como a liberação do vWF armazenado é limitada, a taquifilaxia normalmente ocorre com a desmopressina.

Se for indicada terapia adicional, recomenda-se a terapia de reposição com vWF (p. ex., concentrado derivado do plasma); este tratamento também é utilizado em pacientes com DvW tipos 1 e 2 que apresentem resposta laboratorial subótima à desmopressina e em todos os indivíduos com a doença tipos 2b ou 3. Os agentes antifibrinolíticos (p. ex., ácido ε-aminocaproico) poderão ser úteis no controle do sangramento das mucosas. A trombina tópica e a cola de fibrina também podem ser benéficas, embora tenham sido descritos anticorpos que inibem as proteínas da cascata da coagulação. O tratamento contraceptivo contendo estrogênio poderá ajudar em caso de menorragia.

Prognóstico

Com a disponibilidade do tratamento eficaz e a profilaxia do sangramento, a expectativa de vida do paciente com DvW é normal.

Cox Gill J: Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:1277 [PMID: 15511616].
Mannucci PM: Treatment of von Willebrand's disease. N Engl J Med 2004;351:683 [PMID: 15306670].

DISTÚRBIOS DE SANGRAMENTO ADQUIRIDOS

1. Coagulação intravascular disseminada

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Presença de distúrbio que reconhecidamente desencadeia a CIVD.
- Evidências de coagulopatia grave (TTPa, TP ou prolongados; aumento dos PDF [produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio]; concentração de plaquetas ou fibronogênio diminuída).

Considerações gerais

A CIVD é um processo patológico adquirido, caracterizado pela ativação difusa da coagulação, mediada pelo fator tissular, no hospedeiro. A CIVD envolve a geração excessiva e desregulada de trombina, com consequente deposição de fibrina intravascular e consumo de plaquetas e de fatores pró-coagulantes. Os microtrombos, compostos de fibrina e plaquetas, poderão produzir isquemia tissular e comprometimento de órgãos em alvo. O sistema fibrinolítico encontra-se frequentemente ativado na CIVD, levando à destruição da fibrina e do fibrinogênio mediada por plasmina. Esse processo origina os produtos de degradação da fibrina-fibrinogênio (PDFs), que exibem as funções de anticoagulante e inibidora de plaquetas. A CIVD normalmente acompanha

infecções graves e outras doenças críticas em bebês e crianças. As condições que sabidamente desencadeiam a CIVD incluem lesão endotelial (p. ex., endotoxina, vírus), necrose tissular (p. ex., queimaduras), lesão isquêmica difusa (p. ex., choque, acidose por hipoxia) e liberação sistêmica de pró-coagulantes tissulares (p. ex., certas neoplasias, distúrbios placentários).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais da CIVD podem incluir (1) sinais de choque, em geral incluindo a disfunção de órgãos em alvo, (2) tendência ao sagramento difuso (p. ex., hematúria, melena, púrpura, petéquias, gotejamento persistente após punções por agulha ou outros procedimentos invasivos) e (3) evidências de lesões trombóticas (p. ex., trombose de vasos maiores, púrpura fulminante).

B. Achados laboratoriais

Os testes mais sensíveis, mais fáceis de serem realizados, mais úteis para o monitoramento e que mais refletem a capacidade hemostática do paciente são o TP, TTPa, contagem de plaquetas e avaliação dos produtos de degradação do fibrinogênio e fibrina-fibrinogênio. O TP e o TTPa se mostram tipicamente prolongados, e a contagem de plaquetas e a concentração de fibrinogênio poderão estar diminuídas. Entretanto, em crianças, o nível de fibrinogênio poderá se mostrar normal até um período mais adiantado da doença. Os níveis dos produtos da degradação de fibrina-fibrinogênio ficam aumentados e o conhecimento dos níveis elevados de D-dímero, um produto intermediário da degradação da fibrina resultante de *cross-linking* poderá ser útil no monitoramento do grau de ativação da coagulação e da fibrinólise. Entretanto, o D-dímero é inespecífico e poderá estar elevado durante o curso de um evento precipitante (p. ex., infecção severa) sem a ocorrência concomitante de CIVD. Em geral, há consumo dos inibidores fisiológicos da coagulação, especialmente a antitrombina III e a proteína C, predispondo o indivíduo à trombose. As anormalidades laboratoriais específicas na CIVD podem variar com o evento desencadeador e com o curso da doença.

Diagnóstico diferencial

Poderá ser difícil a distinção entre a CIVD e a coagulopatia de insuficiência hepática (i.e., disfunção da síntese hepática), especialmente quando a última estiver associada à trombocitopenia secundária à hipertensão portal e ao hiperesplenismo. Em geral, a atividade do fator VII se mostra fortemente reduzida na insuficiência hepática (devido à síntese deficiente desta proteína, que apresenta a mais curta meia-vida entre todos os fatores pró-coagulantes), porém esta redução é apenas leve ou moderada no caso da CIVD (devido ao consumo). A atividade do fator VIII costuma estar normal ou até aumentada no caso de insuficiência hepática, porém reduzida na CIVD.

Tratamento

A. Tratamento para o distúrbio básico

O aspecto mais importante da terapia na CIVD é a identificação e o tratamento do evento desencadeador. Se o processo patogênico que originou a CIVD for reversível, nenhuma terapia adicional deverá ser necessária para a coagulopatia.

B. Reposição terapêutica para a coagulopatia de consumo

A reposição dos fatores pró-coagulantes consumidos (através da infusão de plasma fresco congelado) e de plaquetas (através da transfusão de plaquetas) é necessária no contexto da CIVD com complicações hemorrágicas, ou como profilaxia do sangramento no período perioperatório. A infusão de 10-15 mL/kg de PFC eleva tipicamente a atividade dos fatores pró-coagulantes em aproximadamente 10-15%. O crioprecipitado também poderá ser utilizado como uma fonte rica em fibrinogênio; no caso de bebês, uma bolsa de crioprecipitado para cada 3 kg de peso corporal ou, para o caso de crianças maiores, uma bolsa para cada 6 kg, elevam tipicamente a concentração plasmática de fibrinogênio em 75-100 mg/dL.

C. Terapia anticoagulante para ativação da coagulação

A infusão intravenosa contínua de varfarina não fracionada é, algumas vezes, realizada com a intenção de atenuar a ativação da coagulação e a consequente coagulopatia de consumo. O racional do tratamento com varfarina é maximizar a sua eficácia e minimizar a necessidade de reposição de pró-coagulantes e plaquetas; entretanto, as evidências clínicas que demonstrem o benefício da varfarina para a CIVD ainda são limitadas. A dosagem e o monitoramento da varfarina não fracionada estão relacionados adiante.

D. Concentrados de fatores específicos

Um estudo-piloto não randomizado, feito utilizando concentrados de antitrombina em crianças com CIVD e com deficiência da antitrombina adquirida associada, demonstrou desfechos favoráveis, sugerindo que a substituição deste pró-coagulante consumido poderia ser benéfica. O uso do concentrado de proteína C também se mostrou promissor em dois pequenos estudos-pilotos de CIVD associada ao meningococo com *purpura fulminans*. A proteína C ativada reduziu a mortalidade de adultos sépticos em um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico; a realização de um ensaio pediátrico internacional encontra-se em andamento.

2. Doença hepática

O fígado é o principal local de síntese da protrombina, fibrinogênio, cininogênio de alto peso molecular e dos fatores V, VII, IX, X, XI XII e XIII. Além disso, o plasminogênio e os anticoagulantes fisiológicos (antitrombina III, proteína C e proteína S) são sintetizados no fígado. A α_2-antiplasmina — um regulador da fibrinólise — também é produzida pelo fígado. A deficiência do fator V e dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) é, na maioria das vezes, resultante da síntese hepática diminuída e se manifesta por um TP prolongado e, em algumas vezes, também pelo prolongamento do TTPa. A perda extravascular e o consumo elevado de fatores da coagulação podem contribuir para o prolongamento do TP e do TTPa. A produção de fibrinogênio costuma estar reduzida ou um fibrinogênio anormal (disfibrinogênio) pode ser sintetizado, com excesso de resíduos de ácido siálico, ou ainda, ambas as situações podem ser encontradas. A hipofibrinogenemia ou a disfibrinogenemia estão associadas ao prolongamento do tempo de trombina e do tempo de reptilase. Os PDFs e os D-dímeros poderão estar presentes devido ao aumento da fibrinólise, principalmente no caso da hepatite crônica ou cirrose. A trombocitopenia secundária ao hiperesplenismo poderá ser observada. A CIVD e a coagulopatia da doença hepática

também mimetizam a deficiência de vitamina K; entretanto, nesta deficiência, a atividade do fator V está normal. O tratamento do sangramento agudo, no caso de coagulopatia da insuficiência hepática, consiste na substituição com PFC e plaquetas. A desmopressina poderá abreviar o tempo de sangramento e o TPPa em pacientes com insuficiência hepática crônica; porém, a sua segurança ainda não está bem estabelecida. O uso do fator VIIa recombinante é eficaz no caso de hemorragias potencialmente fatais.

3. Deficiência de vitamina K

O período após o nascimento é caracterizado pela atividade fisiologicamente diminuída dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X). Se a vitamina K não for administrada na ocasião do nascimento, poderá se desenvolver uma diátese hemorrágica, anteriormente chamada de doença hemorrágica do recém-nascido e hoje conhecida como sangramento por deficiência de vitamina K (SDVK). Fora do período neonatal, a deficiencia de vitamina K poderá ocorrer como consequência de ingestão inadequada, perdas excessivas, formação inadequada de metabólitos ativos ou antagonismo competitivo.

Um dos três padrões seguintes é observado no período neonatal:

1. Ocorrência de SDVK precoce no recém-nascido dentro das primeiras 24 h de vida, que se manifesta, na maioria das vezes, por céfalo-hematoma, hemorragia intracraniana ou sangramento intra-abdominal. Embora ocasionalmente idiopática, ela está normalmente associada à ingestão materna de fármacos que interferem no metabolismo da vitamina K (p. ex., varfarina, fenitoína, isoniazida e rifampicina). A SDVK precoce ocorre em 6-12% dos neonatos de mães que receberam estes medicamentos, sem receber a suplementação simultânea de vitamina K. O distúrbio é, em geral, potencialmente fatal.
2. A SDVK clássica ocorre no período de 24 h a sete dias após o nascimento e normalmente se manifesta por sangramento gastrintestinal, cutâneo ou mucoso. O sangramento após a circuncisão poderá ser observado. Embora esteja ocasionalmente associada ao uso materno de fármacos, ela também poderá ocorrer em bebês saudáveis que não tenham recebido vitamina K na ocasião do nascimento e que recebam aleitamento materno exclusivo.
3. A SDVK neonatal tardia se manifesta a partir do oitavo dia de vida. As manifestações incluem sangramento intracraniano, gastrintestinal ou cutâneo. Este distúrbio é normalmente associado à má absorção de gordura (p. ex., na diarreia crônica) ou a alterações na flora intestinal (p. ex., na terapia prolongada com antibióticos). Como a SDVK clássica, a SDVK tardia ocorre quase que exclusivamente em bebês amamentados no peito.

O diagnóstico de deficiência de vitamina K é suspeitado com base na anamnese, exame físico e resultados laboratoriais. O TP encontra-se prolongado de forma desproporcional ao TTPa (também prolongado). O TT ficará retardado em um período posterior no curso da doença. A contagem de plaquetas é normal. Este perfil laboratorial é semelhante ao da coagulopatia da doença hepática aguda, porém com níveis normais de fibrinogênio e ausência de elevação da transaminase hepática. O diagnóstico de deficiência de vitamina K é confirmado pela demonstração de proteínas não carboxiladas na ausência de vitamina K no plasma e pelas respostas clínicas e laboratoriais à vitamina K. A administração intravenosa ou subcutânea de vitamina K deverá ser feita imediatamente, não devendo ser retardada enquanto se aguardem os resultados dos testes. No caso de sangramento grave, o tratamento agudo adicional com PFC ou com fator VIIa recombinante poderá ser indicado.

4. Uremia

A uremia está frequentemente associada à disfunção plaquetária adquirida. O sangramento ocorre em cerca de 50% dos pacientes com insuficiência renal crônica. O risco de sangramento conferido pela disfunção plaquetária, associada ao desequilíbrio metabólico, pode se somar à diminuição da atividade de vWF e a deficiências de fatores pró-coagulantes (p. ex., fatores II, XII, XI, IX), devido ao aumento das perdas urinárias destas proteínas em alguns casos de insuficiência renal. De forma compatível com a disfunção plaquetária, o sangramento urêmico é caracterizado por púrpura, epistaxe, menorragia ou hemorragia gastrintestinal. O sangramento agudo poderá ser controlado pela infusão de acetato de desmopressina, concentrados de fator VIII contendo vWF ou de crioprecipitados com ou sem a administração simultânea de PFC. A transfusão de eritrócitos poderá ser necessária. A administração profilática de eritropoietina, antes do desenvolvimento da anemia grave, parece reduzir o risco de sangramento. O uso do fator VIIa recombinante poderá ser útil em caso de sangramento refratário.

Goldenberg NA: Pediatric hemostasis and use of plasma components. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:143 [PMID: 16377547].
Hey E: Vitamin K—What, why, and when. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F80 [PMID: 12598491].
Young G: Off-label use of rFVIIa in children with excessive bleeding: A consecutive study of 153 off-label uses in 139 children. Pediatr Blood Cancer 2009;53:179 [PMID: 19415741].

ANORMALIDADES VASCULARES ASSOCIADAS AO SANGRAMENTO

1. Púrpura de Henoch-Schönlein (púrpura anafilactoide)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- *Rash* cutâneo purpúrico.
- Poliartrite migratória ou poliartralgias.
- Dor abdominal intermitente.
- Nefrite.

Considerações gerais

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), o tipo mais comum de vasculite dos pequenos vasos em crianças, afeta primariamente meninos de 2 a 7 anos de idade. A sua maior ocorrência é na primavera e no outono, e uma infecção do trato respiratório superior precede o diagnóstico em dois terços das crianças.

A vasculite leucocitoclástica na PHS envolve principalmente os pequenos vasos da pele, trato gastrintestinal e rins, com deposição de imunocomplexos de IgA. O sintoma mais comum e

precoce é a púrpura palpável, que resulta do extravasamento de eritrócitos para o tecido que envolve as vênulas. Os antígenos do estreptococos β-hemolíticos do grupo A e outras bactérias, vírus, fármacos, alimentos e picadas de insetos têm sido indicados como agentes desencadeadores.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O envolvimento cutâneo poderá se manifestar inicialmente por urticárias progredindo a maculopápulas e convergindo a uma erupção purpúrica palpável simétrica distribuída pelas pernas, nádegas e cotovelos. Novas lesões poderão continuar a aparecer por um período de duas a quatro semanas e poderão estender-se para todo o corpo. Dois terços dos pacientes desenvolvem poliartralgias migratórias ou poliartrite, principalmente nos tornozelos e joelhos. Uma dor abdominal aguda e intermitente ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes, e episódios de hemorragia e edema do intestino delgado poderão ser observados ocasionalmente. A intussuscepção poderá ser observada. De 25-50% dos indivíduos afetados desenvolvem um comprometimento renal na segunda ou terceira semana da doença, com um quadro nefrítico ou, menos comumente, nefrótico. A hipertensão poderá acompanhar o comprometimento renal. Em meninos, poderá também acontecer uma torção testicular. Sintomas neurológicos podem ocorrer devido à vasculite dos pequenos vasos.

B. Achados laboratoriais

A contagem de plaquetas encontra-se normal ou elevada, e os outros testes de triagem da homeostase e da atividade plaquetária se mostram tipicamente normais. O EGU revela, com frequência, hematúria e, algumas vezes, proteinúria. As fezes poderão apresentar resultado positivo para a presença de sangue oculto. A titulação de antiestreptolisina O (ASLO) está ocasionalmente elevada, e a cultura de esfregaço da garganta poderá acusar estreptococos β-hemolíticos do grupo A. A concentração sérica de IgA poderá estar elevada.

Diagnóstico diferencial

O *rash* da sepse (especialmente de origem meningocócica) poderá se assemelhar ao envolvimento cutâneo na PHS, embora a distribuição tenda a ser mais generalizada. A possibilidade de trauma deverá ser considerada em qualquer criança que se apresente com púrpura. Outros tipos de vasculite também deverão ser considerados. As lesões da púrpura trombocitopênica trombótica não são palpáveis.

Tratamento

Em geral, o tratamento é de suporte. O uso de AINEs poderá ser útil no caso de artrite. O tratamento com corticosteroides poderá fornecer alívio sintomático das manifestações articulares ou gastrintestinais graves, porém não altera as manifestações cutâneas ou renais. Se a cultura for positiva para estreptococos β-hemolíticos do grupo A ou se a titulação de ASLO estiver elevada, será recomendado um curso terapêutico de penicilina.

Prognóstico

O prognóstico para recuperação é geralmente bom, embora os sintomas recorram com frequência (25-50%) durante um período de alguns meses. Em pacientes que desenvolvem manifestações renais, a hematúria microscópica pode persistir por anos. A insuficiência renal progressiva ocorre em 5% dos pacientes com PHS, com uma taxa de mortalidade global de 3%.

Ronkainen J: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2006;149:241 [PMID: 16887443].

2. Distúrbios do colágeno

Episódios de sangramento de leves até potencialmente fatais podem ocorrer em algumas formas da síndrome de Ehlers-Danlos, o distúrbio hereditário do colágeno mais comum. A síndrome de Ehlers-Danlos é caracterizada por hipermobilidade articular, extensibilidade cutânea e equimoses frequentes desproporcionais à gravidade do trauma. As anormalidades de coagulação poderão estar presentes em alguns casos, incluindo a disfunção plaquetária e as deficiências dos fatores de coagulação VIII, IX, XI e XIII. Entretanto, o sangramento e as equimoses, na maioria dos casos, se relacionam com a fragilidade dos capilares e com a integridade vascular comprometida. Os indivíduos com síndrome de Ehlers-Danlos tipos 4 e 6 apresentam risco para a ocorrência de dissecção aórtica e para a ruptura espontânea de aneurimas aórticos. As cirurgias deverão ser evitadas nos casos dos pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos, assim como as medicações que induzam à disfunção plaquetária.

De Paepe A: Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. Br J Haematol 2004;127:491 [PMID: 15566352].

DISTÚRBIOS TROMBÓTICOS

Considerações gerais

Embora raros em crianças, os distúrbios trombóticos estão sendo observados com crescente frequência, particularmente com o maior índice de suspeita diagnóstica por parte dos médicos e a melhora da sobrevivência nos centros pediátricos de tratamento intensivo. Algumas condições clínicas apresentam uma associação potencial com eventos trombóticos na infância (ver Fatores de Risco Clínico).

Achados clínicos

A avaliação inicial da criança que apresenta trombose inclui a investigação de potenciais fatores causadores, assim como da história familiar de trombose e de doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares precoces.

A. Fatores de risco clínico

Os fatores de risco clínico estão presentes em mais de 90% das crianças com tromboembolismo venoso agudo (TEV). Estas condições incluem a presença de um cateter vascular de permanência, insuficiência cardíaca, infecção, trauma, cirurgia, imobilização, insuficiência inflamatória crônica ou doença vascular do colágeno, insuficiência renal, anemia falciforme e neoplasias. Estudos prospectivos indicam que, utilizando a avaliação radiológica seriada como método de triagem, o risco de TEV é de quase 30% para os cateteres venosos centrais por curtos períodos, inseridos nas veias jugulares internas.



▲ **Figura 28-6** *Purpura fulminans* em um bebê com deficiência grave de proteína C.

1. Estados de trombofilia (hipercoagulabilidade) hereditária

A. Deficiência de proteína C — A proteína C é uma proteína dependente da vitamina K, normalmente ativada pela trombina ligada à trombomodulina, e responsável pela inativação dos fatores V e VIII ativados. Além disso, a proteína C ativada promove a fibrinólise. Existem dois fenótipos da deficiência hereditária de proteína C. Os indivíduos heterozigotos com deficiência de proteína C de caráter autossômico dominante em geral se apresentam com TEV no início da idade adulta, porém o distúrbio poderá se manifestar durante a infância ou, mais tarde, na vida adulta. No caso de deficiência leve de proteína C branda, a profilaxia anticoagulante é tipicamente limitada a períodos de riscos pró-trombóticos aumentados. A deficiência da proteína C com caráter homozigoto ou heterozigoto composto é rara, porém fenotipicamente grave. As crianças afetadas normalmente se apresentam com *purpura fulminans* e/ou com TEV nas primeiras 12 h de vida (Figura 28-6). A reposição imediata da proteína C por infusão de solução concentrada ou (quando disponível) de PFC a cada 6-12 h é recomendada, juntamente com a administração terapêutica de varfarina. O controle subsequente requer anticoagulação crônica com varfarina, algumas vezes simultânea à infusão de rotina do concentrado de proteína C, a fim de permitir o uso de uma dose inferior de varfarina.

A recorrência da TEV é comum, especialmente durante períodos de anticoagulação subterapêutica ou na presença de condições associadas ao aumento do risco protrombótico.

B. Deficiência de proteínas — A proteína S é um cofator da proteína C. Os neonatos homozigotos para a deficiência de proteína S apresentam um curso semelhante àqueles com deficiência de proteína C de caráter homozigoto ou heterozigoto composto. No caso da deficiência homozigótica grave ou de indivíduos heterozigotos que apresentem TEV recorrente, indica-se a terapia com varfarina por toda a vida. Devem ser feitos esforços para distinguir estas condições da deficiência adquirida, que poderá ser mediada pelo anticorpo ou secundária a um aumento na proteína que se liga a C4b, induzido pela inflamação.

C. Deficiência de antitrombina — A antitrombina é o inibidor fisiológico mais importante da trombina e inibe os fatores IX, X, XI e XII ativados. A deficiência de antitrombina é transmitida por um padrão de herança autossômica dominante e está associada à TEV, com aparecimento típico na adolescência ou no início da fase adulta. A terapia para a TEV adulta envolve a reposição com concentrado de antitrombina e a anticoagulação terapêutica. A eficiência da varfarina poderá ser significativamente reduzida no contexto da deficiência grave de antitrombina, que em geral requer a reposição de antitrombina por meio de concentrado. Os pacientes com deficiência grave homozigótica ou TEV recorrente são mantidos em terapia com varfarina por toda a vida.

D. Mutação do fator V de Leiden — Uma substituição de aminoácido no gene que codifica o fator V origina o fator V de Leiden, um polimorfismo resistente à inativação pela proteína C ativada. Reconhecido como a causa mais comum de resistência à proteína C ativada em brancos, o fator V de Leiden está presente em aproximadamente 5% da população branca, 20% dos adultos brancos com trombose de veia profunda e 40-60% daqueles com uma história familiar de TEV. A TEV ocorre tanto em indivíduos heterozigotos quanto homozigotos. No primeiro caso, a trombose é tipicamente desencadeada por um fator de risco clínico (ou então se desenvolve em associação a uma condição de trombofilia adicional) e no último costuma ser espontânea. Estudos na população sugerem que o risco de TEV incidente está aumentado de duas a sete vezes no caso do perfil heterozigótico do fator V de Leiden, 35 vezes entre os indivíduos heterozigotos que recebem contraceptivos orais e 80 vezes naqueles homozigotos.

E. Mutação da protrombina — A mutação 20210 de glutamina para alanina, do gene que codifica a protrombina, é um polimorfismo relativamente comum nos brancos que aumenta a ativação da protrombina em trombina. Na forma heterozigota, a protrombina 20210 tem sido associada a um aumento de risco de duas a três vezes para a TEV incidente. Esta mutação também parece aumentar moderadamente o risco de TEV recorrente.

F. Outros distúrbios hereditários — As anormalidades qualitativas do fibrinogênio (disfibrinogenemias) são normalmente herdadas em caráter autossômico dominante. A maioria dos indivíduos com disfibrinogenemia é assintomática. Alguns pacientes apresentam sangramento, e outros desenvolvem trombose venosa ou arterial. O diagnóstico é sugerido pela observação de um tempo de protrombina prolongado com uma concentração normal de fibrinogênio. A hiper-homocisteínemia pode ser uma condição hereditária ou adquirida e está associada a um risco aumentado de trombose tanto arterial quanto venosa. Em crianças, ela também pode ser um fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) arterial isquêmico. Entretanto, a hiper-homocisteínemia é muito rara quando é feita a suplementação alimentar com folato (como nos EUA) e é observada, quase exclusivamente, nos casos de insuficiência renal ou doença metabólica (p. ex., homocistinúria). Além disso, as mutações no receptor da metilenotetra-hidrofolato redutase não parecem representar um fator de risco para a trombose em crianças americanas, quando a homocisteína não se encontra elevada. A lipoproteína(a) é uma lipotroteína que apresenta homologia com o plasminogênio. Estudos *in vitro* sugerem que a lipoproteína(a) possa tanto promover a aterotrombose quanto inibir a fibrinólise. Algumas evidências sugerem atualmente que as concentrações plasmáticas elevadas de lipoproteína(a) estejam

associadas a uma maior ocorrência de TEVs e ao AVC arterial isquêmico em crianças.

A atividade aumentada do fator VIII representa um fator de risco para a TEV incidente e é comum entre crianças com TEV aguda. A elevação do fator VIII poderá persistir no acompanhamento de longo prazo destes pacientes e poderá ser uma característica hereditária.

2. Distúrbios adquiridos

A. Anticorpos antifosfolipídeo — O desenvolvimento de anticorpos antifosfolipídeo é a forma mais comum de trombofilia adquirida em crianças. Os anticorpos antifosfolipídeo, que incluem o anticoagulante do lúpus, os anticorpos anticardiolipina e os anticorpos β_2-glicoproteína 1 (entre outros), são comuns na TEV aguda da infância. O anticorpo anticoagulante do lúpus é demonstrado *in vitro* pela inibição dos ensaios de coagulação dependentes do fosfolipídeo (p. ex., TTPa e o tempo do veneno de víbora de Russell diluído), e as técnicas imunológicas (p. ex., ensaios de imunoabsorção ligados à enzima [Elisa]) são normalmente utilizadas para a detecção da anticardiolipina e dos anticorpos β_2-glicoproteína 1. Embora comuns em indivíduos com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, os anticorpos antifosfolipídeo também poderão se desenvolver após a exposição a determinados fármacos, infecções, inflamação aguda e doenças linfoproliferativas. Algumas vezes, a TEV e os anticorpos antifosfolipídeo poderão preceder o aparecimento de outros sinais de lúpus por longos períodos de tempo. As doenças virais representam um fator precipitante comum em crianças, e, em muitos casos, a infecção causadora poderá ser assintomática.

Se um anticorpo antifosfolipídeo persistir por seis a 12 semanas após o evento trombótico agudo, o diagnóstico dessa síndrome estará confirmado. A duração ideal da anticoagulação não está clara para este caso, de modo que as diretrizes pediátricas atuais de tratamento recomendam um curso de duração de três meses.

B. Deficiências de anticoagulantes intrínsecos — As deficiências adquiridas das proteínas C, S e antitrombina poderão ocorrer em um contexto clínico de consumo excessivo, incluindo sepse, CIVD, TEV extensa ou de vasos principais e síndrome de obstrução sinusoidal após o transplante de medula óssea (chamada anteriormente de doença hepática veno-oclusiva). Estudos-piloto em crianças sugeriram um possível papel terapêutico para os concentrados de proteína C ou antitrombina, nos casos de CIVD associada à sepse e de síndrome de obstrução sinusoidal pós-transplante grave.

C. Reagentes de fase aguda — Como parte da resposta de fase aguda, as elevações nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio e de fator VIII, e na contagem de plaquetas poderão ser observadas, todas elas contribuindo para um estado pró-trombótico adquirido.

A trombocitose reativa raramente está associada à TEV em crianças com contagem de plaquetas abaixo de um milhão por microlitro.

B. Sinais e sintomas

As características de apresentação da trombose irão variar de acordo com a sua localização anatômica, extensão do envolvimento vascular, grau de vaso-oclusão e presença de disfunção de órgãos em alvo. A apresentação clássica da trombose venosa profunda de uma extremidade superior ou inferior é o edema doloroso agudo ou subagudo da extremidade, e a manifestação da embolia pulmonar envolve normalmente dispneia e dor torácica pleurítica, e a trombose sinovenosa cerebral se manifesta, em geral, por cefaleia persistente ou grave, com ou sem deficit neurológico. A trombose arterial da extremidade inferior (p. ex., no período neonatal associada a um cateter na artéria umbilical) bem como o vasospasmo sem trombose identificada costumam se manifestar pela redução dos pulsos distais e pela palidez acinzentada do membro.

C. Achados laboratoriais

Uma investigação laboratorial abrangente para a trombofilia (ou seja, hipercoagulabilidade) é recomendada pela Sociedade Internacional de Trombose e Homeostase, a fim de esclarecer possíveis anormalidades básicas congênitas ou adquiridas que possam vir a afetar o manejo agudo ou crônico. Os testes avaliam a deficiência intrínseca de anticoagulantes (p. ex., proteínas C, S e antitrombina), o excesso do fator pró-coagulante (p. ex., fator VIII), as mutações proteicas e genéticas que medeiam o aumento da atividade pró-coagulante ou reduzem a sensibilidade à inativação (anticorpos antifosfolipídeo, fator V de Leiden e polimorfismos da protrombina 20210), os mediadores bioquímicos da lesão arterial (homocisteína) e os marcadores ou reguladores da fibrinólise (p. ex., D-dímero, inibidor 1 do ativador do plasminogênio e lipoproteína[a]). A interpretação dos níveis de fator pró-coagulante e de anticoagulantes intrínsecos deverá levar em conta os valores normais para estas proteínas de acordo com a faixa etária. Entre estes fatores de risco para a TEV, os anticorpos antifosfolipídeo e os níveis elevados de homocisteína e lipoproteína(a) também têm sido bem documentados como fatores de risco para eventos arteriais trombóticos e isquêmicos.

D. Exames de imagem

As técnicas adequadas de imagem radiológica são essenciais para documentar objetivamente o trombo e definir o tipo (venoso *versus* arterial), a oclusividade e a extensão da trombose (extremidades proximal e distal).

Tratamento

As diretrizes atuais para o tratamento de crianças com o primeiro episódio de TEV foram amplamente baseadas na experiência com adultos e incluem a anticoagulação terapêutica por pelo menos três meses. Durante este período, devem ser observadas as precauções com o sangramento, como descritas (ver Tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática).

A terapia inicial utiliza a varfarina não fracionada intravenosa contínua ou injeções subcutâneas de varfarina de baixo peso molecular (LMWH) por pelo menos sete dias, monitorada pelo nível de atividade de anti-Xa para manter os níveis anticoagulantes entre 0,3 e 0,7 ou 0,5 e UI/mL, respectivamente. Em seguida, continua-se com a terapia anticoagulante com LMWH ou varfarina diária por via oral, sendo este último agente monitorado pelo TP, a fim de manter uma razão normalizada internacional (RNI) de (2,5-3,5 na presença de anticorpo antifosfolipídeo). Durante o tratamento com varfarina, CRNI deverá se manter na faixa terapêutica por dois dias consecutivos, antes da interrupção da varfarina. A farmacocinética da varfarina é afetada pela doença aguda, por diversos medicamentos e por alterações na dieta, por isso necessita de monitoramento frequente. A LMWH oferece a vantagem de o acompanhamento não precisar ser contínuo, porém é muito mais cara que a varfarina. No caso das TEVs dos membros ou potencialmente fatais,

incluindo êmbolos em artérias pulmonares proximais e nos casos da TEV progressiva, apesar da terapia anticoagulante, a terapia trombolítica (p. ex., ativador do plasminogênio do tipo tissular) deverá ser necessária. Um recente estudo de uma coorte indicou que a terapia trombolítica inicial também poderá reduzir o risco da síndrome pós-trombótica (SPT) em crianças com trombose venosa profunda veno-oclusiva das extremidades inferiores proximais, nas quais os biomarcadores prognósticos (i.e., níveis elevados de fator VIII e D-dímero) estão presentes no momento do diagnóstico; entretanto, a segurança e a eficácia dessa estratégia deverão ser posteriormente avaliadas em estudos mais amplos.

Prognóstico

Registros e estudos de coortes têm sugerido que a recorrência da TEV ocorre em aproximadamente 10% das crianças dentro de um período de dois anos. A trombose persistente é evidente em até 30% das crianças, após um período-padrão de terapia de anticoagulação, fato este de importância clínica ainda desconhecida. Pelo menos 30% das crianças com trombose venosa profunda envolvendo extremidades desenvolvem SPT, uma condição de insuficiência venosa de gravidade variável caracterizada por alterações cutâneas crônicas, edema e formação de colaterais venosas superficiais dilatadas, normalmente acompanhada por limitação funcional (dor com atividades ou em repouso). A presença de deficiências anticoagulantes homozigóticas, de situações de trombofilia múltipla ou de anticorpos antifosfolipídeo persistentes após o diagnóstico de TEV tem sido associada a um risco aumentado de TEV recorrente, levando a recomendar da extensão de períodos anticoagulantes nestas situações. A veno-oclusão completa e os níveis elevados de fator VIII e de D-dímero no diagnóstico da TEV têm sido identificados como fatores prognósticos para a SPT entre crianças com trombose venosa profunda afetando os membros.

Athale U: Epidemiology and clinical risk factors predisposing to venous thromboembolism in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2008;51:792 [PMID: 1878556].

Goldenberg NA: A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. Blood 2007;110:45 [PMID: 17360940].

Hanslick A: Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous system. Pediatrics 2008;122:1284 [PMID: 19047247].

Monagle P: Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(Suppl):645S [PMID: 15383489].

Pipe SW, Goldenberg NA: Acquired disorders of haemostasis. In Orkin S et al. (editors): *Nathan and Oski's Hematology of Childhood and Infancy*, W.B. Saunders, Philadelphia, 2008.

Young G: Influence of the factor II G20210A variant or the factor V G1691A mutation on symptomatic recurrent venous thromboembolism in children: An international multicenter cohort study. J Thromb Haemost 2009;7:72 [PMID: 18983482].

ANORMALIDADES ESPLÊNICAS

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

O diagnóstico diferencial de esplenomegalia inclui as categorias gerais de esplenomegalia congestiva, infecções crônicas, leucemia e linfomas, anemias hemolíticas, reticuloendotelioses e doenças de depósito (Quadro 28-9).

Quadro 28-9 Causas da esplenomegalia crônica em crianças

Causas	Achados clínicos associados	Investigação diagnóstica
Esplenomegalia congestiva	História de cateter na veia umbilical ou de onfalite neonatal; sinais de hipertensão portal (varizes, hemorroidas, veias da parede abdominal dilatadas); pancitopenia; história de hepatite ou icterícia	Hemograma completo, contagem de plaquetas, testes de função hepática, ultrassonografia
Infecções crônicas	História de exposição à tuberculose, histoplasmose, cocciodiomicose, outras doenças fúngicas; sepse crônica (corpo estranho na corrente sanguínea; endocardite infecciosa subaguda)	Culturas e testes cutâneos apropriados, por exemplo, hemoculturas; PPD, sorologia para fungos e testes de antígenos, radiografia de tórax; sorologia para HIV
Mononucloese infecciosa	Febre, fadiga, faringite, erupções cutâneas, adenopatia, hepatomegalia	Titulação de anticorpos contra o EBV
Leucemia, linfoma, doença de Hodgkin	Evidências de envolvimento sistêmico com febre, tendência hemorrágica, hepatomegalia e linfadenopatia; pancitopenia	Esfregaço sanguíneo, exame da medula óssea, radiografia de tórax, cintigrafia com gálio, LDH, ácido úrico
Anemia hemolítica	Anemia, icterícia; história familiar de anemia, icterícia e doença da vesícula biliar em adultos jovens	Contagem de reticulócitos, teste de Coombs, esfregaço sanguíneo, teste de fragilidade osmótica, eletroforese da hemoglobina
Reticuloendotelioses (histiocitose X)	Otite média crônica, exantemas cutâneos seborreicos ou petequiais, anemia, infecções, linfadenopatia, hepatomegalia, lesões ósseas	Radiografias do esqueleto para pesquisa de lesões ósseas; biópsia do osso, fígado, medula óssea ou linfonodo
Doenças de depósito	História familiar de distúrbios similares, envolvimento neurológico, evidências de degeneração macular, hepatomegalia	Biópsia hepática ou da medula óssea para pesquisa de células de depósito
Cisto esplênico	Evidências de outras infecções (cisto pós-infeccioso) ou anomalias congênitas; formato peculiar do baço	Cintigrafia, ultrassonografia
Hemangioma esplênico	Outros hemangiomas, coagulopatia grave	Cintigrafia, arteriografia, contagem de plaquetas, provas de coagulação

EBV, vírus Epstein-Barr; HIV, vírus da imunodeficiência humana; LDH, lactato desidrogenase; PPD, derivado de proteína purificada.

A esplenomegalia, independente de sua causa, poderá estar associada ao hiperesplenismo e à destruição excessiva dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas circulantes. O grau de citopenia é variável e, quando leve, não necessita de terapia específica. Em outros casos, a trombocitopenia poderá levar a sangramentos potencialmente fatais, em particular quando a esplenomegalia for secundária à hipertensão portal e associada a varizes esofágicas ou consequência de uma doença de depósito. Nestas situações, o tratamento com esplenectomia cirúrgica ou com embolização esplênica poderá ser necessário. Embora seja mais comumente associada ao aumento agudo do baço, a ruptura esplênica poderá ser observada em condições mais crônicas, como a doença de Gaucher.

Stone DL: Life threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher's disease. Am J Hematol 2000;64:140 [PMID: 10814997].

ASPLENIA E ESPLENECTOMIA

As crianças que não apresentam atividade esplênica normal apresentam risco aumentado de sepse, meningite e pneumonia por bactérias encapsuladas, como o pneumococo e o *H. influenzae*. Tais infecções são normalmente fulminantes e fatais devido à produção inadequada de anticorpos e ao comprometimento da fagocitose das bactérias circulantes.

A asplenia congênita é normalmente sugerida quando o bebê nasce com anormalidades das vísceras abdominais e miocardiopatia congênita cianótica complexa. Corpúsculos de Howell-Jolly são geralmente observados no esfregaço de sangue periférico, e a ausência de tecido esplênico é confirmada pela cintigrafia com tecnécio. O prognóstico depende das lesões cardíacas de base, e muitas crianças morrem durante os primeiros meses de vida. Recomenda-se o uso de antibióticos profiláticos, geralmente penicilina, e das vacinas de conjugados e polissacarídicas antipneumococo.

O risco de sepse fulminante após a esplenectomia cirúrgica está relacionado com a idade da criança e com a doença de base. Devido ao fato de o seu maior risco ser observado quando o procedimento é realizado no início da vida, a esplenectomia costuma ser postergada até os 5 anos de idade. O risco de sepse pós-esplenectomia também é maior em crianças com neoplasias, talassemias e reticuloendotelioses do que nas que sofreram a cirurgia por indicações de PTI, esferocitose hereditária ou trauma. Antes da esplenectomia, as crianças deverão ser imunizadas contra o *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* e *Neisseria meningitidis*. O manejo adicional deverá incluir profilaxia com penicilina e avaliação imediata de febre igual ou superior a 38,8°C ou de sinais de infecção grave.

As crianças com anemia falciforme desenvolvem asplenia funcional durante o primeiro ano de vida, e a sepse fulminante é a principal causa das mortes precoces nesta doença. A penicilina profilática reduz a incidência de sepse em 84%.

Pickering L: American Academy of Pediatrics: Immunization in special circumstances. Red Book 2000;25:66.

MEDICINA TRANSFUSIONAL

TRIAGEM DE DOADORES E PROCESSAMENTO DO SANGUE: GERENCIAMENTO DE RISCOS

A minimização dos riscos da transfusão se inicia com o questionamento do doador a respeito dos aspectos que poderão proteger o receptor da transmissão de agentes infecciosos, bem como de outros riscos inerentes à transfusão. Além disso, devem ser esclarecidas as informações que definem grupos de alto risco, cujo comportamento aumenta a possível transmissão de HIV, hepatite e outras doenças, com a solicitação de que os indivíduos pertencentes a estes grupos não doem sangue.

Antes que os componentes do sangue sejam liberados para a transfusão, o sangue do doador é avaliado para os seguintes parâmetros: antígeno de superfície da hepatite B, anticorpos contra a hepatite B, hepatite C, HIV-1 e HIV-2, vírus linfotrópico da célula T humano (HTLV) 1 e 2, e teste sorológico para a sífilis (Quadro 28-10). A triagem do sangue do doador para o genoma viral (teste de amplificação do ácido nucleico [TAN]) é mandatória para os vírus HIV, HCV e do Nilo Ocidental. A realização do TAN para outros vírus poderá ser recomendada adicionalmente no futuro, e a triagem para a doença de Chagas foi aceita em 2007. Os testes positivos são repetidos.

Após a confirmação dos testes positivos, a unidade em questão é destruída, e o doador é notificado e dispersado de futuras doações. Muitos dos testes de triagem utilizados são muito sensíveis e apresentam uma alta taxa de resultados falso-positivos. Assim, os testes confirmatórios foram desenvolvidos, a fim de verificar os resultados da triagem inicial e diferenciar os falso-positivos dos verdadeiros positivos. Recentemente, a cultura bacteriana de concentrados de plaquetas foi adicionada ao paradigma de testagem.

Com estas estratégias, o risco de complicações infecciosas a partir de componentes sanguíneos tem sido minimizado (ver Quadro 28-10), sendo o risco maior representado pela hepatite pós-transfusional (ver seções sobre vírus da hepatite C e hepatites não A, não B e não C no Capítulo 21). A doação autóloga é reconhecida por alguns centros como uma alternativa mais segura em relação ao sangue homólogo. A questão do tamanho do doador torna as técnicas de doação autóloga difíceis de serem aplicadas na população pediátrica.

As infecções por CMV primárias representam complicações significativas da transfusão de sangue em receptores de transplante, neonatos e indivíduos imunodeficientes. A transmissão de CMV poderá ser evitada com o uso de doadores soronegativos, concentrados purificados de plaquetas coletadas por técnicas que assegurem uma baixa quantidade de leucócitos residuais ou de produtos de eritrócitos ou plaquetas, depletados de leucócitos por filtração (< 5 milhões de leucócitos por unidade de concentração de hemácias ou equivalente de purificado de plaqueta).

ARMAZENAMENTO E PRESERVAÇÃO DO SANGUE E DOS COMPONENTES SANGUÍNEOS

O sangue total é rotineiramente fracionado e armazenado em concentrado de hemácias, plaquetas e PFC ou crioprecipitados para o uso mais eficiente de todos os seus componentes.

Quadro 28-10 Riscos de transmissão de agentes infecciosos para os quais são realizados testes rotineiros nos produtos sanguíneos

Tipo de doença	Transmissão	Triagem e técnicas de processamento	Risco aproximado de transmissão
Sífilis	Baixo risco: sangue fresco extraído durante a espiroquetemia poderá transmitir infecção. O organismo não é capaz de sobreviver além de 72 h durante o armazenamento a 4°C.	História do doador. RPR ou VDRL.	<1:100.000
Hepatite A	Unidades extraídas durante o pródromo poderão transmitir vírus. Devido à breve viremia durante a fase aguda, à ausência de fase de portador assintomático e à falha em detectar a transmissão em indivíduos com transfusões múltiplas, a infecção por este agente será improvável.	História do doador.	1:1.000.000
Hepatite B	A viremia prolongada durante várias fases da doença e o fato de o carreador ser assintomático tornam a infecção por HBV um risco transfusional significativo. A sua incidência foi marcadamente reduzida com o uso das estratégias de triagem.	História do doador, educação e autoexclusão. Antígeno de superfície da hepatite B (AgsHB). Utilizar os testes substitutos para as hepatites não A e não B e a triagem para a hepatite C e retrovírus tem ajudado a selecionar a população de risco para a transmissão de HBV.	1:500.000-1:200.000
Hepatite C	Mais de dois terços dos casos de hepatites não A e não B pós-tranfusionais podem ser devidos a este agente. O vírus possui características semelhantes aos do HBV, que são responsáveis pelo risco transfusional.	História do doador. Testes utilizados como indicadores de indivíduos de risco: anticorpo antinucleocapsídeo (core) de HBV, anti-HCV. É necessária a realização do teste do ácido nucleico para o genoma viral.	1:2.000.000
Hepatites não A, não B, não C	Outros agentes, além do HAV, HBV, HCV, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, capazes de causar hepatite pós-transfusional.	História do doador. Testes indicadores: anti-HBc.	Não definido
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HIV-2)	Retrovírus disseminado por contato sexual, vias parenteral (incluindo transfusão) e vertical.	História do doador, educação e autoexclusão. Realização do Elisa para anti-HIV. *Western blot* confirmatório, teste para o antígeno p24. É necessária a realização do teste do ácido nucleico para o genoma viral.	1:2.000.000
Infecção pelo vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV-I e HTLV-II)	Retrovírus disseminado por contato sexual, vias parenteral (incluindo transfusão) e vertical.	História do doador. Realização do Elisa para HTLV-I e -II. *Western blot* confirmatório.	1:600.000

Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; Elisa, imunoensaio absorvente ligado à enzima; HAV, HBV, HCV, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, respectivamente; HTLV, vírus linfotrópico da célula T humana; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, teste de sífilis.

As condições de armazenamento e as características biológicas das frações estão resumidas no Quadro 28-11. As condições necessárias da ambientação ideal para manter a recuperação, a sobrevivência e a atividade apropriadas são diferentes para cada componente sanguíneo. Por exemplo, os eritrócitos sofrem dramáticas alterações metabólicas durante o seu armazenamento por 35-42 dias, sofrendo uma redução de 2,3-difosfoglicerato em torno do décimo quarto dia de armazenamento, uma diminuição no trifosfato de adenosina e uma perda gradual de potássio intracelular. Felizmente, essas alterações são revertidas em um período de horas a dias, após os eritrócitos serem transfundidos. Entretanto, em certas condições clínicas, estes efeitos poderão definir os tipos de componentes a serem utilizados. Por exemplo, um sangue com menos de 10 dias de armazenamento será preferivelmente utilizado para uma exsanguineotransfusão em neonatos ou para reposição de eritrócitos em indivíduos com doença cardiopulmonar grave, para assegurar a capacidade adequada da célula em carrear o oxigênio. O tempo de armazenamento não será um problema para o caso de transfusões em indivíduos com anemia crônica.

Se o potássio extracelular de unidades mais antigas de concentrado de hemácias representar um problema potencial para o paciente, poderá ser usada uma amostra com menos de 10 dias de armazenamento, poderão ser obtidas novas bolsas de concentrado de hemácias a partir de uma unidade mais antiga de sangue total ou poderá ser utilizado concentrado de hemácias lavadas. Independente da idade do sangue, mais de 70% de eritrócitos irão circular após a transfusão, com sobrevida próxima ao normal na circulação.

As plaquetas são armazenadas a 22°C por um período máximo de cinco dias; estão sendo desenvolvidos critérios que permitam o seu armazenamento por sete dias. Nos limites do período de armazenamento, deverá ser observada uma recuperação de pelo menos 60%, um tempo de sobrevida que se aproxima do *turnover* de plaquetas frescas autólogas e uma normalização do tempo de

Quadro 28-11 Características do sangue e dos componentes sanguíneos

Componentes	Condições de armazenamento	Características de composição e transfusão	Indicações	Riscos e precauções	Administração
Sangue total	4°C por 35 dias Características das hemácias: • *Sobrevida:* recuperação diminui durante o armazenamento, porém é sempre > 70%. Células na circulação se aproximam da sobrevida normal. • *Função:* níveis de 2,3-DPG se tornam indetectáveis após a segunda semana de armazenamento. Este distúrbio é reparado dentro de 24 h após a transfusão. • *Eletrólitos:* com o armazenamento, o potássio se eleva no plasma, chegando a altos níveis após duas semanas de armazenamento.	Contém hemácias e diversos compostos plasmáticos do sangue total. Leucócitos e plaquetas perdem atividade ou viabilidade após poucos dias sob estas condições. Os fatores pró-coagulantes do processo de coagulação (particularmente VIII e V) deterioram-se rapidamente durante o armazenamento. Cada unidade possui cerca de 500 mL de volume e Ht entre 36 e 40%.	Capacidade carreadora de oxigênio (anemia). Reposição de volume em caso de perda sanguínea (> 15-20%) ou choque grave.	Deverá apresentar compatibilidade total com o sistema ABO e provas cruzadas. Infecções. Reações febris ou de transfusão hemolítica. Aloimunização contra os antígenos dos eritrócitos, leucócitos ou plaquetas.	Durante a perda sanguínea aguda, tão rapidamente quanto for tolerada. Em outros casos, por 2-4 h. 10 mL/kg irão elevar o Ht em 5% e ajudar a manter o volume.
Concentrado de hemácias	Semelhantes às do sangue total. Soluções preservadoras especiais permitem o armazenamento por 42 dias.	Contém hemácias; a maior parte do plasma é removida na preparação. Estado dos leucócitos, fatores de coagulação e plaquetas semelhante ao observado no sangue total. Ht em torno de 70%, volume entre 200 e 250 mL. Poderão ser necessárias amostras mais concentradas, para se atingir um Ht de 80-90%.	Capacidade carreadora de oxigênio. Trauma ou sangramento agudos, ou situações que necessitem de suporte cardiopulmunar intensivo (Ht < 25-30%). Anemia crônica (Ht < 21%).	Semelhantes às do sangue total.	Pode ser feita conforme a tolerância do paciente, com base no estado cardiovascular, por 2-4 h. Uma dose de 3 mL de papa de hemácias/kg aumentará o Ht em 3%. Se o estado cardiovascular for estável, administrar 10 mL/kg durante 2-4 h. Em caso de instabilidade, usar menor volume ou fazer exsanguineotransfusão com hemácias.
Hemácias lavadas ou filtradas	Quando as células são lavadas, sua viabilidade é de 24 h. Até este período, apresentam as mesmas características do concentrado de hemácias.	Semelhantes às do concentrado de hemácias.	Semelhantes às do concentrado de hemácias. Dependendo da técnica usada e da extensão da redução de leucócitos, as hemácias lavadas poderão: • Evitar reações febris. • Reduzir a transmissão de CMV. • Reduzir a incidência de aloimunização contra os antígenos de leucócitos.	Semelhantes às do sangue total. A remoção de leucócitos diminui o risco de reações febris. A filtração com filtros de leucócitos de alta eficiência diminui a taxa de aloimunização contra os antígenos de leucócitos e a transmissão de CMV.	Semelhante à do concentrado de hemácias.
Hemácias congeladas	Concentrado de hemácias congeladas em solução de glicerol a 40% a uma temperatura inferior a – 65°C. Após 10 anos de armazenamento, as células conservam as mesmas características bioquímicas, função e capacidade de sobrevida do dia em que foram congeladas; quando descongeladas, apresentam 24 h de viabilidade.	Semelhantes ao concentrado de hemácias.	Semelhantes às do concentrado de hemácias. Úteis para evitar reações febris, reduzir a transmissão do CMV, doação sanguínea autóloga e desenvolver um estoque de grupos sanguíneos raros.	Semelhantes às do sangue total. O risco de transmissão do CMV é semelhante a quando se usem componentes soronegativos.	Semelhante à do concentrado de hemácias.

Plasma fresco congelado	Plasma obtido a partir do sangue total armazenado a uma temperatura inferior a – 18°C por até um ano.	Contém > 80% de todas as proteínas plasmáticas pró-coagulantes e anticoagulantes.	Reposição das proteínas plasmáticas pró-coagulantes e anticoagulantes. Pode fornecer "outros" fatores, por exemplo, tratamento de PTT.	Não necessita de provas cuzadas; deverá ser ABO-compatível. Sobrecarga de volume, doenças infecciosas, reações alérgicas. Plasma tratado com detergente solúvel ou unidades de plasma com reteste do doador apresentam risco reduzido de transmissão viral.	Tão rápida quanto a tolerância do paciente, porém não > 4 h. Dose: 10-15 mL/kg aumentação o nível de todos os fatores da coagulação em 10-20%.
Crioprecipitados	Produzido por congelamento do plasma fresco a uma temperatura inferior a – 65°C e, em seguida, submetido a um resfriamento por 18 h a 4°C. Após a centrifugação, as proteínas crioprecipitáveis são separadas. Podem ser armazenados abaixo de – 18°C por até um ano.	Contém o fator VIII, fibrinogênio e fibronectina em concentrações superiores às encontradas no plasma. Também contém o fator XIII, VIII > 80 UI/bolsa, fibrinogênio de 100-350 mg/bolsa.	Tratamento das deficiências de fibrinogênio adquiridas ou congênitas. Úteis na composição de géis biológicos que contenham fibrinogênio. Concentrados comerciais de fatores de coagulação são o tratamento de escolha para a deficiência de fator VIII e para a doença de von Willebrand, porque os procedimentos de esterilização reduzem posteriores riscos de transmissão viral.	Semelhantes ao plasma fresco congelado.	Os crioprecipitados podem ser administrados sob a forma de infusão rápida. Dose: ½ bolsa/kg de peso corporal aumentará em 80-100% o nível do fator VIII e o fibrinogênio em 200-250 mg/dL.
Concentrados de plaquetas provenientes de doação de sangue total	Obtido do plasma rico em plaquetas e armazenado em agitação suave e constante a 22°C por três a cinco dias. Os frascos atualmente em uso são plásticos e permitem as trocas gasosas; a difusão de CO_2 ajuda a manter o pH > 6, um importante fator na conservação de plaquetas viáveis e funcionais.	Cada unidade contém cerca de 5 x 10^{10} plaquetas. *Sobrevida:* embora ocorra certa perda com o armazenamento, deve ser observada uma recuperação de 60-70%, sendo as plaquetas armazenadas capazes de corrigir os testes de função plaquetária na proporção das contagens máximas alcançadas.	Tratamento da trombocitopenia ou dos distúrbios de função plaquetária.	Não necessitam de provas cruzadas; deverão ser ABO-compatíveis. Outros riscos semelhantes aos do sangue total.	Podem ser administrados durante uma transfusão rápida ou de acordo com o estado cardiovascular, por um período inferior a quatro horas. Dose: 10 mL/kg deverão elevar a contagem de plaquetas em pelo menos 50.000/μL.
Concentrados de plaquetas provenientes de técnicas de aférese	Semelhantes às unidades de doadores aleatórios.	O conteúdo de plaquetas é equivalente a 6-10 unidades de concentrados de doador aleatório. Dependendo da técnica usada, estas poderão estar relativamente livres de leucócitos, o que é importante para evitar a aloimunização.	Particularmente úteis no tratamento de pacientes que apresentam produção insuficiente e que também poderão apresentar problemas com aloisoimunização.	*Idem*.	*Idem*.
Granulócitos	Embora possam ser armazenados de forma estacionária entre 20-24°C, deverão ser transfundidos logo que possível após a coleta.	Contém pelo menos 1 x 10^{10} granulócitos, porém também plaquetas e hemácias. Quando os doadores recebem 10 mcg/kg de G-CSF por via subcutânea e 8 mg de Decadron por via oral durante 12-15 h antes da coleta, observa-se um incremento de > 5 x 10^{10} granulócitos.	Indivíduos gravemente neutropênicos (< 500/μL) com reservas insuficientes de medula e suspeitos de infecções bacterianas ou fúngicas, que não respondem a um curso de 48-72 h de antibióticos parenterais. Também para o caso de pacientes com disfunção neutrofílica.	Semelhantes aos descritos para as plaquetas. Reações de leucostase pulmonar. Reações febris graves.	Administrados em uma infusão por mais de duas a quatro horas. Dose: uma unidade diária para recém-nascidos e bebês, 1 x 10^9 granulócitos/kg.

CMV, citomegalovírus; DPG, difosfoglicerato; G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos; Ht, hematócrito.

sangramento ou AFP-100 proporcional à contagem máxima de plaquetas. Os componentes congelados, eritrócitos, PFC e crioprecipitados perdem a validade em 10 dias, um ano e um ano, respectivamente. Os eritrócitos congelados conservam as mesmas características bioquímicas e funcionais existentes no dia em que foram congelados. O PFC contém 80% ou mais de todos os fatores de coagulação encontrados no plasma fresco. Os fatores VIII e XIII e o fibrinogênio se encontram concentrados no crioprecipitado.

TESTES PRÉ-TRANSFUSIONAIS

O sangue doado, assim como o receptor, é testado para os antígenos ABO e Rh(D), e para a presença de auto- ou aloanticorpos no plasma. A realização das provas de reação cruzada é necessária para qualquer componente que contenha eritrócitos. Na principal reação cruzada, os eritrócitos do doador são lavados e incubados com o soro do paciente, e a aglutinação é detectada e classificada. Em seguida, procede-se à fase antiglobulina do teste; o reagente de Coombs, que irá detectar a presença de IgG ou de complemento na superfície dos eritrócitos, é adicionado à mistura, e a aglutinação é avaliada. Observando um teste de anticorpo negativo, realiza-se uma centrifugação imediata, e o precipitado negativo irá confirmar a compatibilidade do sangue, e, nesse caso, a fase antiglobulina do teste não será necessária. Testes posteriores serão necessários no caso de alguma observação positiva nas duas situações descritas, e o sangue não deverá ser utilizado até que a natureza da reatividade seja determinada. Uma reação cruzada incompatível será primeiramente avaliada com um TAD ou um teste de Coombs, para detectar a presença de IgG ou complemento na superfície dos eritrócitos do receptor. O teste de antiglobulina indireto também é utilizado para determinar a presença de anticorpos que irão cobrir ou ativar o complemento, e deverão ser feitos estudos adicionais para identificar o anticorpo.

PRÁTICAS DE TRANSFUSÃO

Regras gerais

Algumas regras deverão ser observadas na administração de qualquer componente sanguíneo:

1. Na preparação final do componente, nenhuma solução deverá ser adicionada à bolsa ou ao sistema de cateteres, exceto soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9% para injeção), plasma ABO-compatível ou outros diluentes especificamente aprovados. Soluções hipotônicas causam hemólise dos eritrócitos e, se estes forem transfundidos, desencadearão uma reação grave. Qualquer reconstituição deverá ser completada pelo banco de sangue.
2. Os produtos da transfusão deverão ser protegidos do contato com qualquer solução que contenha cálcio (p. ex., solução de lactato de Ringer); a recalcificação e a reversão do efeito do citrato irão induzir à coagulação do componente sanguíneo.
3. Os componentes do sangue não deverão ser aquecidos a temperaturas superiores a 37°C. Se um componente for incubado em banho-maria, deverá ser embalado em bolsa impermeável para impedir a contaminação bacteriana dos pontos de entrada.
4. Sempre que uma bolsa de sangue for usada, a integridade estéril do sistema será violada, e esta unidade deverá ser descartada dentro de quatro horas, se for deixada à temperatura ambiente, ou em 24 h, quando armazenada entre 4-6°C.
5. As transfusões de produtos contendo eritrócitos não deverão exceder um período de quatro horas. Os componentes sanguíneos que não poderão ser infundidos durante este período deverão ser armazenados no banco de sangue, até que sejam necessários.
6. Antes da transfusão, o componente sanguíneo deverá ser inspecionado visualmente, em busca de quaisquer características incomuns, como a presença de material de floculação, hemólise ou grumos de células, devendo ser cuidadosamente misturado.
7. A unidade e o receptor deverão ser identificados apropriadamente.
8. O sistema de administração inclui um filtro de 170-260 mícrons. Sob certas circunstâncias clínicas, poderá ser utilizado um filtro adicional para microagregados, para eliminar pequenos agregados de fibrina, leucócitos e plaquetas que não serão removidos pelo filtro-padrão.
9. O paciente deverá ser observado durante todo o processo de transfusão, especialmente durante os primeiros 15 minutos. Quaisquer sinais ou sintomas adversos deverão ser avaliados imediatamente, e as reações à transfusão, informadas imediatamente à equipe.
10. Quando um paciente precisar receber eritrócitos identificados como incompatíveis por reação cruzada ou unidade(s) de sangue total (como no caso da anemia hemolítica autoimune), deve-se administrar uma dose-teste correspondente a 19% do volume total (sem ultrapassar 50 mL) durante 15-20 minutos; a transfusão é, em seguida, interrompida, e o paciente, observado. Se não forem observados efeitos adversos, o restante do volume deverá ser infundido cuidadosamente.
11. O sangue para exsanguineotransfusão no período neonatal deverá ser testado com o soro do bebê ou da mãe. Se a exsanguineotransfusão estiver indicada para manejo da hemólise, 500 mL de sangue total armazenados por menos de sete dias serão adequados. Se a substituição dos fatores da coagulação for importante, eritrócitos embalados (por sete dias) reconstituídos com PFC deverão ser considerados. Dependendo da contagem de plaquetas observada após a transfusão, poderá se proceder à transfusão de plaquetas. Outros problemas a serem antecipados são desequilíbrios acidobásicos, hiponatremia, hiperpotassemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipotermia e hipervolemia ou hipovolemia.

Escolha do componente sanguíneo

Alguns princípios deverão ser considerados ao decidir sobre a necessidade de realizar uma transfusão sanguínea. As indicações para o sangue ou componentes sanguíneos deverão estar bem definidas, e a condição clínica do paciente deverá ser a base da decisão, não apenas os resultados laboratoriais. Deficiências

específicas exibidas pelo paciente (p. ex., capacidade carreadora de oxigênio, trombocitopenia) deverão ser tratadas com os componentes sanguíneos apropriados, e o uso de sangue total deverá ser minimizado. As informações a respeito dos componentes sanguíneos específicos estão resumidas no Quadro 28-11.

A. Sangue total

O sangue total poderá ser utilizado em pacientes que necessitem repor a capacidade carreadora de oxigênio e o volume. Mais especificamente, ele deverá ser considerado quando houver uma perda de mais de 15% do volume sanguíneo. As doses variam na dependência das considerações volumétricas (ver Quadro 28-11). Nas situações agudas, a transfusão poderá ser completada rapidamente para manter o volume sanguíneo.

B. Concentrado de hemácias

Os concentrados de hemácias (que incluem produtos desglicerolisados pobres em leucócitos, filtrados ou congelados), obtidos de sangue total por técnicas de centrifugação, representam a escolha apropriada para quase todos os pacientes com capacidade carreadora de oxigênio deficiente. As indicações exatas serão definidas pela condição clínica, pela gravidade da anemia, pelo caráter agudo da condição e por quaisquer outros fatores que afetem o transporte de oxigênio.

C. Plaquetas

A decisão pela transfusão de plaquetas dependerá da condição clínica do paciente, do estado de coagulação da fase plasmática, da contagem de plaquetas, da causa da trombocitopenia e da capacidade funcional das próprias plaquetas do paciente. No caso de produção reduzida e de uma contagem abaixo da faixa entre 10.000 e 20.000/μL, o risco de sangramento espontâneo grave é bastante aumentado, e, na ausência de trombocitopenia mediada por anticorpo, a transfusão deverá ser considerada. Sob certas circunstâncias, especialmente no caso de disfunção plaquetária ou de um tratamento que iniba o sistema pró-coagulante, poderá ser necessária uma transfusão mesmo com uma contagem mais alta de plaquetas.

As plaquetas transfundidas são sequestradas temporariamente pelos pulmões e baço antes de atingirem sua concentração máxima 45-60 minutos após a transfusão. Uma proporção significativa de plaquetas transfundidas nunca circulará, permanecendo sequestrada no baço. Este fenômeno resulta em uma recuperação reduzida; apenas 60-70% das plaquetas transfundidas são consideradas quando o aumento da contagem periférica de plaquetas é utilizado como uma medida de resposta.

Além da interrupção do sangramento, duas variáveis indicam a eficácia das transfusões plaquetárias. A primeira é a recuperação das plaquetas, avaliada pelo número máximo de plaquetas circulantes em resposta à transfusão. A medida prática é a contagem de plaquetas uma hora após a transfusão. Na ausência de fatores imunes e não imunes que reduzam fortemente a recuperação de plaquetas, podem-se esperar um aumento de 7.000/μL para cada unidade de doador aleatório e um incremento de 40.000-70.000/μL para cada unidade purificada de doador único, em uma criança maior ou adolescente. Para os casos de bebês e crianças pequenas, 10 mL/kg de plaquetas irão elevar a contagem para pelo menos 50.000/μL. A segunda variável é a sobrevida das plaquetas transfundidas. Em geral, se a recuperação for significativa, a meia-vida das plaquetas transfundidas irá se aproximar do normal na circulação. Em caso de destruição plaquetária elevada, o ciclo de vida poderá ser reduzido para alguns dias ou algumas horas. É possível que sejam necessárias transfusões plaquetárias frequentes para manter a homeostase adequada.

Um evento particularmente complexo em pacientes que estejam recebendo transfusões crônicas de plaquetas é o desenvolvimento de um estado refratário caracterizado por uma recuperação insuficiente (< 25%) ou pela ausência de resposta à transfusão plaquetária (medida após uma hora). A maioria (70-90%) destes estados refratários resulta do desenvolvimento de aloanticorpos dirigidos contra os antígenos HLA das plaquetas. As plaquetas apresentam antígenos HLA da classe I, e os anticorpos são primariamente dirigidos contra os determinantes A ou B. Uma menor proporção desses aloanticorpos (< 10%) poderá estar dirigida contra aloantígenos específicos das plaquetas. A estratégia mais eficiente para impedir a sensibilização do HLA é utilizar componentes depletados de leucócitos (< 5 milhões de leucócitos por bolsa de concentrado de hemácias ou por aférese, ou de 6-10 por bolsa de concentrados de doadores aleatórios). No caso de um paciente refratário aloimunizado, a melhor estratégia é fornecer plaquetas compatíveis para a transfusão. Estudos têm sugerido que provas cruzadas com plaquetas, utilizando doadores HLA-compatíveis ou -não compatíveis, poderão ser úteis na identificação de concentrados mais propensos a fornecer respostas adequadas.

D. Plasma fresco congelado

A indicação para o uso do PFC é a reposição dos fatores de coagulação do plasma em situações clínicas nas quais exista uma deficiência de um ou mais fatores de coagulação e que sejam observadas manifestações de sangramento associadas. No caso de algumas deficiências hereditárias dos fatores, como na deficiência do fator VIII ou na DvW, concentrados fornecidos comercialmente contêm estes fatores em altas concentrações e, devido à inativação viral, apresentam menor risco de infecção e são mais apropriados que o plasma.

E. Crioprecipitados

Este componente poderá ser utilizado para distúrbios de hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia adquiridos ou congênitos. Embora o crioprecipitado seja uma fonte rica em fator VIII e vWF, os concentrados comerciais que contêm estes fatores são mais apropriados (ver seção anterior). A dose administrada dependerá da proteína a ser reposta. O crioprecipitado poderá ser administrado em uma transfusão rápida de 30-60 minutos e se encontra atualmente sob investigação.

F. Granulócitos

Com a melhora crescente do tratamento de suporte nos últimos 10 anos, diminuiu a necessidade de transfusão de granulócitos em pacientes neutropênicos com infecções bacterianas graves. As indicações ainda permanecem para o caso de infecções

Quadro 28-12 Eventos adversos após transfusões

Evento	Fisiopatologia	Sinais e sintomas	Controle
Reação transfusional hemolítica aguda	Aloanticorpos pré-formados (mais comumente contra ABO) e, ocasionalmente, autoanticorpos causam rápida hemólise intravascular das células transfundidas com ativação da coagulação (CIVD), ativação de mediadores inflamatórios e insuficiência renal aguda.	Febre, calafrios, náuseas, dor torácica, dor no local da transfusão, hipotensão, dispneia, oligúria, hemoglobinúria.	O risco global desse tipo de reação é baixo (1:30.000), porém a taxa de mortalidade é alta (até 40%). Interromper a transfusão; manter o débito renal com líquidos intravenosos e diuréticos (furosemida ou manitol); tratar a CIVD com varfarina; e instituir outras medidas de suporte apropriadas.
Reação transfusional hemolítica tardia	Formação de aloanticorpos após a transfusão e consequente destruição das hemácias transfundidas, geralmente por hemólise extravascular.	Icterícia, anemia. Uma pequena porcentagem poderá desenvolver hemólise crônica.	Detecção, definição e documentação (para transfusões futuras). Tratamento de suporte. Risco de 1:2.500.
Reações febris	Geralmente causadas pelas leucoaglutininas nos receptores, citocinas ou outros compostos biologicamente ativos.	Febre. Poderá também envolver calafrios.	Tratamento de suporte. No futuro, considerar os produtos pobres em leucócitos. Risco por transfusão de 1:400-1:200.
Reações alérgicas	A maioria das causas não está identificada. Em indivíduos deficientes em IgA, a reação ocorre como resultado de anticorpos contra a IgA.	Prurido, urticária, ocasionalmente calafrios e febre. Em reações graves, podem ser observados sinais de anafilaxia: dispneia, edema pulmonar.	Reações leves a moderadas: difenidramina. Reações mais graves: epinefrina subcutânea e esteroides intravenosos. Risco das reações alérgicas leves a moderadas de 1:1.000. Reações anafiláticas graves de 1:150.000.
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	Lesão pulmonar aguda ocorrendo em 6 h após a transfusão. Dois conjuntos de fatores interagem para produzir a síndrome. Fatores ligados ao paciente: infecção, cirurgia, terapia com citocina. Fatores ligados aos componentes sanguíneos: lipídeos, anticorpos, citocinas. Dois grupos de fatores interagem durante a transfusão para levar à lesão pulmonar indistinguível da SDRA.	Taquipneia, dispneia, hipoxia. Sinais intestinais difusos. Avaliação cardíaca normal.	Podem-se considerar produtos mais jovens: concentrado de hemácias ≤ 2 semanas, plaquetas ≤ 3 dias, lavagem dos componentes para prevenir a síndrome. Controle: tratamento de suporte. Risco de 1:2.000-1:3.000 por transfusão. Procedimentos preventivos atuais incluem evitar doadores com risco de aloimunização: usar PFC procedente apenas de indivíduos do sexo masculino, PFC ou produtos de plaquetas proveniente de aférese negativa para anticorpos antileucócito.
Coagulopatia diluidora	Perda sanguínea maciça e transfusão com reposição de líquido ou componentes sanguíneos com deficiência de fatores de coagulação.	Sangramento.	Reposição dos fatores de coagulação ou plaquetas pelos componentes sanguíneos apropriados.
Contaminação bacteriana	Contaminação de unidades, resultando no crescimento de bactérias ou produção de níveis clinicamente significativos de endotoxina.	Calafrios, febre alta, hipotensão, outros sintomas de sepse ou endotoxemia.	Interromper a transfusão; proceder a tentativas agressivas para identificar o organismo; fornecer tratamento clínico agressivo de suporte, incluindo antibióticos.
Doença do enxerto *versus* hospedeiro	Linfócitos de um doador transfundidos em um hospedeiro imunocompetente.	A síndrome pode envolver uma variedade de órgãos, geralmente pele, fígado, trato gastrintestinal e medula óssea.	Manejo preventivo: irradiação (> 1.500 cGy) de componentes sanguíneos celulares transfundidos em indivíduos com síndromes de imunodeficiência congênita ou adquirida, transfusão intrauterina, bebês muito prematuros e quando os doadores são familiares dos receptores.
Sobrecarga de ferro	Não existe mecanismo fisiológico para a excreção do excesso de ferro. Os órgãos em alvo incluem fígado, coração e sistema endócrino. Em pacientes que estejam recebendo transfusões de hemácias por longos períodos, ocorre um aumento na carga de ferro.	Sinais e sintomas de órgãos disfuncionais afetados pelo ferro.	Administração crônica de quelante de ferro, como a deferoxamina.

SDRA, síndrome da distrição respiratória aguda; CIVD, coagulação intravascular disseminada.

graves bacterianas ou fúngicas que não respondam ao tratamento clínico agressivo em recém-nascidos ou crianças maiores com insuficiência de medula óssea, ou em pacientes com disfunção neutrofílica. Novos esquemas de mobilização utilizando G-CSF e esteroides em doadores resultam em coletas de granulócitos com pelo menos 50 bilhões de neutrófilos. Essa técnica poderá fornecer um melhor produto para os pacientes que necessitem de tratamento com granulócitos.

G. Produtos e procedimentos de aférese

O equipamento de aférese permite que um ou mais componentes sanguíneos sejam coletados a partir de um doador enquanto o restante do material é retornado. Os concentrados de plaqueta obtidos por meio de aférese, que podem ser obtidos em número de seis a 10 unidades a partir de doações de sangue total, representam um exemplo; os granulócitos são considerados outro exemplo deste fato. As técnicas de aférese também podem ser utilizadas para coletar células progenitoras hematopoiéticas que tenham sido mobilizadas para a corrente sanguínea pelas citocinas (G-CSF ou GM-CSF), administradas isoladamente ou após quimioterapia. Estas células progenitoras são usadas para transplantes de medula óssea alogênico ou autólogo. Separadores de células sanguíneas podem ser usados na coleta de plasma de uma única fonte ou na remoção de um componente sanguíneo que esteja causando doenças. Exemplos desse fato consistem na substituição de eritrócitos na doença falciforme e a plasmaférese na síndrome de Goodpasture ou na síndrome de Guillain-Barré.

Efeitos adversos

As complicações não infecciosas das transfusões de sangue estão relacionadas no Quadro 28-12. A maior parte das complicações apresenta um risco significativo para o receptor.

Fasano R: Blood component therapy. Pediatr Clin North Am 2008; 55:421 [PMID: 18381094].

Silliman CC: Transfusion-related acute lung injury. Blood 2005; 105:2266 [PMID: 15572582].

Slichter SJ: Platelet transfusion therapy. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:697 [PMID: 17666286].

Stramer SL: Current risks of transfusion-transmitted agents: A review. Arch Pathol Lab Med 2007;131:702 [PMID: 17488155].

Stramer SL: Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. N Engl J Med 2004;351:760 [PMID: 15317889].

REFERÊNCIAS

Goodnight SH, Hathaway WE (editors): *Disorders of Hemostasis and Thrombosis: A Clinical Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2001.

Hillyer CD et al. (editors): *Blood Banking and Transfusion Medicine, Basic Principles and Practice.* Churchill Livingstone, 2003.

Petz LD, Garratty G (editors): *Acquired Immune Hemolytic Anemias*, 2nd ed. Churchill Livingstone, 2004.

Roback JD et al.: *Technical Manual*, 16th ed. AABB, 2008.

29 Doença neoplásica

Kelly Maloney, MD
Nicholas K. Foreman, MD, MRCP
Roger H. Giller, MD
Brian S. Greffe, MD
Doug K. Graham, MD, PhD
Ralph R. Quinones, MD
Amy K. Keating, MD

A cada ano, aproximadamente 150 em cada um milhão de crianças com idade inferior a 20 anos são diagnosticadas com câncer. Para as crianças nessa faixa etária, o câncer é a quarta principal causa de morte, depois de lesões não intencionais, homicídios e suicídios. Entretanto, a terapia combinada, incluindo cirurgia, quimioterapia e radioterapia, tem melhorado muito a sobrevivência, tanto que a taxa de sobrevida das neoplasias pediátricas é atualmente superior a 75% em cinco anos. Estima-se que, em 2020, um em cada 600 adultos será um sobrevivente de câncer na infância.

Como as neoplasias pediátricas são raras, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) cooperativos se tornaram a base para o planejamento do tratamento e dos avanços terapêuticos. O Children's Oncology Group (COG), representando a união de quatro grupos associados pediátricos (Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group e National Wilms Tumor Study Group), oferece protocolos terapêuticos atuais e busca responder a importantes questões de tratamento. Uma criança ou adolescente recém-diagnosticada com câncer deverá ser envolvida em um ensaio clínico colaborativo logo que possível. Uma vez que diversos protocolos estão potencialmente associados a toxicidades, morbidade e mortalidade significativas, o tratamento de crianças com câncer deverá ser supervisionado por um oncologista pediátrico familiarizado com os efeitos nocivos do tratamento, de preferência em um centro multidisciplinar de câncer infantil.

Os avanços na genética molecular, na biologia celular e na imunologia tumoral têm contribuído de forma crucial para o contínuo entendimento das neoplasias pediátricas e de seus tratamentos. As pesquisas em progresso sobre a biologia dos tumores levará à identificação de terapias dirigidas a tipos específicos de tumores e, espera-se, com menos efeitos sistêmicos.

A pesquisa em áreas de tratamento de suporte, como prevenção e controle de infecções, dor e êmese, tem melhorado a sobrevivência e a qualidade de vida de crianças submetidas ao tratamento de câncer. Estudos observacionais a longo prazo em sobreviventes de câncer na infância estão gerando informações que fornecem uma lógica para a modificação de regimes futuros de tratamento, no sentido de se diminuir a morbidade. Atualmente, encontram-se disponíveis diretrizes para o tratamento de sobreviventes de câncer na infância, para os profissionais de saúde e para as famílias, detalhando exames sugeridos e efeitos tardios de acordo com o tipo de terapia recebida.

Cure Search. Children's Oncology Group. Available at: http://www.survivorshipguidelines.org
Ries LAG et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000.Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000

PRINCIPAIS DOENÇAS NEOPLÁSICAS PEDIÁTRICAS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Aspirado de medula óssea ou amostra de biópsia contém mais de 25% de linfoblastos.
- Palidez, petéquias, púrpura (50%), dor óssea (25%).
- Hepatoesplenomegalia (60%), linfadenopatia (50%).
- Citopenias isoladas ou múltiplas: neutropenia, trombocitopenia, anemia (99%).
- Leucopenia (15%) ou leucocitose (50%), ocasionalmente com linfoblastos identificáveis no esfregaço sanguíneo.
- Diagnóstico confirmado pelo exame da medula óssea.

Considerações gerais

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia mais comum da infância, contribuindo com aproximadamente 25% de todos os diagnósticos de câncer feitos em pacientes com idades inferiores a 15 anos. A incidência mundial de LLA situa-se em torno de 1:25.000 crianças por ano, incluindo 3.000 crianças por ano nos EUA. O pico de incidência da doença ocorre aos quatro

anos de idade; 85% dos pacientes são diagnosticados entre os dois e dez anos de idade. Crianças com síndrome de Down apresentam um aumento de 14 vezes na taxa total de leucemia. A LLA resulta da proliferação descontrolada de linfócitos imaturos. A sua causa é desconhecida, e os fatores genéticos poderão desempenhar um papel importante. A leucemia é definida pela presença de mais de 25% de células hematopoiéticas malignas (blastos) no aspirado de medula óssea. Os blastos leucêmicos, na maioria dos casos de LLA da infância, apresentam um antígeno na sua superfície celular, chamado de antígeno LLA comum (ALLAC). Esses blastos derivam de precursores de células B no início do seu desenvolvimento, chamados de precursores B da LLA. Menos comumente, os linfoblastos poderão se originar das células T ou das células B maduras. Atualmente, mais de 70% das crianças que recebem uma quimioterapia combinada agressiva e um tratamento pré-sintomático precoce para o SNC são curadas da LLA.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As queixas apresentadas por pacientes com LLA incluem aquelas relacionadas à produção reduzida de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas pela medula óssea e à infiltração leucêmica de sítios extramedulares (externos à medula óssea). Febres intermitentes são comuns, resultantes da presença de citocinas induzidas pela própria leucemia ou por infecções secundárias à leucopenia. Muitos pacientes buscam atendimento devido à presença de equimoses ou palidez. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam dor óssea, em especial na pelve, nos corpos vertebrais e nos membros inferiores.

O exame físico no diagnóstico oscila de praticamente normal a altamente anormal. Os s]inais relacionados à infiltração da medula óssea pela leucemia incluem palidez, petéquias e púrpura. A hepatomegalia ou esplenomegalia ocorre em mais de 60% dos pacientes. A linfadenopatia é comum, localizada ou generalizada nas regiões cervical, axilar e inguinal. Os testículos poderão estar ocasionalmente aumentados, uni ou bilateralmente, devido à infiltração leucêmica. A síndrome da veia cava superior é causada pela adenopatia do mediastino comprimindo a veia cava superior. Desenvolve-se um padrão de proeminência venosa sobre o tórax superior, por dilatação de veias colaterais. O pescoço poderá parecer aumentado devido ao ingurgitamento venoso. A face poderá apresentar aspecto pletórico, e a área periorbital poderá estar edemaciada. A presença de uma massa no mediastino pode causar taquipneia, ortopneia e desconforto respiratório. A infiltração leucêmica dos nervos cranianos poderá levar à paralisia do nervo cranial com rigidez leve da nuca. O exame de fundo de olho poderá demonstrar exsudatos de infiltração leucêmica e hemorragia por trombocitopenia. A anemia poderá causar o surgimento de sopro cardíaco por fluxo aumentado, taquicardia e, raramente, insuficiência cardíaca congestiva.

B. Achados laboratoriais

O hemograma completo com contagem diferencial é o teste inicial mais útil, pois 95% dos pacientes com LLA apresentam uma diminuição de pelo menos um tipo celular (citopenia isolada): neutropenia, trombocitopenia ou anemia. A maioria dos pacientes apresenta reduções em pelo menos duas linhagens celulares sanguíneas. A contagem de leucócitos é baixa ou normal (= 10.000/μL) em 50% dos pacientes, porém a contagem diferencial evidencia neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/μL) acompanhada de pequena porcentagem de blastos entre os linfócitos normais. Em 30% dos pacientes, a contagem de leucócitos se apresenta entre 10.000-50.000/μL; em 20% dos pacientes, encontra-se acima de 50.000/μL, ocasionalmente mais acima de 300.000/μL. Os blastos costumam ser rapidamente identificados nos esfregaços do sangue periférico de pacientes com contagens de leucócitos elevadas. O esfregaço do sangue periférico também mostra anormalidades nas hemácias, como as hemácias em forma de lágrima (dacriócitos). A maioria dos pacientes com LLA apresenta contagens reduzidas de plaquetas (< 150.000/μL) e de hemoglobina (< 11 g/dL) no momento do diagnóstico. Em cerca de 1% dos pacientes diagnosticados com LLA, os eritrócitos e o esfregaço de sangue periférico se mostram totalmente normais, porém os pacientes apresentam dor óssea, o que levará ao exame da medula óssea. A bioquímica sérica, particularmente o ácido úrico e a lactato desidrogenase (LDH), costumam se mostrar elevados no momento do diagnóstico, como resultado da fragmentação celular.

O diagnóstico de LLA é estabelecido pelo exame da medula óssea, que mostra uma infiltração homogênea de blastos leucêmicos substituindo os elementos da medula óssea. A morfologia dos blastos no aspirado de medula óssea geralmente distingue a LLA da leucemia mieloide aguda (LMA). Os linfoblastos são pequenos, com diâmetro celular de aproximadamente dois eritrócitos, e apresentam citoplasma rarefeito, em geral sem grânulos. O núcleo não apresenta nucléolos ou apenas um poderá ser observado, pequeno e indistinto. A imunofenotipagem dos blastos da LLA por citometria de fluxo ajuda a distinguir a LLA de precursores de célula B da LLA da célula T ou da LMA. Colorações histoquímicas específicas para as leucemias mieloblástica e monoblástica (mieloperoxidase e esterase não específica) distinguem a LLA da LMA. Cerca de 5% dos pacientes apresentam leucemia do SNC, que é definida por uma contagem de leucócitos no líquido cerebrospinal (LCS) superior a 5/μL, ocorrendo a identificação de blastos na amostra centrifugada.

C. Técnicas de imagem

A radiografia de tórax poderá mostrar um alargamento do mediastino ou uma massa no mediastino anterior e compressão da traqueia, secundária à linfadenopatia ou à infiltração tímica, especialmente na LLA de célula T. O ultrassom abdominal poderá evidenciar um aumento do rim devido à infiltração leucêmica ou a uma nefropatia causada pelo ácido úrico, bem como a uma adenopatia intra-abdominal. Radiografias planas dos ossos longos e da coluna poderão mostrar desmineralização, elevação perióstea, linhas de interrupção do crescimento ou compressão de corpos vertebrais.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial, com base na história e no exame físico, inclui infecções crônicas pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV), levando à linfadenopatia, à hepatoesplenomegalia, à febre e à anemia. A existência de petéquias proeminentes e púrpura

sugere um diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune. Uma palidez significativa pode ser causada por eritroblastopenia transitória da infância, anemias hemolíticas autoimunes ou anemia aplástica. Febres e dores articulares, acompanhadas ou não de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, sugerem a presença de artrite reumatoide juvenil (ARJ). O diagnóstico de leucemia geralmente se torna óbvio, uma vez que o hemograma revela citopenias múltiplas e blastos leucêmicos. Os níveis séricos de LDH poderão ajudar na distinção entre a ARJ e a leucemia, pois a LDH em geral se encontra normal na ARJ. Uma contagem elevada de leucócitos com linfocitose é tipica de coqueluche; entretanto, neste caso, os linfócitos se apresentam maduros e a neutropenia raramente está presente.

Tratamento

A. Terapia específica

A intensidade do tratamento é determinada pelas características prognósticas específicas presentes no momento do diagnóstico, pela resposta do paciente à terapia e pelas características biológicas específicas das células da leucemia. A maioria dos pacientes com LLA está envolvida em ensaios clínicos randomizados elaborados por grupos clínicos e aprovados pelo National Cancer Institute dos EUA; o maior grupo de todos é o COG. O primeiro mês de terapia consiste na indução, ao final da qual mais de 95% dos pacientes apresentam remissão, da morfologia dos aspirados de medula óssea. Os fármacos mais comumente utilizados na indução incluem prednisona oral ou dexametasona, vincristina intravenosa e daunorrubicina, asparaginase intramuscular e metotrexato intratecal. No caso da LLA de células T, a ciclofosfamida intravenosa poderá ser adicionada durante a indução.

A segunda fase do tratamento é a consolidação, durante a qual a quimioterapia intratecal juntamente com a terapia sistêmica contínua e, algumas vezes, a radioterapia craniana são administradas para destruir os linfoblastos infiltrados nas meninges. Vários meses de quimioterapia intensiva seguem a consolidação. Esta metodologia intensiva tem proporcionado uma melhora de sobrevida à LLA infantil.

A terapia de manutenção pode incluir mercaptopurina oral diária, metotrexato oral semanal e, ocasionalmente, pulsos mensais de vincristina intravenosa e prednisona ou dexametasona oral. A quimioterapia intratecal, seja com o metotrexato isolado ou em combinação com a citarabina ou a hidrocortisona, é normalmente administrada a cada dois a três meses.

A quimioterapia apresenta efeitos colaterais potenciais significativos. Os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados para prevenir as toxicidades dos fármacos e assegurar o tratamento precoce de complicações. A duração do tratamento oscila entre 2,2 anos para as meninas e 3,2 anos para os meninos, de acordo com os ECRs do COG. O tratamento da LLA é ajustado de acordo com grupos de risco (ou prognósticos). Uma criança com idade entre um e nove anos, com uma contagem de leucócitos inferior a 50.000/μL no momento do diagnóstico, e que não apresente características biológicas desfavoráveis [t(9;22) ou t(4;11)], é considerada em "risco padrão" e receberá um tratamento menos intensivo do que um paciente de "alto risco" ou que tenha idade igual ou superior a dez anos. Igualmente importante é a resposta do paciente ao tratamento, determinada pelo monitoramento da doença residual mínima (DRM). Esta estratégia de tratamento adaptada ao grupo de risco tem aumentado significativamente a taxa de cura entre pacientes com características prognósticas menos favoráveis, enquanto minimiza as toxicidades relacionadas com o tratamento naqueles que apresentam aspectos favoráveis. Um hemograma anormal durante o tratamento ou após a finalização da terapia geralmente é prenúncio de uma recidiva medular.

O SNC e os testículos são considerados "santuários" para a leucemia extramedular. Atualmente, cerca de um terço de todas as recidivas da LLA está restrito a esses locais. A quimioterapia sistêmica não penetra nestes sítios, como o faz em outros órgãos. Portanto, a quimioterapia intratecal pré-sintomática é uma parte crucial de todo o tratamento de LLA, sem a qual ocorreria um maior número de recidivas no SNC, com ou sem recidiva da medula óssea. A maioria das recidivas isoladas do SNC é diagnosticada em uma criança assintomática na ocasião da injeção intratecal de rotina, quando a contagem total e diferencial de células do líquido cerebrospinal apresenta uma quantidade elevada de leucócitos e presença de blastos leucêmicos. Ocasionalmente, desenvolvem-se os seguintes sintomas devido à recorrência no SNC: cefaleia, náuseas e vômitos, irritabilidade, rigidez de nuca, fotofobia e paralisia do nervo craniano. Hoje em dia, a recidiva nos testículos ocorre em menos de 5% dos meninos. A apresentação da recidiva testicular é, em geral, um aumento indolor unilateral, sem a presença de uma massa distinta. O acompanhamento rotineiro dos meninos, tanto nos períodos durante o tratamento como fora dele, inclui o exame físico dos testículos.

O transplante de medula óssea, atualmente chamado de transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), é raramente utilizado como tratamento inicial para a LLA, pois a maior parte dos pacientes é curada apenas com quimioterapia. Os pacientes cujos blastos apresentam certas anormalidades cromossômicas, como a t(9;22) ou a hipodiploidia (< 44 cromossomos), e aqueles que apresentam uma resposta muito pobre à terapia poderão apresentar uma melhor taxa de cura com a realização de um TCPH precoce, a partir de um doador irmão com o mesmo antígeno leucocitário humano (HLA)-DR ou talvez a partir de um doador não relacionado compatível, quando comparada apenas com a realização da quimioterapia intensiva. O TCPH cura cerca de 50% dos pacientes com recidiva, desde que uma segunda remissão seja alcançada com a quimioterapia antes do transplante. Crianças que apresentam recidiva mais de um ano após o término da quimioterapia (recidiva tardia) poderão ser curadas com quimioterapia intensiva sem TCPH.

Diversos agentes biológicos novos, incluindo os inibidores da tirosinocinase e as imunotoxinas, encontram-se atualmente em estágios variados de pesquisa e desenvolvimento. Algumas dessas terapias poderão se tornar relevantes para o futuro tratamento da LLA de baixo risco ou recidivante.

B. Tratamento de suporte

Deve-se prever a possibilidade de síndrome da lise tumoral quando o tratamento for iniciado. A manutenção de um débito urinário significativo com administração de líquidos intravenosos, acompanhada ou não da alcalinização da urina com bicarbonato de sódio intravenoso, e o tratamento com alopurinol oral representam os passos apropriados no controle da síndrome da lise tumoral. A rasburicase é indicada para a síndrome da lise

tumoral grave. Os níveis séricos de potássio, fósforo e ácido úrico deverão ser monitorados. Na presença da síndrome do mediastino superior ou da veia cava superior, o uso de anestesia geral é temporariamente contraindicado. Se a hiperleucocitose (contagem de leucócitos > 100.000 μ/L) for acompanhada por hiperviscosidade e alterações do estado mental, pode-se indicar a leucoforese para reduzir rapidamente o número de blastos circulantes e minimizar as complicações potenciais no SNC, trombóticas ou hemorrágicas. Ao longo do tratamento, todo o sangue e produtos de plaquetas transfundidos deverão ser irradiados para prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro, causadas pelos linfócitos transfundidos. Sempre que possível, os produtos sanguíneos deverão ser depletados de leucócitos para minimizar a transmissão de CMV, as reações transfusionais e a sensibilização às plaquetas.

Devido ao estado imunocomprometido do paciente com LLA, as infecções bacterianas, fúngicas ou virais são complicações graves e poderão se tornar potencialmente fatais. Durante o tratamento, a febre (temperatura = 38,3ºC) e a neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 500/μL) necessitam de avaliação imediata, hemoculturas de cada lúmen dos acessos venosos centrais e tratamento empírico imediato com antibióticos de amplo espectro. Os pacientes que estiverem recebendo tratamento para a LLA deverão receber profilaxia contra o *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *Pneumocystis carinii*); o Sulfametoxazol-trimetoprima é o fármaco de escolha, administrado duas vezes ao dia, por dois ou três dias consecutivos na semana. Os pacientes que não forem imunes à varicela apresentam risco de infecção grave e potencialmente fatal. Tais pacientes deverão receber a imunoglobulina varicela-zóster (IGVZ) em um período de 72 h após a exposição, e tratamento com aciclovir intravenoso para a infecção ativa.

Prognóstico

As taxas de cura dependem das características prognósticas específicas presentes no momento do diagnóstico, das características biológicas do blasto leucêmico e da resposta à terapia. Duas das características mais importantes são a contagem de leucócitos e a faixa etária. Crianças com idade entre um e nove anos, cuja contagem de leucócitos é inferior a 50.000/μL, apresentam uma maior taxa de cura do que outros pacientes (~ 85% de sobrevida livre de eventos para essas crianças). A rapidez da resposta ao tratamento de indução possui significado prognóstico, refletindo a sensibilidade do blasto leucêmico à quimioterapia. Os pacientes são categorizados como respondedores iniciais rápidos (RIRs) ou respondedores iniciais lentos (RILs), com base na porcentagem de blastos presentes no aspirado da medula óssea em um período de sete a 14 dias após o início da indução. Regimes de tratamento mais intensivos são oferecidos aos RILs do que aos RIRs, para aumentar a sua chance de cura.

Certas anormalidades cromossômicas presentes nos blastos leucêmicos no momento do diagnóstico influenciam o prognóstico. Os pacientes com t(9,22) geralmente apresentam uma chance muito pequena de remissão, mesmo com quimioterapia intensiva. Da mesma forma, bebês com menos de seis meses de idade e com t(4;11) apresentam pequena chance de cura com a quimioterapia convencional. Em contrapartida, os pacientes cujos blastos são hiperdiploides (contendo > 50 cromossomos, em vez dos 46 normais), com trissomias dos cromossomos 4, 10 e 17, e os pacientes cujos blastos apresentam um t(12;21) e um rearranjo TEL-AML1 possuem uma maior chance de cura, com uma taxa de sobrevida aproximada de 90%, do que as crianças sem estas características.

Técnicas baseadas na imunotipagem dos blastos leucêmicos ou nos rearranjos de imunoglobulinas têm sido desenvolvidas, com o objetivo de detectar linfoblastos residuais na medula óssea (DRM) ao final da indução e durante a remissão. Vários grupos têm mostrado que mesmo níveis baixos de DRM são preditivos de um pior prognóstico. Nos ensaios clínicos atuais da COG, os pacientes com níveis de DRM superiores a 0,1%, ao final da indução da remissão, receberão tratamento intensificado, na tentativa de melhorar o desfecho.

Advani AS, Hunger SP, Burnett AK: Acute leukemia in adolescents and young adults. Semin Oncol 2009;36(3):213 [PMID: 19460579].
Nguyen K et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. Leukemia 2008;22(12):2142 [PMID:18818707].
Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. Lancet 2008;371(9617):1030 [PMID: 18358930].
Vrooman LM, Silverman LB: Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr 2009;21(1):1 [PMID: 19242236].

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Aspirado de medula óssea ou biópsia apresenta 20% ou mais de blastos leucêmicos.
- Fadiga, sangramento ou infecção.
- Adenopatia, hepatoesplenomegalia, nódulos cutâneos (subtipos M4 e M5).
- Citopenias: neutropenia (69%), anemia (44%), trombocitopenia (33%).

Considerações gerais

Aproximadamente 500 novos casos de LMA ocorrem por ano em crianças e adolescentes nos EUA. Embora a LMA contribua com apenas 25% de todas as leucemias nesta faixa etária, ela é responsável por pelo menos um terço das mortes por leucemia em crianças e adolescentes. As condições congênitas associadas a um risco aumentado de LMA incluem anemia de Diamond-Blackfan, neurofibromatose, síndrome de Down, síndromes de Wiscott-Aldrich, Kostmann e Li-Fraumeni, bem como as síndromes de instabilidade cromossômica, como a anemia de Fanconi. Os fatores de risco adquiridos incluem a exposição à radiação ionizante, os agentes quimioterapêuticos citotóxicos e os benzenos. Entretanto, a vasta maioria dos pacientes não apresenta fatores de risco identificáveis. Historicamente, o diagnóstico de LMA se baseou quase que exclusivamente na morfologia e na coloração imuno-histoquímica das células leucêmicas. A LMA possui oito subtipos (M0-M7), de acordo com a classificação francesa-americana-britânica (FAB) (Quadro 29-1). As análises imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares têm tido importância crescente

Quadro 29-1 Subtipos da leucemia mieloide aguda, segundo a classificação FAB

Classificação FAB	Nome comum	Distribuição na infância (idade)		Associações citogenéticas	Características clínicas
		< 2 anos	> 2 anos		
M0	Leucemia mieloide aguda, minimamente diferenciada	1%		Inv (3q26), t(3;3)	
M1	Leucemia mieloblástica aguda com maturação	17%	23%		
M2	Leucemia mieloblástica aguda com maturação	26%		t(8;21), t(6;9); raras	Mieloblastomas ou cloromas
M3	Leucemia pró-mielocítica aguda	4%		t(15;17); raramente, t(11;17) ou (5;17)	Coagulação intravascular disseminada
M4	Leucemia mielomonoblástica aguda	30%	24%	11q23, inv 3, t(3;3), t(6;9)	Hiperleucocitose, envolvimento do SNC, infiltração cutânea e gengival
M4Eo	Leucemia mielomonoblástica aguda com eosinófilos anormais			Inv 16, t(16;16)	
M5	Leucemia monoblástica aguda	46%	15%	11q23, t(9;11), t(8;16)	Hiperleucocitose, envolvimento do SNC, infiltração cutânea e gengival
M6	Eritroleucemia	2%			
M7	Leucemia megacarioblástica aguda	7%	5%	t(1;22)	Síndrome de Down frequente (< 2 anos de idade)

SNC, sistema nervoso central; FAB, classificação francesa-americana-britânica.

para a confirmação do diagnóstico de LMA e para a sua classificação nos subtipos biologicamente distintos, que apresentam implicações terapêuticas e prognósticas. As anormalidades clonais citogenéticas ocorrem em 80% dos pacientes com LMA e, em geral, têm valor preditivo para os desfechos clínicos.

A terapia de indução agressiva atualmente utlizada leva a uma taxa de remissão completa de 75-85%. Entretanto, a sobrevida a longo prazo melhorou apenas modestamente para aproximadamente, 50%, apesar da disponibilidade de diversos agentes eficazes, da melhora do tratamento de suporte e das terapias progressivamente mais intensivas.

Achados clínicos

As manifestações clínicas da LMA normalmente incluem anemia (44%), trombocitopenia (33%) e neutropenia (69%). Os sintomas poderão ser poucos e inócuos ou ser potencialmente fatais. O valor médio da hemoglobina no momento do diagnóstico é de 7 g/dL, e as plaquetas costumam apresentar números inferiores a 50.000/μL. Frequentemente, a contagem absoluta de neutrófilos é inferior a 1.000/μL, embora a contagem total de leucócitos seja superior a 100.000/μL em 25% dos pacientes diagnosticados.

A hiperleucocitose pode estar associada a complicações potencialmente fatais. A estase venosa e o acúmulo de blastos nos pequenos vasos levam à hipoxia, hemorragia e infarto, principalmente nos pulmões e SNC. Este quadro clínico representa uma emergência médica que requer rápida intervenção, como a leucoforese, com o objetivo de reduzir a contagem de leucócitos. A leucemia do SNC está presente em 5-15% dos pacientes no momento do diagnóstico, uma taxa de envolvimento inicial mais alta do que a observada na LLA. Certos subtipos, como M4 e M5, apresentam uma maior probabilidade de infiltração meningeal do que os outros subtipos. Além disso, a coagulopatia clinicamente significativa poderá estar presente no diagnóstico em pacientes com os subtipos M3, M4 e M5. Esta condição se manifesta com sangramento ou com uma coagulação intravascular disseminada anormal e deverá ser, pelo menos em parte, corrigida antes do início do tratamento, que poderá exacerbar transitoriamente a coagulopatia.

Tratamento

A. Terapia específica

A LMA responde menos ao tratamento do que a LLA e requer uma quimioterapia mais intensiva. A toxicidade do tratamento é comum e potencialmente fatal; portanto, o tratamento deverá ser realizado apenas em um centro oncológico pediátrico terciário.

Os atuais protocolos da LMA se apoiam na administração intensiva de antraciclinas, citarabina e etoposídeo, para a indução da remissão. Uma vez alcançada, os pacientes que possuem um doador irmão compatível sofrerão TCPH, ao passo que aqueles sem doador apropriado serão tratados com ciclos adicionais de quimioterapia agressiva por um período total de seis a nove meses. A presença de Inv16 e t(8;21) prenuncia um subtipo mais responsivo de LMA. Em pacientes com uma rápida resposta à indução, a quimioterapia intensiva isolada poderá ser curativa para o caso daqueles cujos blastos apresentam estas anormalidades genéticas. Os ensaios com grupos de risco estão em andamento, à medida que vão sendo melhor compreendidos os diversos fatores biológicos.

A heterogeneidade biológica da LMA vem ganhando crescente importância terapêutica. O subtipo M3, associado à t(15;17), demonstrado citogenética ou molecularmente, está sendo tratado

atualmente com ácido *all-trans*retinoico (tretinoína) em adição à quimioterapia com citarabina e daunorrubicina de dosagens elevadas. O ácido *all trans*retinoico leva à diferenciação de células leucêmicas pró-mielocíticas e pode induzir remissão, porém a cura requer a associação com quimioterapia convencional. O uso de trióxido de arsênico também tem sido investigado no tratamento deste tipo de LMA, apresentando resultados favoráveis. Este subtipo apresenta uma taxa de sobrevida livre de eventos maior, em comparação a outros subtipos de LMA.

Outro subtipo biologicamente distinto da LMA, o M7 ou LMA megacariocítica, ocorre em crianças com síndrome de Down. Utilizando-se um tratamento menos intensivo, a taxa de indução da remissão e a sobrevida total destas crianças são significativamente superiores às das crianças com LMA que não apresentam síndrome de Down. É importante que as crianças com síndrome de Down recebam tratamento apropriado, especificamente planejado para ser menos intensivo.

Agentes biológicos e novos agentes quimioterápicos para o tratamento da LMA estão sendo cada vez mais estudados. O desenvolvimento e o sucesso precoce dos agentes citotóxicos dirigidos aos anticorpos, como a ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg, um anticorpo monoclonal anti-CD33 humano conjugado à caliqueamicina), representam passos encorajadores na busca por agentes terapêuticos que resultem em taxas de sobrevida superiores. O uso deste agente em combinação à quimioterapia intensiva para a LMA está sendo atualmente avaliado em um ensaio clínico randomizado. A clofarabina, um análogo mais novo do nucleosídeo, também possui atividade na LMA e está atualmente sendo avaliado em ensaios com pacientes com recidivas e refratários, apresentando resultados promissores.

B. Tratamento de suporte

A síndrome da lise tumoral raramente ocorre durante o tratamento de indução da LMA. Apesar disso, quando a contagem de leucócitos no momento do diagnóstico for superior a 100.000/μL ou estiverem presentes adenopatia ou organomegalia significativas, deverá se manter um débito urinário adequado e acompanhar cuidadosamente os níveis laboratoriais de potássio, ácido úrico e fósforo. A hiperleucocitose (leucócitos > 100.000/μL) representa uma emergência médica e, em um paciente sintomático, requer uma intervenção rápida como a leucoforese, para reduzir rapidamente o número de blastos circulantes e, dessa forma, diminuir a viscosidade. Postergar a transfusão de concentrado de hemácias, até que a contagem de leucócitos possa ser reduzida para um valor inferior a 100.000/μL, evita a exacerbação da hiperviscosidade. Também é importante que se corrija a coagulopatia comumente associada aos subtipos M3, M4 e M5 antes do início da quimioterapia de indução. Da mesma forma que no tratamento da LLA, todos os produtos sanguíneos deverão ser irradiados e leucodepletados; a profilaxia do *Pneumocystis* deverá ser administrada durante o tratamento e por várias semanas seguintes; os pacientes não imunes à varicela deverão receber IGIV em um período de 72 h após a exposição e tratamento imediato com acyclovir intravenoso para infecção ativa.

O surgimento de febre (temperatura ≥ 38,3ºC) ou calafrios associados à neutropenia requer uma avaliação imediata, a realização de hemoculturas de cada lúmen dos cateteres venosos centrais, ou de outras culturas como a garganta ou a urina, conforme seja apropriado, e o início imediato da administração intravenosa de antibióticos de amplo espectro. As infecções neste grupo de pacientes podem se tornar rapidamente fatais. Devido à alta incidência de infecções fúngicas invasivas, deve-se estabelecer um baixo limiar para o início da terapia antifúngica. Filgrastim (fator estimulador de colônias de granulócitos) poderá ser usado para estimular a recuperação de granulócitos durante o tratamento da LMA e resulta em períodos mais curtos de neutropenia e de hospitalização. É importante mencionar que o tratamento de suporte para este grupo de pacientes é tão importante quanto a terapia direcionada à leucemia, e que este tratamento deverá ser realizado apenas em um centro terciário de oncologia pediátrica.

Prognóstico

Resultados publicados por diversos centros de pesquisa reportam uma taxa de sobrevida de 50-60% em cinco anos após a primeira remissão, para pacientes que não apresentaram doadores irmãos compatíveis de células progenitoras hematopoiéticas. Os pacientes com doadores irmãos compatíveis apresentaram resultados ligeiramente melhores, com taxas de sobrevida de 60-70% em cinco anos, após um TCPH alogeneico.

À medida que o tratamento se torna mais sofisticado, os resultados serão mais relacionados ao subtipo da LMA. Atualmente, a LMA de pacientes com t(8;21), t(15;17), inv 16 ou síndrome de Down apresenta o prognóstico mais favorável, com 65-75% de sobrevida utilizando-se tratamentos modernos, incluindo a quimioterapia isolada. O resultado menos favorável ocorre na LMA de pacientes com monossomia 7 ou 5, anormalidades citogenéticas 7q, 5q–, 11q23 ou mutações Flt 3.

Burnett AK et al.: Long-term results of the MRC AML10 trial. Clin Adv Hematol Oncol 2006;4(6).
Gibson BES et al.: Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. Leukemia 2005;19:2130 [PMID:16304572].
Meshinchi S, Arceci RJ: Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. Oncologist 2007;12:341 [PMID: 17405900].
Neudorf S et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft *versus* leukemia in the maintenance of disease-free survival. Blood 2004;103:3655 [PMID: 14751924].
Sternherz PG et al.: Clofarabine induced durable complete remission in heavily pretreated adolescents with relapsed and refractory leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:656 [PMID: 17805046].

DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Leucocitose com predominância de células imaturas.
- Curso frequentemente indolente.
- Febre, dor óssea, sintomas respiratórios.
- Hepatoesplenomegalia.

Quadro 29-2 Comparação entre LMMJ, LMC e DMT

	LMC	DMT	LMMJ
Idade da apresentação	> 3 anos	< 3 meses	< 2 anos
Apresentação clínica	Queixas constitucionais inespecíficas, esplenomegalia maciça, hepatomegalia variável	Características de SD, em geral com pouco ou nenhum sintoma; ou hepatoesplenomegalia, sintomas respiratórios	Aparecimento abrupto; erupção cutânea eczematoide, linfadenopatia marcada, tendência à hemorragia, hepatoesplenomegalia moderada, febre
Alterações cromossômicas	t(9;22)	Trissomia constitucional do 21 porém em geral sem outra anormalidade	Monossomia ou Del (7q) em 20% dos pacientes
Características laboratoriais	Leucocitose marcada (> 100.000/μL), contagem de plaquetas normal a elevada, fosfatase alcalina do leucócito reduzida ou ausente, muramidase em geral normal	Leucocitose variável, contagem de plaquetas normal à elevada, plaquetas grandes, mieloblastos	Leucocitose moderada (> 10.000/μL), trombocitopenia, monocitose (> 1.000/μL), hemoglobina fetal elevada, fosfatase alcalina do leucócito normal à reduzida, muramidase elevada

LMC, leucemia mieloide crônica; SD, síndrome de Down; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; DMT, distúrbio mieloproliferativo transitório.

A ocorrência de doenças mieloproliferativas em crianças é relativamente rara. Elas são caracterizadas por hematopoiese ineficiente, que leva a contagens excessivas no sangue periférico. Os três tipos mais importantes são a leucemia mieloide crônica (LMC), que representa menos de 5% das leucemias da infância, o distúrbio mieloproliferativo transitório em crianças com síndrome de Down e a leucemia mielomonocítica juvenil (Quadro 29-2).

1. Leucemia mieloide crônica

Considerações gerais

A LMC com translocação dos cromossomos 9 e 22 (o cromossomo Philadelphia, Ph^+) é idêntica à LMC Ph^+ do adulto. A translocação 9;22 resulta na fusão do gene *BCR* ao cromossomo 22 e do gene *ABL* ao cromossomo 9. A proteína de fusão resultante é uma tirosinocinase constitutivamente ativa que interage com uma série de proteínas efetoras e leva ao descontrole da proliferação celular, à redução da aderência das células à matriz extracelular da medula óssea e à resistência à apoptose. A doença geralmente progride em três anos para uma fase acelerada e, em seguida, atinge uma crise blástica. É consenso geral que as células Ph^+ apresentam uma maior suscetibilidade à aquisição de alterações moleculares adicionais, que levam às fases acelerada e blástica da doença.

Achados clínicos

Os pacientes com LMC podem apresentar queixas não específicas semelhantes às da leucemia aguda, incluindo dor óssea, febre, sudorese noturna e fadiga. Entretanto, os pacientes também poderão ser assintomáticos. Os pacientes com uma contagem total de leucócitos superior a 100.000/μL podem apresentar sintomas de leucostase, como dispneia, priapismo ou anormalidades neurológicas. Os achados clínicos poderão incluir febre, palidez, equimoses e hepatoesplenomegalia. A anemia, a trombocitose e a leucitose também são características laboratoriais frequentes. O esfregaço periférico é, em geral, diagnóstico, com uma predominância característica de células mieloides em todos os estágios de maturação e relativamente poucos blastos.

Tratamento e prognóstico

Historicamente, hidroxiureia ou bussulfan tem sido utilizado para reduzir ou eliminar as células Ph^+. Entretanto, o TCPH é a única intervenção consistentemente curativa. O registro das taxas de sobrevida para pacientes com menos de 20 anos de idade, transplantados na fase crônica a partir de doadores familiares compatíveis, se situa entre 70-80%. O transplante de células progenitoras de doadores não relacionados resulta em taxas de sobrevida entre 50-65%.

O entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da LMC tem levado ao desenho racional das terapias moleculares alvo dirigidas (*targeted*). O imatinib mesilato (Gleevec) é um inibidor da tirosinocinase e apresentou sucesso drástico no tratamento da LMC, com a maioria dos adultos e crianças alcançando remissão citogenética. A durabilidade da remissão em crianças é desconhecida, mas este agente é atualmente aceito como terapia. No entanto, alguns pacientes são resistentes ao imatinib, e o seu papel no tratamento a longo prazo de crianças com LMC aguarda estudos adicionais.

2. Doença mieloproliferativa transitória

A doença mieloproliferativa transitória é exclusiva de pacientes com trissomia do 21 ou mosaicismo para trissomia do 21. Ela é caracterizada pela proliferação descontrolada de blastos, geralmente de origem megacariocítica, ocorrendo durante o início da infância e de resolução espontânea. A patogênese deste processo não é bem entendida, embora as mutações no gene *GATA1* tenham sido recentemente implicadas nos eventos iniciais.

Embora a verdadeira incidência seja desconhecida, estima-se que ocorra em até 10% dos pacientes com síndrome de Down. Apesar de o processo se resolver normalmente até os três meses de idade, a infiltração do órgão poderá levar à morbidade e mortalidade significativas.

Os pacientes podem apresentar hidropsia fetal, efusões pericárdicas ou pleurais ou fibrose hepática. Em geral, são assintomáticos ou levemente indispostos. Portanto, o tratamento é primariamente de suporte. Os pacientes assintomáticos não são tratados, e aqueles com disfunção orgânica recebem baixas doses de quimioterapia ou leucoforese (ou ambas) para reduzir as contagens de blastos no sangue periférico. Embora os pacientes com doença mieloproliferativa transitória apresentem uma aparente resolução do processo, aproximadamente 30% progridem e desenvolvem leucemia megacarioblástica aguda (LMA M7) dentro de três anos.

3. Leucemia mielomonocítica juvenil

A leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) representa aproximadamente um terço dos distúrbios mielodisplásicos e mieloproliferativos da infância. Os pacientes com neurofibromatose do tipo 1 (NF-1) apresentam um maior risco para LMMJ do que a população geral. Ela ocorre em bebês e crianças pequenas e está ocasionalmente associada à monossomia do 7 ou a uma deleção do braço longo do cromossomo 7.

Os pacientes com LMMJ se apresentam de forma semelhante àqueles com outras neoplasias hematopoiéticas, com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas ou sintomas respiratórios. Os pacientes apresentam um perfil de NF-1 com neurofibromas ou manchas tipo "café com leite". Os achados laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia, leucocitose com monocitose e hemoglobina fetal elevada.

Os resultados da quimioterapia em crianças com LMMJ têm sido desapontadores, com taxas estimadas de sobrevida inferiores a 30%. Aproximadamente 40-45% dos pacientes poderão apresentar uma longa sobrevida após um TCPH, embora a otimização dos regimes de condicionamento e da seleção de doadores possa melhorar estes resultados.

Crispino JD: GATA1 mutations in Down syndrome: Implications for biology and diagnosis of children with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2005;44:40 [PMID: 15390312].

Gassas A et al.: A basic classification and a comprehensive examination of pediatric myeloproliferative syndromes. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:192 [PMID: 15838389].

Lee SJ et al.: Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood 2008;112(8):3500 [PMID:18664621].

Mundschau G et al.:Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. Blood 2003;101:4298 [PMID: 12560215].

Passmore SJ et al.: Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: A population-based study of incidence and survival. Br J Haematol 2003;121:758 [PMID: 12780790].

Pulsipher MA: Treatment of CML in pediatric patients: Should imatinib mesylate (STI-571, Gleevec) or allogeneic hematopoietic cell transplant be front-line therapy? Pediatr Blood Cancer 2004;43:523 [PMID: 15382266].

Snyder DS: New approved dasatinib regimen available for clinical use. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(3):285 [PMID:19275507].

Suttorp M: Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2008;42(Suppl 2):S40 [PMID: 18978743].

Vardiman JW: Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1*+. Am J Clin Pathol 2009;132(2):250 [PMID:19605820].

TUMORES CEREBRAIS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tríade clássica: cefaleia matinal, vômitos e papiledema.
- Aumento do perímetro cefálico, paralisias dos nervos cranianos, disartria, ataxia, hemiplegia, papiledema, hiperreflexia, macrocefalia e sinal de MacEwen (som de "vaso quebrado" à percussão craniana).
- Convulsões, alterações de personalidade, visão borrada, diplopia, fraqueza, coordenação reduzida, puberdade precoce.

Considerações gerais

A tríade clássica de cefaleia matinal, vômitos e papiledema está presente em menos de 30% das crianças no momento da apresentação. A piora do desempenho escolar e as alterações na personalidade são comuns em crianças maiores. A irritabilidade e o retardo do crescimento e do desenvolvimento são comuns em crianças pequenas com tumores cerebrais. Um tumor na fossa posterior poderá levar a uma inclinação da cabeça de instalação recente.

Os tumores cerebrais são os tumores sólidos mais comuns da infância, contribuindo com 1.500-2.000 casos novos de neoplasias pediátricas a cada ano nos EUA e com uma taxa de 25-30% para todas as neoplasias da infância. Em geral, crianças com tumores cerebrais apresentam um melhor prognóstico do que os adultos. Desfechos favoráveis são mais comuns em tumores de baixo grau e totalmente acessíveis à remoção cirúrgica. Infelizmente, a irradiação craniana em crianças pequenas pode apresentar significativas sequelas neurofisiológicas, intelectuais e endocrinológicas.

Os tumores cerebrais da infância são biológica e histologicamente heterogêneos, oscilando entre lesões localizadas de baixo grau e tumores de alto grau com disseminação no neuroeixo. A quimioterapia sistêmica de altas doses é utilizada com frequência, especialmente em crianças pequenas com tumores de alto grau, na tentativa de retardar, diminuir ou evitar completamente a irradiação craniana. Este tratamento intensivo pode ser acompanhado pelo TCPH autólogo ou pela reconstituição das células progenitoras periféricas.

A causa da maior parte dos tumores cerebrais pediátricos é desconhecida. O risco de se desenvolver astrocitomas é elevado em crianças com neurofibromatose ou esclerose tuberosa. Diversos estudos mostram que alguns tumores cerebrais da infância ocorrem em famílias com suscetibilidade genética aumentada aos cânceres infantis em geral, tumores cerebrais ou leucemia e linfoma. Uma maior incidência de convulsões tem sido observada em familiares de crianças com astrocitoma. O risco de se desenvolver um tumor cerebral é elevado em crianças que receberam irradiação craniana para o tratamento de leucemia meníngea. Todas as crianças com gliomas e meningiomas deverão ser investigadas para pesquisa de NF-1. Em crianças com meningiomas, sem os achados cutâneos de NF-1, deve-se considerar a presença de neurofibromatose tipo 2 e de síndrome de von Hippel-Lindau. Mutações germinativas hereditárias são

possíveis em tumores atípicos teratoides/rabdoides (AT/RTs) e em carcinomas do plexo coroide. No caso desses tumores, a história familiar deve ser cuidadosamente analisada, e o aconselhamento genético, considerado.

Como os tumores cerebrais pediátricos são raros, frequentemente poderão ser diagnosticados errônea ou tardiamente; a maioria dos pediatras se depara com não mais do que duas crianças portadoras de tumores cerebrais durante suas carreiras.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os achados clínicos no momento do diagnóstico variam de acordo com a idade da criança e a localização do tumor. As crianças com menos de dois anos apresentam, mais comumente, tumores infratentoriais. Estas, em geral, se apresentam com sintomas inespecíficos, como vômitos, instabilidade, letargia e irritabilidade. Os sinais podem ser supreendentemente poucos ou incluírem macrocefalia, ataxia, hiper-reflexia e paralisia do nervo craniano. Uma vez que a caixa craniana pode se expandir em crianças pequenas, o papiledema costuma estar ausente. A mensuração do perímetro cefálico e a observação da marcha são essenciais para a avaliação de uma criança com possível tumor cerebral. Sintomas oculares e distúrbios visuais aparentes, como a dificuldade de seguir com o olhar um objeto, podem ocorrer em associação a tumores das vias ópticas, como o glioma óptico. Os gliomas ópticos em crianças pequenas estão frequentemente associados à neurofibromatose.

Crianças maiores mais comumente apresentam os tumores supratentoriais, associados a cefaleias, sintomas visuais, convulsões e deficits neurológicos focais. As características iniciais da apresentação em geral são inespecíficas. A piora do desempenho escolar e as alterações de personalidade são comuns. A criança pode descrever, de forma vaga, a presença de distúrbios visuais. Nestes casos, é importante questionar a criança de forma direta a respeito dos sintomas. As cefaleias são comuns, mas com frequência não predominam no período da manhã, e poderão ser confundidas com enxaquecas.

Crianças maiores com tumores infratentoriais se apresentam caracteristicamente com sinais e sintomas de hidrocefalia, que incluem cefaleias matinais com piora progressiva e vômitos, instabilidade de marcha, visão dupla e papiledema. Os astrocitomas cerebelares aumentam lentamente, e os sintomas poderão se agravar ao longo de vários meses. O vômito matinal pode ser o único sintoma de ependimomas da fossa posterior, que se originam no assoalho do quarto ventrículo próximo ao centro do vômito. Crianças com tumores no tronco cerebral podem apresentar paralisia dos músculos extraocular e facial, ataxia e hemiparesia; a hidrocefalia ocorre em aproximadamente 25% destes pacientes no momento do diagnóstico.

B. Exames de imagem e estadiamento

Além da biópsia do tumor, os estudos de imagem do neuroeixo são obtidos com a finalidade de se determinar se há disseminação do tumor. Nos casos de tumores cerebrais em crianças e adolescentes, a sua disseminação fora do SNC raramente acontece.

A ressonância magnética (RM) se tornou o estudo diagnóstico de escolha para os casos de tumores cerebrais infantis. A RM fornece uma melhor definição do tumor e delineia gliomas indolentes, que poderiam não ser observados pela tomografia computadorizada (TC). Por outro lado, a TC pode ser feita em menos de dez minutos — em oposição aos 30 minutos necessários para a realização de uma RM — e ainda é útil em caso de necessidade de um estudo diagnóstico urgente ou para se detectar a calcificação de um tumor. Ambas as técnicas são feitas, em geral, com e sem realce de contraste. O contraste aumenta a visualização das regiões onde há disfunção da barreira hematencefálica. Devem ser feitos exames pós-operatórios para se documentar a extensão da retirada do tumor, em um período de 48 h após a cirurgia, para evitar o uso de contraste no pós-operatório.

A investigação de todo o neuroeixo por imagem e o exame citológico do LCS devem ser parte da avaliação diagnóstica de pacientes com tumores como meduloblastoma, ependimoma e tumores da região pineal. O diagnóstico de metástases no neuroeixo (tumor disseminado ao longo do neuroeixo) poderá ser feito por RM com contraste de gadolínio incorporando incidências sagital e axial. A RM da coluna deverá ser realizada, antes da cirurgia, em todas as crianças com tumores de linha média do quarto ventrículo ou do cerebelo. Deve-se obter uma amostra do LCS durante a cirurgia diagnóstica. O LCS de origem lombar é preferível para a realização do exame citológico, em vez do LCS ventricular. Os níveis de biomarcadores no sangue e no LCS, como a gonadotrofina coriônica humana e a α-fetoproteína, podem ajudar no diagnóstico e no acompanhamento. Os dois marcadores citados deverão ser obtidos do sangue, antes da cirurgia, em todos os casos de tumores pineais e suprasselares.

O neurocirurgião deverá discutir o estadiamento e a coleta de amostras com um oncologista, antes da cirurgia, no caso de uma criança com apresentação recente e exames de imagem sugestivos de tumor cerebral.

C. Classificação

Cerca de 50% dos tumores cerebrais pediátricos comuns ocorrem acima do tentório, e 50% na fossa posterior. No lactente, os tumores da fossa posterior são mais comuns. A maioria dos tumores cerebrais da infância pode ser dividida em duas categorias, de acordo com as células de origem: (1) tumores gliais, como astrocitomas e ependimomas, ou (2) tumores não gliais, como meduloblastoma e outros tumores primitivos neuroectodérmicos. Alguns tumores contêm ambos os elementos gliais e neurais (p. ex., ganglioglioma). Um grupo de tumores menos comuns do SNC não se encaixa em nenhuma das duas categorias (i.e, craniofaringiomas, AT/RTs, tumores das células germinativas, tumores do plexo coroide e meningiomas). Tumores de baixo e alto grau são encontrados na maior parte das categorias. O Quadro 29-3 lista as localizações e frequências dos tumores cerebrais infantis comuns.

O astrocitoma é o tumor cerebral mais comum da infância. Em sua maioria, são astrocitomas pilocíticos juvenis (classificação grau I da Organização Mundial da Saúde) encontrados na fossa posterior, apresentando uma morfologia celular regular e poucas, ou nenhuma, figuras mitóticas. Os astrocitomas de baixo grau são, na maioria dos casos, curáveis com excisão cirúrgica completa isoladamente. A quimioterapia é eficaz para os astrocitomas de baixo grau.

Quadro 29-3 Localização e frequência dos tumores cerebrais infantis comuns

Localização	Frequência de ocorrência (%)
Hemisférica	37
Astrocitoma de baixo grau	23
Astrocitoma de alto grau	11
Outras	3
Fossa posterior	49
Meduloblastoma	15
Astrocitoma cerebelar	15
Glioma do tronco cerebral	15
Ependimoma	4
Linha média	14
Craniofaringioma	8
Glioma quiasmático	4
Tumor da região pineal	2

O meduloblastoma e os tumores neuroectodérmicos primitivos relacionados são os tumores cerebrais de alto grau mais comuns em crianças. Estes tumores normalmente ocorrem na primeira década de vida, com um pico de incidência entre os cinco e dez anos de idade e com uma proporção sexo feminino/masculino de 2,1:1,3. Os tumores aparecem no verme cerebelar da linha média, com extensão variável para o interior do quarto ventrículo. A disseminação observada no neuroeixo no momento do diagnóstico afeta de 10-46% dos pacientes. Os fatores prognósticos estão listados no Quadro 29-4. A determinação do risco pela histologia poderá, em breve, ser substituída pelas classificações moleculares.

Os tumores do tronco cerebral são os terceiros colocados em frequência de ocorrência em crianças. Eles são, em geral, de origem astrocítica e, ocasionalmente, de alto grau. As crianças com tumores que infiltram o tronco cerebral de forma difusa e envolvem primariamente a ponte apresentam uma taxa de sobrevida inferior a 15%. Os tumores do tronco cerebral, que ocorrem acima ou abaixo da ponte e crescem de forma excêntrica ou cística, apresentam um prognóstico de certa forma melhor. Os tumores exofíticos nesta localização podem ser possíveis de cirurgia. Em geral, os tumores de tronco cerebral são tratados sem o estabelecimento de um diagnóstico tecidual.

Quadro 29-4 Fatores prognósticos em crianças com meduloblastoma

Fator	Favorável	Desfavorável
Extensão da doença	Não disseminada	Disseminada
Características histológicas	Indiferenciadas, desmoplásticas	Célula grande, anaplásica
Idade	≥ 4 anos	< 4 anos

Outros tumores cerebrais são menos comuns, como ependimomas, tumores de células germinativas, tumores do plexo coroide e craniofaringomas, e cada um deles está associado a desafios diagnósticos e terapêuticos específicos.

Tratamento

A. Cuidados de suporte

A administração de dexametasona deverá ser iniciada antes da cirurgia inicial (0,5-1,0 mg/kg inicialmente e, em seguida, 0,25-0,5 mg/kg/dia divididas em quatro doses). Os anticonvulsivantes (geralmente fenitoína, 4-8 mg/kg/dia) deverão ser iniciados se a criança apresentar convulsões ou se a abordagem cirúrgica tiver maior probabilidade de induzir convulsões. Considerando que o tratamento pós-operatório de crianças pequenas com tumores cerebrais de alto grau incorporam a quimioterapia sistêmica cada vez mais intensiva, deve-se considerar, também, o uso de profilaxia para impedir a candidíase oral e a infecção por *Pneumocystis*. A dexametasona e a fenitoína reduzem potencialmente a eficácia da quimioterapia e deverão ser suspensas assim que for possível após a cirurgia.

Os cuidados ideais para o paciente pediátrico com tumor cerebral requerem uma equipe multiprofissional, incluindo subespecialistas em neurocirurgia pediátrica, neuro-oncologia, neurologia, endocrinologia, neuropsicologia, radioterapia e medicina de reabilitação, assim como enfermeiros, assistentes sociais e uma equipe de fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia altamente especializados.

B. Terapia específica

O objetivo do tratamento é erradicar o tumor com a menor morbidade possível a curto e a longo prazo. A morbidade neurofisiológica a longo prazo se torna um assunto especialmente importante, relacionada tanto aos deficits causados pelo próprio tumor como pelas sequelas do tratamento. A remoção cirúrgica meticulosa da maior parte possível do tumor é, normalmente, a estratégia de escolha inicial. Avanços tecnológicos, incluindo microscopia transoperatória, aspirador tecidual ultrassônico e *laser* de CO_2 (que é usado com menor frequência na cirurgia de tumor cerebral pediátrico); a precisão da ressecção estereotática computadorizada; e a disponibilidade de técnicas para o monitoramento intraoperatório, como os potenciais evocados e a eletrocorticografia, têm aumentado a viabilidade e a segurança da ressecção cirúrgica de muitos tumores cerebrais na faixa pediátrica. Uma segunda cirurgia para nova inspeção, realizada após a quimioterapia, está sendo cada vez mais utilizada em caso de tumores que não tenham sido completamente ressecados na cirurgia inicial.

A radioterapia para tumores cerebrais pediátricos está em evolução. No caso dos tumores que apresentam alta probabilidade de disseminação no neuroeixo (p. ex., meduloblastoma), a irradiação craniospinal ainda é a terapia padrão para crianças com mais de três anos de idade. Em outros casos de tumores (p. ex., ependimoma), a irradiação craniopinal foi abandonada, porque a disseminação no neuroeixo é rara na primeira recidiva. Estão sendo exploradas novas estratégias para a aplicação da radiação, para minimizar seus efeitos adversos sobre o tecido cerebral normal; estas incluem a radioterapia conformacional tridimensional.

A quimioterapia é eficaz no tratamento de astrocitomas e meduloblastomas de baixo grau e neoplásicos. Existe um estudo inicial demonstrando a eficiência da quimioterapia nas AT/RTs. A terapia usada neste estudo foi prolongada e intensiva. Uma série de protocolos para tumores cerebrais em crianças com menos de três anos de idade envolveu a administração de quimioterapia intensiva após a ressecção do tumor, postergando ou omitindo a radioterapia. Os resultados destes ensaios têm sido normalmente desapontadores, porém forneceram conhecimentos valiosos em relação às diversas respostas à quimioterapia por diferentes tipos de tumores. Ensaios futuros poderão fornecer períodos mais curtos de uma quimioterapia mais intensa, seguidos pela radioterapia conformacional. As técnicas conformacionais permitem que a liberação da radiação seja feita estritamente em campos definidos, limitando os efeitos colaterais.

Em crianças maiores com glioma neoplásico, a estratégia atual é a ressecção cirúrgica do tumor e um tratamento combinado com radioterapia e quimioterapia intensiva. Em pacientes com glioblastoma, o uso de altas doses de quimioterapia e a reconstituição com medula óssea autóloga ou célula progenitora periférica estão sendo estudados. Os resultados iniciais têm sido conflitantes, porém a toxicidade deste tipo de terapia ainda é preocupante. A cirurgia não é indicada para os gliomas difusos do tronco cerebral. O tratamento tradicional destes tumores tem sido a irradiação local. O hiperfracionamento para se elevar a dose dos 54 Gy convencionais para valores entre 72-78 Gy não mostrou benefício aparente em recente estudo do CCG. Novas estratégias são necessárias para o tratamento deste tumor de prognóstico desfavorável.

O tratamento de astrocitomas de baixo grau está em evolução. Números crescentes de crianças jovens estão recebendo agentes quimioterapêuticos antitumorais, como a carboplatina e a vincristina, após a ressecção incompleta destes tumores. O papel da irradiação após a ressecção subtotal está sendo questionado, mesmo no caso de crianças maiores.

Prognóstico

Apesar dos progressos na cirurgia e na radioterapia, a perspectiva de cura permanece desfavorável para crianças com tumores gliais de alto grau. Um estudo recente do CCG mostrou uma taxa de sobrevida livre de progressão de 45%, em crianças com gliomas de alto grau que receberam radioterapia e quimioterapia. Um estudo de acompanhamento feito pela mesma instituição, no qual todos os pacientes receberam quimioterapia e radioterapia, demonstrou uma taxa de sobrevida livre de progressão de 36% em cinco anos. Existe uma possibilidade de terapia efetiva de resgate com altas doses de quimioterapia, para crianças que apresentam recidiva. Além disso, a extensão da ressecção parece se correlacionar positivamente com o prognóstico, com uma taxa de sobrevida livre de progressão de 17% em três anos para pacientes que receberam apenas biópsia, 29-32% para os pacientes que sofreram ressecções parciais ou subtotais e 54% para aqueles que realizaram ressecções de 90% do tumor. Os fatores biológicos que podem afetar a sobrevida estão sendo cada vez mais conhecidos. O prognóstico para o glioma pontino difuso continua muito ruim, sem benefícios para o uso da combinação da quimioterapia de altas doses com a radioterapia, quando comparado ao uso isolado da última.

A taxa de sobrevida aos astrocitomas de baixo grau em cinco anos, ou até dez anos, é de 60-90%. Entretanto, o prognóstico depende tanto da localização quanto do grau do tumor. Uma criança com astrocitoma pilocítico do cerebelo apresenta um prognóstico consideravelmente melhor do que uma criança com um astrocitoma fibrilar do córtex cerebral. Recentemente, foi descoberta uma nova entidade de tumor da infância de baixo grau, o astrocitoma pilomixoide. Os astrocitomas pilomixoides parecem apresentar um pior prognóstico do que os astrocitomas pilocíticos juvenis. Para os astrocitomas de baixo grau recorrentes ou progressivos na infância, a quimioterapia relativamente moderada poderá melhorar a probabilidade da sobrevida.

A irradiação craniospinal convencional de crianças com medulomas de estágios mais baixos levará a taxas de sobrevida entre 60-90%. As taxas de sobrevida em dez anos são menores (40-60%). A quimioterapia permite uma redução na dose de irradiação craniospinal, enquanto preserva as taxas de sobrevida dos pacientes de médio risco (86% em cinco anos no mais recente protocolo de médio risco da COG). Entretanto, mesmo a irradiação craniospinal de dose reduzida apresenta um efeito adverso sobre o intelecto, especialmente em crianças com menos de sete anos de idade. As taxas de sobrevida por cinco anos para omeduloblastoma de alto risco têm sido entre 25-40%, porém um estudo recente apresentado na conferência da American Society of Clinical Oncology (ASCO) em 2007 sugere um prognóstico melhor para pacientes que receberam quimioterapia intensiva e irradiação. Crianças com tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais também se beneficiam da adição da quimioterapia à irradiação craniospinal.

O prognóstico para as crianças com AT/RTs, anteriormente desfavorável, parece ter melhorado com a utilização de terapia combinada intensiva. Um estudo recente de centro de pesquisa único sugere um melhor curso para o ependimoma, utilizando-se técnicas de radiação conformacionais. Esta observação carece de confirmação por um estudo multicêntrico.

O tratamento de tumores cerebrais em crianças com menos de três anos de idade e de gliomas do tronco cerebral e neoplásicos ainda permanece como um desafio importante. A ênfase crescente está sobre a qualidade de vida dos pacientes, e não apenas sobre a taxa de sobrevida.

Armstrong GT et al.: Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2009;101:946 [PMID: 19535780].

Chi SN, et al.: Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. J Clin Oncol. 2009;20:385 [PMID: 19064966].

Foreman NK et al.: A study of sequential high dose cyclophosphamide and high dose carboplatin with peripheral stem cell rescue in resistant or recurrent pediatric brain tumors. J Neurooncol 2005;71:181 [PMID: 15690136].

Jakacki R et al.: Outcome for metastatic (M+) medulloblastoma (MB) treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy (CSRT) followed by cyclophosphamide (CPM) and vincristine: Preliminary results of COG 99701. J Clin Oncol 2007;25:A2017.

Merchant TE et al.: Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: A prospective study. Lancet Oncol 2009;10:258 [PMID: 19274783].

Packer RJ et al.: Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 2006;24:4202 [PMID: 16943538].
Pollack IF et al.: Association between chromosome 1p and 19q loss and outcome in pediatric malignant gliomas: Results from the CCG-945 cohort. Pediatr Neurosurg 2003;39:114 [PMID: 12876389].

LINFOMAS E DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS

O termo *linfoma* se refere a uma proliferação maligna de células linfoides, geralmente originada a partir dos tecidos linfoides (i.e, linfonodos, timo, baço) e a estes associada. Em contrapartida, o termo *leucemia* se refere a uma proliferação maligna originária da medula óssea, que poderá incluir células linfoides. Como os linfomas podem envolver a medula óssea, a distinção entre os dois poderá ser confusa. O diagnóstico de linfoma é comum entre os cânceres infantis, representando entre 10-15% de todas as neoplasias. A forma mais comum é a doença de Hodgkin, que representa quase metade de todos os casos. Os demais subtipos, conhecidos coletivamente como linfomas não Hodgkin, são divididos em quatro grupos principais: linfomas linfoblásticos, de pequenas células não clivadas, de grandes células B e de grandes células anaplásicas.

Ao contrário dos linfomas, as doenças linfoproliferativas (DLPs) são muito raras na população geral. A maioria é de origem policlonal, acúmulo não neoplásico (embora ocasionalmente fatal) de linfócitos que ocorre quando o sistema imune falha em controlar linfócitos transformados por vírus. Entretanto, uma proliferação monoclonal maligna também pode surgir. A DLP pós-transplante aparece em pacientes imunodeprimidos para impedir a rejeição do transplante de órgão sólido ou de medula óssea, particularmente em pacientes que sofreram transplante hepático ou cardíaco. A DLP espontânea ocorre em indivíduos imunodeficientes e, menos comumente, em pacientes imunocompetentes.

1. Doença de Hodgkin

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Adenopatia indolor cervical (70-80%) ou supraclavicular (25%); massa mediastinal (50%).
- Fadiga, anorexia, perda de peso, febre, sudorese noturna, prurido, tosse.

Considerações gerais

As crianças com doença de Hodgkin apresentam uma melhor resposta ao tratamento do que os adultos, com uma taxa de sobrevida total de 75% por mais de 20 anos após o diagnóstico. Embora as terapias utilizadas em adultos sejam aplicáveis, o manejo da doença de Hodgkin em crianças com menos de 18 anos de idade com frequência difere. Como o controle excelente da doença pode resultar de estratégias terapêuticas, a seleção de procedimentos para estadiamento (radiográficos, cirúrgicos ou outros procedimentos para determinar sítios adicionais da doença) e o tratamento se baseiam, com frequência, na toxicidade potencial a longo prazo associada à intervenção.

Embora a doença de Hodgkin represente 50% dos linfomas da infância, apenas 15% de todos os casos ocorrem em crianças com até 16 anos de idade. Crianças com menos de 5 anos contribuem para 3% dos casos infantis. Existe uma predominância masculina de 4:1 na primeira década de vida. Em países subdesenvolvidos, a distribuição da faixa etária é bastante diferente, com um pico de incidência em crianças mais jovens.

A doença de Hodgkin é subdividida em quatro grupos histológicos, e a distribuição infantil é equivalente à observada em adultos: rico em linfócitos (10-20%), esclerose nodular (40-60%, aumenta com a idade), celularidade mista (20-40%) e depleção linfocitária (5-10%). O prognóstico é independente da subclassificação, e a terapia apropriada se baseia no estadiamento (ver adiante, discussão sobre estadiamento).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As crianças com doença de Hodgkin geralmente se apresentam com adenopatia cervical indolor. Os linfonodos frequentemente apresentam consistência mais firme do que os nodos inflamatórios e apresentam uma textura borrachosa. Eles podem ser bem delimitados, ou apresentar coalescências entre si, e não estão aderidos aos tecidos adjacentes. A taxa de crescimento é variável, e os nodos envolvidos podem aumentar e diminuir de tamanho, por um período de semanas a meses.

Como a doença de Hodgkin quase sempre se origina nos linfonodos e se dissemina para grupos nodais contíguos, é necessário que se faça um exame detalhado de todos os sítios nodais. A linfadenopatia é comum em crianças, de modo que a decisão de se realizar uma biópsia é, em geral, difícil ou retardada por um período prolongado. As indicações para a consideração de uma biópsia precoce de linfonodo incluem a falta de infecção identificável na região drenada pelo linfonodo aumentado, um linfonodo maior do que 2 cm, adenopatia supraclavicular ou raio X de tórax anormal e linfadenopatia progressiva após duas semanas ou persistente por um período de quatro a oito semanas.

Os sintomas constitucionais estão presentes em cerca de um terço das crianças no momento da apresentação. Os sintomas de febre superior a 38ºC, perda de 10% de peso nos seis meses anteriores e sudorese noturna intensa são definidos pelos critérios de estadiamento de Ann Arbor como sintomas "B". A designação "A" se refere à ausência desses sintomas. Os sintomas "B" possuem valor prognóstico, e geralmente é necessária a realização de uma terapia mais agressiva para alcançar a cura. Um prurido generalizado e a presença de dor associada à ingestão de álcool também poderão ser observados.

Metade dos pacientes apresenta doença mediastinal assintomática (adenopatia ou massa no mediastino anterior), embora possam ocorrer sintomas decorrentes da compressão de estruturas vitais no tórax. Em caso de suspeita de linfoma, deverá ser feito um raio X de tórax. O mediastino deverá ser avaliado de forma completa e detalhada antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico, para se evitar obstrução das vias respiratórias ou colapso cardiovascular durante a anestesia e possível óbito. Esplenomegalia ou hepatomegalia, em geral, estão associadas à doença avançada.

B. Achados laboratoriais

O hemograma costuma estar normal, embora possam estar presentes anemia, neutrofilia, eosinofilia e trombocitose. A hemossedimentação e outros reagentes de fase aguda se encontram ocasionalmente elevados e podem servir como marcadores de atividade da doença. Ocorrem anormalidades imunológicas, particularmente na imunidade mediada por células, e a anergia é comum em pacientes com doença avançada no momento do diagnóstico. Também foram observados fenômenos devidos à presença de autoanticorpos, como a anemia hemolítica e um quadro trombocitopênico idiopático semelhante à purpura.

C. Estadiamento

O estadiamento da doença de Hodgkin determina o tratamento e o prognóstico. O sistema de estadiamento mais comum é a classificação de Ann Arbor, que descreve a extensão da doença de I a IV e os sintomas por um sufixo A ou B (p. ex., estágio IIIB). Uma pesquisa sistemática da doença inclui raio X de tórax; TC do tórax, do abdome e da pelve; e aspirados e biópsias bilaterais da medula óssea. A cintigrafia óssea com tecnécio poderá evidenciar o envolvimento ósseo e é geralmente reservada para os pacientes com dor óssea, já que este tipo de envolvimento é raro. A cintigrafia com gálio define tumores com maior avidez por gálio e é mais útil na avaliação de doença residual do mediastino, ao final do tratamento. A tomografia com emissão de pósitrons está sendo cada vez mais utilizada para o estadiamento e acompanhamento de pacientes com doença de Hodgkin, frequentemente substituindo a cintigrafia com gálio.

A laparotomia de estadiamento é raramente realizada em crianças, pois quase todos os pacientes recebem quimioterapia sistêmica, em vez de radioterapia. Essa mudança de estratégia terapêutica é devida às toxicidades da radiação de campos extensos em altas doses em crianças e às complicações da laparotomia, incluindo a sepse pós-esplenectomia.

D. Achados patológicos

O diagnóstico da doença de Hodgkin requer a caracterização histológica da célula de Reed-Sternberg ou de suas variantes no tecido. As células de Reed-Sterberg são células B do centro germinativo que sofreram transformação maligna. Quase 20% destes tumores, em países desenvolvidos, são positivos para o EBV, e existem evidências crescentes implicando este vírus no desenvolvimento da doença de Hodgkin.

Tratamento e prognóstico

Para se alcançar uma sobrevida livre de doença a longo prazo, minimizando a toxicidade do tratamento, a doença de Hodgkin tem sido cada vez mais tratada com a quimioterapia isolada — e cada vez menos com radioterapia.

Diversas combinações de agentes quimioterápicos são eficazes, e o período do tratamento é relativamente curto, quando comparado aos protocolos de oncologia pediátrica para a leucemia. Um estudo atual da COG está investigando a eficiência de nove semanas de tratamento com AVPC (adriamicina [doxorrubicina], vincristina, prednisona e ciclofosfamida) para induzir uma resposta completa em pacientes com doença de Hodgkin de baixo risco. Dois fármacos adicionais, bleomicina e etoposídeo, estão sendo atualmente utilizados no tratamento de pacientes de risco intermediário, por um período total de quatro a seis meses. A remoção do protocolo da irradiação do local envolvido está sendo investigada, para pacientes com doença de Hodgkin de risco intermediário que respondem precocemente à quimioterapia. A terapia combinada, associando quimioterapia e radioterapia, é utilizada na doença avançada.

O tratamento atual proporciona às crianças com doença de Hodgkin em estágios I e II uma probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco anos após o diagnóstico de pelo menos 90%, o que em geral equivale à cura. Dois terços de todas as recidivas ocorrem dentro de dois anos após o diagnóstico, e raramente ocorrem recidivas após os quatro anos. Em caso da doença mais avançada (estágios III e IV), as taxas de sobrevida livre de doença em cinco anos oscilam entre 60-90%. Com um maior número de pacientes apresentando sobrevida a longo prazo na doença de Hodgkin, o risco de neoplasias secundárias, tanto leucemias quanto tumores sólidos, se torna mais aparente, sendo maior em pacientes que recebem radioterapia. Portanto, elucidar a melhor estratégia de tratamento para minimizar este risco deverá ser o objetivo de estudos futuros.

Os pacientes com doença de Hodgkin recidivante podem apresentar resultados com a terapia de resgate, muitas vezes, com o uso combinado de quimioterapia e radioterapia. Uma alternativa cada vez mais popular é o TCPH autólogo, que poderá melhorar as taxas de sobrevida. O TCPH alogeneico também é utilizado, porém possui riscos elevados para a ocorrência de complicações e poderá não proporcionar benefícios adicionais à sobrevida.

Buglio D: Novel small-molecule therapy of Hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7:735 [PMID: 17492936].
Hagemeister FB: Hodgkin's lymphoma in younger patients: Lessons learned on the road to success. Oncology 2007;21:434 [PMID: 17474345].
Lin HM: Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:28 [PMID: 15654275].
Schwartz CL: Special issues in pediatric Hodgkin's disease. Eur J Haematol 2005;(Suppl 66):55 [PMID: 16007870].

2. Linfoma não Hodgkin

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse, dispneia, ortopneia, edema de face, linfadenopatia, massa mediastinal, efusão pleural.
- Dor abdominal, distensão abdominal, vômitos, constipação, massa abdominal, ascite, hepatoesplenomegalia.
- Adenopatia, febre, deficit neurológico, lesões cutâneas.

Considerações gerais

Os linfomas não Hodgkin (LNHs) constituem um grupo diverso de cânceres, contribuindo para 5-10% das neoplasias em

Quadro 29-5 Comparação dos linfomas não Hodgkin pediátricos

	Linfoma linfoblástico	Linfoma de pequenas células não clivadas (BL e BLL)	Linfoma de grandes células B	Linfoma de grandes células anaplásicas
Incidência (%)	30-40	35-50	10-15	10-15
Características histopatológicas	Indistintas dos linfoblastos da LLA	Núcleo grande com nucléolo evidente envolto por citoplasma basofílico contendo vacúolos lipídicos	Grandes células com núcleos clivados ou não clivados	Grandes células pleomórficas
Imunofenótipo	Célula T imatura	Célula B	Célula B	Célula T ou célula *null*
Marcadores citogenéticos	Translocações envolvendo o cromossomo 14q11 e o cromossomo 7; deleções intersticiais do cromossomo 1	T(8;14), t(8;22), t(2;8)	Muitos	24.t(2;5)
Apresentação clínica	Tumor intratorácico, massa mediastinal (50-70%), linfadenopatia acima do diafragma (50-80%)	Tumor intra-abdominal (90%), comprometimento da mandíbula (LB esporádico 10-20%, LB endêmico 70%), envolvimento da medula óssea	Mais comum: tumor abdominal; sítios raros: pulmão, face, cérebro, osso, testículos, músculo	Linfadenopatia, febre, perda de peso, sudorese noturna, sítios extranodais incluindo vísceras e pele
Tratamento	Similar à terapia da LLA; 24 meses de duração	Administração intensiva de agentes alcalinizantes e metotrexato; profilaxia do SNC; 3-9 meses de duração	Similar à terapia do LB/BLL	Similar à terapia do linfoma linfoblástico ou LB/BLL

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LB, linfoma de Burkitt; BLL, linfoma semelhante ao Burkitt; SNC, sistema nervoso central.

crianças com menos de 15 anos de idade. Surgem, por ano, cerca de 500 novos casos nos EUA. A incidência de LNHs aumenta com a idade. Crianças com idade inferior a 15 anos representam apenas 3% de todos os casos de LNHs, e a ocorrência da doença é rara antes dos 5 anos. Observa-se uma predominância masculina de aproximadamente 3:1. Na África equatorial, os LNHs são responsáveis por quase 50% das neoplasias pediátricas.

A maioria das crianças que desenvolve LNH é imunologicamente normal. Entretanto, crianças com deficiências imunológicas congênitas ou adquiridas (p. ex., síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome da imunodeficiência combinada grave, síndrome linfoproliferativa ligada ao X, infecção por HIV, terapia imunossupressora após transplante de medula ou órgão sólido) apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de LNHs. Esse risco tem sido estimado em 100-10.000 vezes maior, quando comparado ao dos indivíduos-controle pareados por idade.

Modelos animais sugerem uma contribuição viral para a patogênese do LNH e também há evidências do envolvimento viral no LNH humano. Na África equatorial, 95% dos linfomas de Burkitt contêm DNA de EBV; porém, na América do Norte, menos de 20% dos tumores de Burkitt contêm genoma do EBV. O papel de outros vírus (p. ex., herpes-vírus humano 6 e 8), dos distúrbios nas defesas imunes, da imunoestimulação crônica e dos rearranjos cromossômicos específicos como estimuladores potenciais do desenvolvimento do LNH está sob investigação.

Ao contrário do LNH do adulto, todos os LNHs da infância são neoplasias difusas, de alto grau e de proliferação rápida. Estes tumores exibem comportamento agressivo, porém costumam responder muito bem ao tratamento. Quase todos os LNHs pediátricos podem ser histologicamente classificados em quatro grupos principais: linfoma linfoblástico (LL), linfoma de pequenas células não clivadas (linfoma de Burkitt [BL] e linfoma semelhante ao Burkitt [BLL]), linfoma de grandes células B (LBCL) e linfoma anaplásico de grandes células (ALCL). A imunofenotipagem e as características citogenéticas, além da apresentação clínica, são cada vez mais importantes para a classificação, a patogênese e o tratamento dos LNHs. Comparações entre os LNHs pediátricos estão resumidas no Quadro 29-5.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os LNHs da infância podem aparecer em qualquer sítio de tecido linfoide, incluindo linfonodos, timo, fígado e baço. Locais extralinfáticos comuns incluem osso, medula óssea, SNC, pele e testículos. Os sinais e sintomas observados na apresentação são determinados pela localização das lesões e pelo grau de disseminação. Como o LNH costuma progredir rapidamente, a duração dos sintomas é muito breve, de alguns dias a umas poucas semanas. Porém, as crianças se apresentam com um número limitado de síndromes, a maior parte das quais se correlacionando com o tipo celular.

Crianças com LL ocasionalmente se apresentam com sintomas de compressão das vias respiratórias (dor, dispneia, ortopneia) ou obstrução da veia cava superior (edema facial, quemose, pletora, congestão venosa), que resultam da doença mediastinal. *Estes sintomas representam uma emergência médica verdadeira e necessitam de diagnóstico e tratamento imediatos.* Derrames

Quadro 29-6 Comparação entre os linfomas de Burkitt esporádico e endêmico

	Endêmico	Esporádico
Incidência	10 por 100.000	0,9 por 100.000
Citogenética	Ponto de quebra do cromossomo 8 acima do lócus c-*myc*	Ponto de quebra do cromossomo 8 dentro do lócus de c-*myc*
Associação com EBV	≥ 95%	≤ 20%
Sítios de doença na apresentação	Mandíbula (58%), abdome (58%), SNC (19%), órbita (11%), medula (7%)	Mandíbula (7%), abdome (91%), SNC (14%), órbita (1%), medula (20%)

SNC, sistema nervoso central; EBV, vírus Epstein-Barr.

pleurais ou pericárdicos poderão comprometer ainda mais o estado respiratório e cardiovascular do paciente. O envolvimento do SNC e da medula óssea não é comum no momento do diagnóstico. Quando a medula óssea apresenta mais de 25% de linfoblastos, os pacientes são diagnosticados com LLA.

A maior parte dos pacientes com LB e BLL se apresenta com doença abdominal. A presença de dor abdominal, distensão, uma massa no quadrante inferior direito ou uma intussuscepção em uma criança com mais de cinco anos de idade sugere o diagnóstico de LB. O envolvimento da medula óssea é comum (aproximadamente 65% dos pacientes). O LB é o tumor conhecido de proliferação mais rápida e apresenta uma taxa elevada de morte celular espontânea, quando o seu crescimento ultrapassa a capacidade de suprimento sanguíneo. Consequentemente, as crianças que se apresentam com doença abdominal grave, com frequência, são portadores da síndrome de lise tumoral (hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperpotassemia). Estas anormalidades podem ser agravadas por infiltração do rim pelo tumor ou por obstrução urinária ocasionada pelo tumor. Embora histologicamente semelhantes, existem numerosas diferenças entre os casos de LB que ocorrem em áreas endêmicas da África equatorial e os casos esporádicos da América do Norte (Quadro 29-6).

Os linfomas de grandes células são clinicamente semelhantes aos linfomas de pequenas células não clivadas, embora seja muito comum a ocorrência de sítios raros de envolvimento, particularmente com o ALCL. Lesões cutâneas, deficits neurológicos focais e efusões pleurais ou peritoneais, sem uma massa óbvia associada são frequentemente observados.

B. Avaliação diagnóstica

O diagnóstico é feito por biópsia do tecido envolvido, com estudos histológicos, imunofenotípicos e citogenéticos. Se estiver presente doença mediastinal, deve-se evitar a anestesia geral em caso de comprometimento das vias respiratórias ou da veia cava pelo tumor. Nestes casos, amostras de líquido pleural ou ascítico, medula óssea ou linfonodos periféricos, obtidas sob anestesia local, poderão confirmar o diagnóstico. Devem-se evitar os procedimentos de cirurgia abdominal extensa e de ressecção intestinal em pacientes que apresentem uma massa abdominal e sejam suspeitos de LB, já que o tumor irá regredir rapidamente com o início da quimioterapia. O crescimento rápido destes tumores e as complicações associadas potencialmente fatais demandam a realização rápida dos estudos complementares, de modo que a terapia específica não seja retardada.

Após um exame físico cuidadoso, deverão ser obtidos o hemograma, testes de função hepática e perfil bioquímico (eletrólitos, cálcio, fósforo, ácido úrico, função renal). Um nível elevado de LDH reflete atividade tumoral e poderá servir como um marcador de atividade da doença. Estudos de imagem deverão incluir um raio X de tórax e TC de tórax, ultrassonografia ou TC abdominal, e, possivelmente, uma tomografia com emissão de pósitrons ou cintigrafia com gálio. Os exames da medula óssea e do LCS também são essenciais.

Tratamento

A. Cuidados de suporte

O manejo dos problemas potencialmente fatais, no momento da apresentação, é crítico. As complicações mais comuns são a síndrome do mediastino superior e a síndrome da lise tumoral aguda. Pacientes com comprometimento das vias respiratórias necessitam do início imediato da terapia específica. Devido ao risco do uso de anestesia geral nestes pacientes, algumas vezes é necessário iniciar a administração de corticosteroides ou uma radioterapia de emergência de baixa dose até que a massa reduza o suficiente para que se possa realizar uma biópsia com segurança. A resposta aos esteroides e à radioterapia é, em geral, imediata (12-24 h).

Deve-se suspeitar da ocorrência da síndrome de lise tumoral em todos os pacientes que apresentem LNH com uma grande atividade tumoral. A manutenção de um débito urinário alto (> 5 mL/kg/h) com o uso de líquidos intravenosos e diuréticos é a chave do tratamento. O alupurinol irá reduzir o nível sérico de ácido úrico, e a alcalinização da urina irá aumentar a sua solubilidade. A rasburicase é uma alternativa intravenosa eficaz para o alopurinol. Como o fosfato se precipita na urina alcalina, a administração de álcalis deverá ser interrompida em caso de hiperfosfatemia. A diálise renal é algumas vezes necessária para controlar as anormalidades metabólicas. Todas as tentativas deverão ser feitas na intenção de corrigir ou minimizar as anormalidades antes do início da quimioterapia; entretanto, este período de estabilização não deverá exceder 24-48 h.

B. Terapia específica

A quimioterapia sistêmica representa o esteio do tratamento dos LNHs. Quase todos os pacientes com LNH necessitam de quimioterapia intratecal intensiva para a profilaxia do SNC. A ressecção cirúrgica não é indicada, a menos que seja possível ressecar a totalidade do tumor com segurança, o que é raro. A ressecção parcial ou a cirurgia para simples redução de volume do tumor não são justificáveis. A radioterapia não melhora o curso da doença; portanto, o seu uso é limitado a circunstâncias excepcionais.

A terapia para o LL geralmente se baseia nos protocolos de tratamento planejados para a LLA e consiste na quimioterapia multiagente e dose-intensiva. A duração da terapia é de dois anos. O tratamento do LB e do BLL, com agentes alquilantes e doses intermediárias a altas de metotrexato, administradas de

forma intensa e por períodos relativamente curtos, produz os mais altos índices de cura. A LBCL é tratada de forma semelhante, e a ALCL tem sido tratada tanto de acordo com os protocolos estabelecidos para LB como para LL.

Os anticorpos monoclonais como o rituximab (anti-CD20) permitem uma terapia mais dirigida aos linfomas e têm tido sucesso na melhora do curso da doença em adultos. Estudos que empregam este tipo de terapia em crianças estão em andamento tanto em casos novos como na LNH de células B refratária ou recidivante.

Prognóstico

Um importante fator preditivo do curso do LNH é a extensão da doença no momento do diagnóstico. Noventa por cento dos pacientes com doença localizada poderão esperar uma sobrevida livre de doença a longo prazo. Os pacientes com doença extensa em ambos os lados do diafragma, envolvimento do SNC ou da medula óssea, além de um sítio primário, apresentam uma taxa de sobrevida entre 70-80%. A recidiva ocorre precocemente no LNH; os pacientes com LL raramente apresentam recidivas 30 meses após o diagnóstico, e pacientes com LB e BLL muito raramente apresentam recidivas após um ano. Os pacientes que apresentam recidiva poderão ter uma chance de cura pelo TCPH autólogo ou alogeneico.

Cairo MS et al.: Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: New insights in biology and critical challenges for the future. Pediatr Blood Cancer 2005;45:753 [PMID: 15929129].
Jacobsen E et al.: Update on the therapy of highly aggressive nonHodgkin's lymphoma. Expert Opin Biol Ther 2006;6:699 [PMID: 16805709].
Shukla NN et al.: Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Curr Oncol Rep 2006;8:387 [PMID: 16901400].
Yuston JT et al.: Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. Curr Opin Hematol 2007;14:375 [PMID: 17534164].

3. Distúrbios linfoproliferativos

Os DLPs podem ser considerados como pertencendo a um *continuum* com os linfomas. Enquanto os DLPs representam proliferações inapropriadas, geralmente policlonais, de linfócitos não malignos, os linfomas representam o desenvolvimento de clones malignos, que se originam algumas vezes de DLPs prévios.

A. Distúrbios linfoproliferativos pós-transplante

Os distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPTs) aparecem em pacientes que receberam doses substanciais de medicações imunossupressoras, nos casos de transplante de órgãos sólidos ou medula óssea. Nestes pacientes, a reativação de uma infecção latente por EBV nas células B desencadeia uma proliferação policlonal destas células, que será fatal se não for interrompida. Ocasionalmente, desenvolve-se um linfoma verdadeiro, em geral apresentando uma translocação cromossômica.

Os DLPs são cada vez mais comuns e representam complicações significativas do transplante. A incidência de DLPTs oscila aproximadamente entre 2-15% nos indivíduos receptores de transplante, dependendo do órgão transplantado e do regime imunossupressor.

O tratamento destes distúrbios é um desafio para os médicos especialistas em transplantes e os oncologistas. O tratamento inicial é a redução da imunossupressão, que permite que as próprias células imunes do paciente destruam os linfócitos transformados pelos vírus. Entretanto, isso apenas é eficiente em aproximadamente metade dos pacientes. Para aqueles que não respondem à imunossupressão, vários regimes de quimioterapia poderão ter sucesso. O uso de anticorpos anti-célula B, como o rituximab (anti-CD20), para o tratamento dos DLPTs tem sido promissor nos ensaios clínicos.

B. Doença linfoproliferativa espontânea

As imunodeficiências nas quais ocorrem os DLPTs incluem síndrome de Bloom, síndrome de Chédiak-Higashi, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome linfoproliferativa ligada ao X, imunodeficiências congênitas da célula T e infecção por HIV. O tratamento depende das circunstâncias, porém ao contrário do que se observa com os DLPTs, poucas opções terapêuticas costumam estar disponíveis. A doença de Castleman é um DLP que ocorre em crianças sem qualquer imunodeficiência aparente. A síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) é caracterizada por linfadenopatia disseminada com hepatoesplenomegalia e por fenômenos autoimunes. A SLPA resulta de mutações na via do Fas-ligante, que é crucial na regulação da apoptose.

Gheorghe G et al.: Posttransplant Hodgkin lymphoma preceded by polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder: Report of a pediatric case and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:112 [PMID: 17279008].
Gottschalk S et al.: Post-transplant lymphoproliferative disorders. Annu Rev Med 2005;56:29 [PMID: 15660500].
Giulina LB et al.: Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. J Pediatr 2007;150:338 [PMID: 17382107].
Gross TG: Post-transplant lymphoproliferative disease in children following solid organ transplant and rituximab—the final answer? Pediatr Transplant 2007;11:575 [PMID: 17663676].

NEUROBLASTOMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor óssea, dor abdominal, anorexia, perda de peso, fadiga, febre, irritabilidade.
- Massa abdominal (65%), adenopatia, proptose, equimose periorbital, massas no crânio, nódulos subcutâneos, hepatomegalia, compressão da medula espinal.

Considerações gerais

O neuroblastoma se origina do tecido da crista neural dos gânglios simpáticos ou da medula suprarrenal. É composto por pequenas células completamente uniformes com pouco citoplasma

e núcleos hipercromáticos, que podem formar padrões em rosetas. O diagnóstico patológico nem sempre é fácil, e o neuroblastoma deverá ser diferenciado das outras neoplasias da infância com "células pequenas, redondas e azuis" (p. ex., sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, tumor neuroectodérmico periférico e linfoma).

O neuroblastoma representa de 7-10% das neoplasias pediátricas e é o tumor sólido mais comum fora do SNC. Cinquenta por cento dos neuroblastomas são diagnosticados antes dos 2 anos de idade, e 90%, antes dos 5 anos.

O neuroblastoma é uma doença biologicamente diversa com comportamento clínico variado, oscilando desde uma regressão espontânea à doença progressiva, apesar de uma terapia muito intensiva. Infelizmente, apesar dos avanços significativos em nossos entendimentos a respeito desse tumor em nível celular e molecular, a taxa de sobrevida total pouco mudou nos últimos 20 anos, apresentando uma sobrevida livre de eventos inferior a 15% em três anos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas variam de acordo com o sítio primário da doença neoplásica e com a função neuroendócrina do tumor. Muitas crianças se apresentam com sintomas constitucionais, como febre, perda de peso e irritabilidade. A dor óssea sugere doença metastática, que está presente em 60% das crianças que têm mais de 1 ano de idade no momento do diagnóstico. O exame físico poderá revelar uma massa firme, fixa e de formato irregular, que se estende além da linha média. As margens são, em geral, pouco definidas. Embora a maioria das crianças apresente um tumor primário abdominal (40% na glândula suprarrenal, 25% nos gânglios paraspinais), o neuroblastoma poderá se originar em qualquer região em que exista tecido de origem simpática. No mediastino posterior, o tumor costuma ser assintomático e descoberto em um raio X de tórax obtido por outras razões. Os pacientes com neuroblastoma cervical se apresentam com uma massa no pescoço, que costuma ser erroneamente diagnosticada como sinal de infecção. A síndrome de Horner (ptose unilateral, miose e anidrose) ou heterocromia da íris (íris com cores distintas) poderá acompanhar o neuroblastoma cervical. Os tumores paraespinhosos poderão se estender pelo forame espinal, causando compressão da medula. Os pacientes podem se apresentar com paresia, paralisia e disfunção da bexiga ou intestino.

Os sítios mais comuns de metástases são osso, medula óssea, linfonodos (regional e disseminado), fígado e tecido subcutâneo. O neuroblastoma possui uma predileção pela metástase do crânio, em particular do osso esfenoide e tecido retrobulbar. Este fato leva à equimose periorbital e à proptose. As metástases hepáticas, particularmente no recém-nascido, podem ser muito significativas. Os nódulos subcutâneos apresentam coloração azulada, com rubor eritematoso associado, que apresenta descoloração à compressão, provavelmente devido à liberação de catecolaminas.

O neuroblastoma também pode estar associado a manifestações paraneoplásicas incomuns. Talvez o exemplo mais marcante seja a apsoclonia-mioclonis, também conhecida como síndrome dos olhos dançantes/pés dançantes. Este fenômeno é caracterizado pelo aparecimento agudo de movimentos rápidos e caóticos, espasmos mioclônicos dos membros e tronco, ataxia e alterações de comportamento. Esse processo, que em geral persiste após o final da terapia, é considerado como secundário à presença de anticorpos antineurais de reação cruzada. Intratável, a diarreia aquosa crônica está associada à secreção de peptídeos intestinais vasoativos pelo tumor. Ambas as síndromes paraneoplásicas estão associadas a desfechos favoráveis.

B. Achados laboratoriais

A anemia está presente em 60% das crianças com neuroblastoma e pode ser devida à doença crônica ou à infiltração da medula. Às vezes, a trombocitopenia pode estar presente, porém a trombocitose é um achado mais comum, mesmo na presença de doença metastática na medula. As catecolaminas urinárias (ácido vanililmandélico e ácido homovanílico) estão elevadas em pelo menos 90% dos pacientes no momento do diagnóstico e deverão ser avaliadas antes da cirurgia.

C. Imagem

As radiografias planas do tumor primário poderão evidenciar calcificações pontilhadas. As metástases ósseas apresentam aparência irregular e lítica. A reação perióstea e as fraturas patológicas também podem ser observadas. A TC fornece mais informações, incluindo a extensão do tumor primário, os seus efeitos nas estruturas adjacentes e a presença de metástases no fígado e linfonodos. Classicamente, em tumores que se originam da glândula suprarrenal, o rim se mostra deslocado inferolateralmente, o que ajuda a diferenciar o neuroblastoma do tumor de Wilms. A RM é útil para determinar a presença de envolvimento da medula espinal em tumores que parecem invadir os forames neurais.

A cintigrafia óssea com tecnécio é feita para avaliação de metástases ósseas, pois o tumor normalmente capta este elemento. A cintigrafia com metaiodobenzil-guanidina (MIBG) também é utilizada para se detectar doença metastática.

D. Estadiamento

O estadiamento do neuroblastoma é realizado de acordo com o International Neuroblastoma Staging System (INSS) (Quadro 29-7). É feita uma biópsia do tumor para se determinar suas características biológicas. Além disso, devem ser realizados aspirados bilaterais com biópsia da medula óssea para avaliar o seu envolvimento.

Os tumores são classificados como favoráveis ou desfavoráveis, com base em suas características histológicas. A amplificação do proto-oncogene *MYCN* é um marcador de comportamento clínico agressivo com progressão rápida da doença. A análise do DNA da célula tumoral também é preditiva para o desfecho. A hiperdiploidia é um achado favorável, ao passo que o DNA diploide está associado a um pior prognóstico.

Tratamento e prognóstico

Os pacientes são tratados com base em um sistema de estratificação de risco pelo COG, pelo estágio determinado pelo INSS, pela idade, pela análise de *MYCN*, pela histologia, pelos achados

Quadro 29-7 International Neuroblastoma Staging System

Estágio	Descrição
1	Tumor localizado com ressecção macroscópica completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsilaterais representativos com microscopia negativa para o tumor.
2A	Tumor localizado com ressecção macroscópica incompleta; linfonodos não aderentes ipsilaterais representativos com microscopia negativa para o tumor.
2B	Tumor localizado com ou sem ressecção macroscópica completa, com linfonodos não aderentes ipsilaterais positivos para o tumor. Os linfonodos aumentados deverão estar negativos em nível microscópico.
3	Tumor unilateral não excisável com infiltração atravessando a linha média, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais; ou tumor unilateral localizado com envolvimento do linfonodo regional contralateral; ou tumor da linha média com extensão bilateral por infiltração (não excisável) ou por envolvimento nodal. A linha média é definida como a coluna vertebral. Os tumores que se originam em um dos lados e cruzam a linha média deverão se infiltrar até ou além do lado oposto da coluna vertebral.
4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele ou outros órgãos, excetuando-se as condições definidas para o estágio 4S.
4S	Tumor primário localizado, conforme definido para os estágios 1, 2A ou 2B, com disseminação limitada à pele, ao fígado ou à medula óssea e limitada a bebês com menos de 1 ano de idade. O envolvimento da medula óssea deverá ser < 10% de células nucleadas.

citogenéticos e pelo índice de DNA. O esteio do tratamento é a ressecção cirúrgica aliada à quimioterapia. O tamanho do tumor, normalmente grande, costuma impossibilitar a ressecção primária. Sob essas circunstâncias, apenas a biópsia é realizada. Após a quimioterapia, um segundo procedimento cirúrgico poderá permitir a ressecção do tumor primário. A radioterapia é, algumas vezes, também necessária. Agentes quimioterápicos eficazes no tratamento do neuroblastoma incluem ciclofosfamida, doxorrubicina, etoposídeo, cisplatina, vincristina e topotecano. Cerca de 80% dos pacientes alcançam remissão completa ou parcial, embora, em caso de doença avançada, a remissão raramente seja durável.

No caso da doença de baixo risco (estágios 1 e 2, com características biológicas favoráveis), apenas a ressecção cirúrgica poderá ser suficiente para alcançar a cura. Bebês com menos de 1 ano com a doença no estágio 4S poderão precisar de pouco ou nenhum tratamento, embora a quimioterapia possa ser iniciada para se evitar complicações mecânicas causadas por uma doença grave. No caso de neuroblastoma de risco intermediário (subpopulações de pacientes com os estágios 3 e 4 da doença), a estratégia primária de tratamento é a cirurgia, em combinação com a quimioterapia. Os pacientes de alto risco (a maioria com estágios 3 e 4 da doença) requerem terapia multimodal, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e TCPH autólogo. A administração do ácido *cis*-retinoico, um agente que induz a diferenciação, pode prolongar a sobrevida livre de doença em casos de neuroblastoma de estágio avançado, quando utilizado no contexto da doença residual mínima (DRM) após o TCPH.

Um ensaio clínico colaborativo recente concluiu que a administração de ch14.18 (um anticorpo monoclonal específico para o antígeno de membrana predominante nas células do neuroblastoma) e de citocinas melhora o curso da doença na população de alto risco após o TCPH. Este tratamento será oferecido a todos os pacientes futuros com doença de alto risco. Um ensaio em andamento da COG com pacientes de alto risco compara o transplante único *versus* o TCPH em *tandem* nesta população. A fenritinide, um retinoide sintético, e o MIBG radiomarcado também estão sendo investigados.

Para as crianças com os estágios 1, 2 e 4S da doença, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 70-90%. Bebês com menos de 460 dias apresentam uma probabilidade superior a 80% de sobrevida. Crianças com mais de 1 ano de idade apresentando o estágio 3 da doença possuem um prognóstico intermediário (aproximadamente 40-70%). Pacientes maiores com a doença no estágio 4 apresentam um prognóstico desfavorável (5-50% de sobrevida por 5 anos a partir do diagnóstico), embora pacientes com idade entre 12-18 meses, com hiperdiploidia e *MYCN* não amplificado, apresentem um excelente prognóstico.

George RE et al.: Hyperdiploidy plus nonamplified *MYCN* confers a favorable prognosis in children 12–18 months old with disseminated neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005;23:6466 [PMID: 16116152].

London WB et al.: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:6459 [PMID: 16116153].

Matthay KK et al.: Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma: A report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. Cancer Lett 2005;228:275 [PMID: 15922508].

Mattay KK et al.: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: Aa Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27:1007 [PMID: 19171716].

Schmidt ML et al.: Favorable prognosis for patients 12–18 months of age with stage 4 nonamplified *MYCN* neuroblastoma: A Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 2005;23:6474 [PMID: 16116154].

National Cancer Institute: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/neuroblastoma

TUMOR DE WILMS (NEFROBLASTOMA)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Massa ou edema abdominal assintomáticos (83%).
- Febre (23%), hematúria (21%).
- Hipertensão (25%), malformações geniturinárias (6%), aniridia, hemi-hipertrofia.

Considerações gerais

Aproximadamente 460 novos casos de tumor de Wilms ocorrem por ano nos EUA, representando 5-6% dos cânceres em crianças com menos de 15 anos de idade. Após o neuroblastoma, este é o segundo tumor abdominal mais comum em crianças. A maior parte dos tumores de Wilms é de ocorrência esporádica. Entretanto, em poucas crianças, os tumores de Wilms se apresentam em um contexto de malformações ou síndromes associadas (p. ex., criptorquidismo, hipospadias, disgênese gonadal, pseudo-hermafroditismo e rim em ferradura), síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Denys-Drash e síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, genitália ambígua e retardo mental).

A média de idade do diagnóstico está relacionada ao sexo e à letalidade, com os tumores bilaterais se apresentando em indivíduos mais jovens do que os unilaterais, e com os meninos sendo diagnosticados mais cedo do que as meninas. O tumor de Wilms ocorre mais comumente entre os 2 e 5 anos de idade; sua ocorrência é rara após os 6 anos. A idade média para o estabelecimento do diagnóstico é de 4 anos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maior parte das crianças com tumor de Wilms se apresenta com aumento progressivo do abdome ou com uma massa abdominal assintomática descoberta por um familiar e/ou profissional de saúde. A massa é em geral lisa e firme, bem demarcada e raramente cruza a linha média, embora possa se estender inferiormente para o interior da pelve. Cerca de 25% dos pacientes estão hipertensos no momento da apresentação. A hematúria intensa é um achado raro, embora a hematúria microscópica ocorra em aproximadamente 25% dos pacientes.

B. Achados laboratoriais

O hemograma costuma estar normal, porém alguns pacientes apresentam anemia secundária à hemorragia para o interior do tumor. O nitrogênio ureico e a creatinina sérica se encontram, em geral, normais. O EGU poderá evidenciar sangue ou leucócitos.

C. Exames de imagem e estadiamento

A ultrassonografia ou a TC do abdome deverá estabelecer a presença de uma massa intrarrenal. Também é essencial que o rim contralateral seja avaliado em relação a sua presença e função, assim como para tumor de Wilms sincrônico. A ultrassonafia de Doppler da veia cava inferior é necessária para investigar presença de extensão da propagação do tumor. O fígado deverá ser investigado quanto à existência de doença metastática. O raio X de tórax deverá ser feito para determinar a existência de metástase pulmonar. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam doença metastática no momento do diagnóstico. Destes, 80% serão portadores de doença pulmonar, e 15%, de metástases hepáticas. As metástases ósseas e cerebrais são extremamente raras e em geral associadas a tipos de tumores renais mais raros e agressivos, como o sarcoma de células claras ou tumor rabdoide; portanto, a cintigrafia óssea e os exames de imagem do cérebro não são realizados rotineiramente. O estágio clínico será decidido na cirurgia e confirmado pelo patologista.

Tratamento e prognóstico

Nos EUA, o tratamento do tumor de Wilms se inicia com a exploração cirúrgica do abdome por meio de abordagem cirúrgica anterior, de modo a permitir a inspeção e a palpação do rim contralateral. O fígado e os linfonodos são inspecionados, e as áreas suspeitas sofrerão biópsia ou excisão. É realizada, então, a ressecção completa do tumor. Todas as tentativas são feitas no sentido de evitar a semeadura (*spillage*) do tumor durante a cirurgia, pois isto poderia aumentar o estadiamento e o tratamento. Como a terapia está condicionada ao estágio do tumor, é fundamental que o cirurgião que realize o procedimento esteja familiarizado com a necessidade de estadiamento.

Além do estadiamento, o tipo histológico do tumor traz implicações para a terapia e o prognóstico. Uma histologia favorável (HF; ver discussão mais adiante) se refere ao tumor de Wilms trifásico clássico e suas variantes. Uma histologia desfavorável (HD) inclui a presença de anaplasia difusa (atipia nuclear extrema) e ocorre em 5% dos tumores de Wilms. A presença de apenas alguns pequenos focos de anaplasia em um tumor de Wilms já representa um prognóstico pior para pacientes com tumores nos estágios II, III e IV. A perda da heterozigose dos cromossomos 1p e 16q representa um fator prognóstico adverso para aqueles com histologia favorável. Após a excisão e o exame patológico do tumor, o paciente será classificado em um estágio que definirá a terapia subsequente.

A melhora no tratamento do tumor de Wilms tem levado a uma taxa global de cura de aproximadamente 90%. O estudo 4 do National Wilms Tumor Study Group's (NWTS-4) demonstrou que as taxas de sobrevida foram melhoradas pela intensificação da terapia durante a fase inicial de tratamento com redução da duração total do tratamento (24 semanas *versus* 60 semanas de tratamento).

O Quadro 29-8 fornece uma visão das recomendações atuais para o tratamento pelo NWTS-5. Os pacientes com tumor de Wilms nos estágios III ou IV necessitam de radioterapia para o tumor primário e para os sítios de metástase. A quimioterapia deverá ser iniciada, preferencialmente, em cinco dias após a cirurgia, e a radioterapia poderá começar em dez dias. O estágio V da

Quadro 29-8 Tratamento do tumor de Wilms

Estágio/Subtipo histológico	Tratamento
HF I-II e HD I	18 semanas (dactinomicina e vincristina)
HF III-IV e anaplasia focal II-IV	24 semanas (dactinomicina, vincristina e doxorrubicina) com radiação
HD II-IV (anaplasia difusa)	24 semanas (vincristina, doxorrubicina, etoposídeo e ciclofosfamida) com radiação

HF, histologia favorável; HD, histologia desfavorável.

doença (tumor bilateral de Wilms) impõe uma estratégia distinta, que consiste em possíveis biópsias renais bilaterais seguidas por quimioterapia e uma segunda cirurgia renal (*second-icole*) poupando o rim. A radioterapia também poderá ser necessária.

Utilizando estas estratégias, as taxas totais de sobrevida em quatro anos, de acordo com o NWTS-4, são as seguintes: estágio I HF, 96%; estágios II a IV HF, 82-92%; estágios I a III HD (anaplasia difusa), 56-70%; estágio IV HD, 17%. Os pacientes com tumor de Wilms recidivante apresentam uma taxa de resgate de aproximadamente 50% após cirurgia, radioterapia e quimioterapia (isoladas ou em combinação). O TCPH também está sendo explorado como uma forma de melhorar as chances de sobrevida após a recorrência.

Considerações futuras

Embora o progresso no tratamento do tumor de Wilms venha sendo extraordinário, importantes questões permanecem para serem respondidas. Questões têm sido levantadas a respeito do papel da quimioterapia pré-nefrectomia, no tratamento do tumor de Wilms. A quimioterapia pré-cirúrgica parece reduzir a ruptura do tumor na ressecção, porém poderá influenciar desfavoravelmente o curso da doença por alterar o estadiamento. Estudos futuros terão o seu foco dirigido para minimizar as toxicidades agudas e crônicas para aqueles com doença de baixo risco e melhorar o curso da doença daqueles com doença recidivante e de alto risco.

Davidoff AM: Wilm's tumor. Curr Opin Pediatr 2009;21(3):357 [PMID: 19417665].

Davidoff AM et al.: The feasibility and outcome of nephronsparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. The St Jude Children's Research Hospital experience: 1999-2006. Cancer 2008;112(9):2060 [PMID: 18361398].

Gratias EJ, Dome JS: Current and emerging chemotherapy treatment strategies for Wilms tumor in North America. Paediatr Drugs 2008;10(2):115 [PMID: 18345721].

Grundy PE et al.: Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7312 [PMID: 16129848].

Wright KD, Green DM, Daw NC: Late effects of treatment of Wilms tumor. Pediatr Hematol Oncol 2009;26(6): 407 [PMID: 19657990].

National Cancer Institute: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/wilms

TUMORES ÓSSEOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor óssea.
- Massa observada ao exame.

Os tumores ósseos malignos primários são raros na infância, registrando apenas o aparecimento de 650-700 casos por ano. O osteossarcoma representa 60% dos casos e ocorre principalmente em adolescentes e adultos jovens. O sarcoma de Ewing é o segundo tumor maligno mais comum de origem óssea e ocorre em bebês até adultos jovens. Ambos os tumores se manifestam predominantemente em indivíduos do sexo masculino.

Os sinais cardinais do tumor ósseo são a dor no local do envolvimento, em geral após um leve trauma, formação de massa e fratura em uma área de destruição cortical do osso.

1. Osteossarcoma

Considerações gerais

Embora o osteossarcoma seja a sexta neoplasia mais comum da infância, ocupa o terceiro lugar entre os adolescentes e jovens adultos. Esse pico de ocorrência durante o surto de crescimento do adolescente sugere uma relação causal entre o crescimento rápido do osso e a transformação maligna. Dados epidemiológicos fornecem evidências adicionais para a existência desta relação, mostrando que pacientes com osteossarcoma são mais altos que seus semelhantes, que a ocorrência mais frequente do osteossarcoma é em sítios onde ocorre o maior aumento do osso em comprimento e tamanho e, ainda, que seu aparecimento é anterior em meninas, considerando os meninos de mesma faixa etária, correspondendo ao surto de crescimento mais precoce nas primeiras. A metáfise dos ossos tubulares longos é primariamente afetada. O fêmur distal representa mais de 40% dos casos, seguido em frequência pela tíbia proximal, pelo úmero proximal e pelo fêmur médio e proximal.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dor sobre a área envolvida é o sintoma comum de apresentação, com ou sem massa de tecido mole associada. Os pacientes geralmente apresentam os sintomas durante vários meses anteriores ao diagnóstico. Os sintomas sistêmicos (febre, perda de peso) são raros. A avaliação laboratorial poderá revelar níveis séricos elevados de fosfatase alcalina ou de LDH.

B. Exames de imagem e estadiamento

Achados radiológicos mostram destruição permeativa do padrão trabecular do osso normal, com margens indistintas. Além disso, a formação perióstea do novo osso e a elevação do córtex ósseo poderão criar um triângulo de Codman. Poderá se observar, com frequência, a presença de uma massa de tecido mole com calcificações distribuídas em um padrão radial ou de raios de sol. A RM é mais sensível para se definir a extensão do tumor primário e vem substituindo, amplamente, a TC. Os sítios mais comuns de metástase são o pulmão (≤ 20% dos casos recém-diagnosticados) e os sítios ósseos adicionais (10%). A TC do tórax e a cintigrafia óssea são essenciais para a detecção da doença metastática. A coleta de aspirado e a biópsia da medula óssea não são indicadas.

Apesar do perfil radiográfico bastante característico, é necessária uma amostra de tecido para que o diagnóstico seja confirmado. A localização da incisão da biópsia é de grande importância. Uma incisão mal localizada poderá impedir um procedimento de recuperação de um membro e levar a sua amputação. O cirurgião que irá

realizar o procedimento cirúrgico definitivo deveria realizar a biópsia. Foi proposto um sistema de estadiamento para o osteossarcoma com base na extensão do tumor local e na presença ou ausência de metástases distantes, porém este ainda não foi validado.

Tratamento e prognóstico

Estudos históricos mostraram que mais de 50% dos pacientes que foram apenas submetidos à cirurgia desenvolveram metástases pulmonares em seis meses após o procedimento. Este fato sugere a presença de doença micrometastática no momento do diagnóstico. Ensaios que incluem a quimioterapia adjuvante mostraram melhores taxas de sobrevida livre de doença, entre 55-85%, em pacientes acompanhados por três a dez anos.

Os osteossarcomas são lesões altamente resistentes à radiação; por esse motivo, a radioterapia é inútil no controle primário. A quimioterapia costuma ser administrada antes da cirurgia definitiva (quimioterapia neoadjuvante). Dessa forma, é feito um ataque inicial à doença micrometastática, e o tumor também poderá se beneficiar com a sua redução, facilitando o procedimento de recuperação de um membro. A quimioterapia pré-operatória também possibilita a avaliação histológica detalhada da resposta tumoral aos agentes quimioterápicos. Se a resposta histológica for fraca (> 10% de tecido tumoral viável), a quimioterapia poderá ser alterada de acordo com a necessidade. A quimioterapia pode ser administrada por via intra-arterial ou intravenosa, embora os benefícios da primeira sejam discutíveis. Os agentes eficazes no tratamento do osteossarcoma incluem doxorrubicina, cisplatina, metotrexato de altas doses e ifosfamida.

A cura definitiva requer a ressecção cirúrgica total do tumor, com uma margem de tecido adjacente não envolvido. A amputação, a recuperação do membro e a plastia de rotação (rotação de Van Ness) são igualmente eficazes em alcançar o controle local do osteossarcoma. As contraindicações para a cirurgia conservadora do membro incluem o envolvimento importante do feixe neurovascular pelo tumor, a idade esquelética imatura, particularmente no caso dos tumores de extremidades inferiores, a infecção na região do tumor, o sítio de biópsia inadequado e um envolvimento muscular extenso que poderá levar a um prognóstico funcional desfavorável.

A quimioterapia pós-cirúrgica é geralmente mantida até que o paciente tenha recebido um ano de tratamento. As recidivas após três anos são raras, porém algumas vezes ocorrem de forma tardia. A resposta histológica à quimioterapia neoadjuvante é um excelente preditor do desfecho. Os pacientes com doença localizada e 90% de necrose do tumor apresentam uma taxa de sobrevida livre de doença entre 70-85%. Outros fatores prognósticos favoráveis incluem as lesões esqueléticas distais, maior duração dos sintomas, idade superior a 20 anos, sexo feminino e índice de DNA tumoral próximo à diploidia. Os pacientes que apresentam doença metastática no momento do diagnóstico, ou lesões ósseas multifocais, não apresentam boa evolução, apesar dos avanços na quimioterapia e nas técnicas cirúrgicas.

2. Sarcoma de Ewing

Considerações gerais

O sarcoma de Ewing representa apenas 10% dos tumores ósseos malignos primários; ocorrem menos de 200 novos casos por ano nos EUA. Esta é primariamente uma doença que acomete os homens brancos, raramente afeta os negros e aparece, na maioria dos casos, na segunda década de vida. O sarcoma de Ewing é considerado uma neoplasia de "células pequenas, redondas e azuis". O diagnóstico diferencial inclui rabdomiossarcoma, linfoma e neuroblastoma. Embora seja mais comumente observado no osso, ele também pode ocorrer nos tecidos moles (sarcoma de Ewing extraósseo ou tumor neuroectodérmico periférico [TNEP]).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dor no local do tumor primário é o sinal mais comumente observado, com ou sem edema e eritema. Nenhum achado laboratorial específico é característico do sarcoma de Ewing, porém pode-se obervar um nível elevado de LDH, que, quando presente, representa um achado de significância prognóstica. Os sintomas associados incluem febre e perda de peso.

B. Imagem e estadiamento

A aparência radiológica do sarcoma de Ewing é semelhante à do osteossarcoma, embora o sarcoma de Ewing envolva, em geral, as diáfises dos ossos longos. O esqueleto axial central origina 40% dos tumores de Ewing. A avaliação de um paciente diagnosticado como portador de sarcoma de Ewing deverá incluir uma RM da lesão primária, para se definir a extensão da doença local tão precisamente quanto possível. Este fato é imperativo para se planejar os futuros procedimentos de cirurgia ou radioterapia. A doença metastática está presente em 25% dos pacientes no momento do diagnóstico. O pulmão (38%), o osso (particularmente a coluna) (31%) e a medula óssea (11%) são os sítios mais comuns de metástase. A TC do tórax, a cintigrafia óssea e a realização de aspirado e biópsia bilaterais da medula óssea são essenciais para o planejamento do estadiamento.

A realização de uma biópsia é essencial para o estabelecimento do diagnóstico. Histologicamente, o sarcoma de Ewing consiste em camadas de células indiferenciadas com núcleos hipercromáticos, bordos celulares bem definidos e citoplasma escasso. A necrose é comum. Poderá ser necessária a realização de procedimentos de microscopia eletrônica, imunocitoquímica e citogenética para se confirmar o diagnóstico. Uma amostra generosa da biópsia de tecido é, em geral, necessária para o diagnóstico, porém o início da quimioterapia não deverá ser retardado.

Uma anormalidade citogenética compatível, t(11;22), tem sido identificada no sarcoma de Ewing e no TNEP e está presente em 85-90% dos tumores. Esses tumores também expressam o proto-oncogene c-*myc,* que poderá ser útil para diferenciar o sarcoma de Ewing do neuroblastoma, que não expressa o gene em questão.

Tratamento e prognóstico

A terapia normalmente se inicia com a administração de quimioterapia após a biópsia e é seguida por medidas de controle local. Dependendo de diversos fatores, incluindo o sítio primário do tumor e a resposta à quimioterapia, o controle local poderá ser alcançado por cirurgia, radioterapia ou pela combinação desses métodos. Após o controle local, a quimioterapia continuará por

aproximadamente um ano. O tratamento eficaz para o sarcoma de Ewing emprega combinações de dactinomicina, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo e ifosfamida. Dados recentes mostraram que a administração da quimioterapia a cada duas semanas, em vez de três semanas, melhorou a sobrevida livre de eventos para o sarcoma de Ewing localizado.

Os pacientes com tumores primários pequenos localizados apresentam uma taxa de sobrevida livre de doença de 50-70%. No caso de pacientes com doença metastática e grandes tumores primários pélvicos, a sobrevida é ruim. O TCPH autólogo está sendo investigado como uma possibilidade para o tratamento destes pacientes de alto risco.

Bernstein M et al.: Ewing's sarcoma family of tumors: Current management. Oncologist 2006;11:503 [PMID: 16720851].
Grimer RJ et al.: Surgical options for children with osteosarcoma. Lancet Oncol 2005;6:85 [PMID: 15683817].
Heare T et al.: Bone tumors. Curr Opin Pediatr 2009;21(3):365 [PMID: 19421061].
Marina N et al.: Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. Oncologist 2004;19:422 [PMID: 15266096].
Meyer JS et al.: Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer 2008;51(2):163 [PMID:18454470].
Subbiah V et al.: Ewing's sarcoma: Standard and experimental treatment options. Curr Treat Options Oncol 2009;10(1–2):126 [PMID: 19533369].

RABDOMIOSSARCOMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Massa indolor, progressivamente crescente; proptose; secreções crônicas (nasal, aural, sinusal, vaginal); paralisia dos nervos cranianos.
- Obstrução urinária, constipação, hematúria.

Considerações gerais

O rabdomiossarcoma é o sarcoma mais comum de tecidos moles que ocorre na infância e representa 10% dos tumores sólidos neste período. O seu pico de incidência ocorre entre 2 e 5 anos de idade; 70% das crianças são diagnosticadas antes dos 10 anos. Um segundo pico menor é observado em adolescentes com tumores de extremidade. Os homens são mais comumente afetados do que as mulheres.

O rabdomiossarcoma pode ocorrer em qualquer lugar do corpo. Quando o rabdomiossarcoma mimetiza o músculo estriado e mostra estrias transversais ao microscópio óptico, o diagnóstico é imediato. Algumas vezes, é necessário o uso da imuno-histoquímica, microscopia eletrônica ou análise cromossômica para se estabelecer o diagnóstico. O rabdomiossarcoma é, desta forma, classificado em subtipos com base em suas características patológicas: embrionário (60-80%), do qual o tipo botrioide é uma variante, alveolar (aproximadamente 15-20%), sarcoma indiferenciado (8%), pleomórfico, que é encontrado em adultos (1%) e outros (11%). Estes subtipos aparecem em sítios característicos e apresentam potencial para metástase e cursos distintos.

Embora a patogênese do rabdomiossarcoma seja desconhecida, tem sido observada uma pré-disposição genética em casos raros. A síndrome de Li-Fraumeni resulta de uma mutação hereditária do gene supressor de tumor *p53*, que leva a um alto risco de sarcomas do osso e de tecidos moles na infância, além de câncer de mama e outras neoplasias antes dos 45 anos de idade. Duas translocações cromossômicas características [t(2:13) e t(1;13)] têm sido descritas no rabdomiossarcoma alveolar. A translocação t(1;13) parece ser uma característica de bom prognóstico em pacientes com rabdomiossarcoma alveolar metastático, ao passo que a t(2;13) está associada a desfechos desfavoráveis.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas apresentados pelo rabdomiossarcoma resultam de distúrbios do funcionamento normal do corpo, devidos ao crescimento do tumor (Quadro 29-9). Por exemplo, os pacientes

Quadro 29-9 Características do rabdomiossarcoma

Sítio Primário	Frequência (%)	Sinais e sintomas	Subtipo patológico predominante
Cabeça e pescoço	**35**		Embrionário
Órbita	9	Proptose	
Parameningeal	16	Paralisia do nervo craniano; obstrução aural ou sinusal com ou sem drenagem	
Outros	10	Indolor, massa progressivamente crescente	
Geniturinário	**22**		Embrionário (variante botrioide na bexiga e na vagina)
Bexiga e próstata	13	Hematúria, obstrução urinária	
Vagina e útero	2	Massa pélvica, descarga vaginal	
Paratesticular	7	Massa indolor	
Extremidades	**18**	Adolescentes, edema na parte do corpo afetada	Alveolar (50%), indiferenciado
Outros	**25**	Massa	Alveolar, indiferenciada

com rabdomiossarcoma orbital se apresentam com proptose, e os pacientes com rabdomiossarcoma de bexiga podem se apresentar com hematúria, obstrução urinária ou massa pélvica.

B. Exames de imagem

Um raio X simples e uma TC e/ou RM deverão ser obtidos para se determinar a extensão do tumor primário e avaliar os linfonodos regionais. Uma TC do tórax é feita para afastar a possibilidade de metástase pulmonar, o sítio mais comum de metástases no momento do diagnóstico. Deve-se fazer uma pesquisa do esqueleto e uma cintigrafia óssea para determinar a existência de metástases ósseas. Biópsias e aspirados bilaterais da medula óssea são obtidos para afastar a possibilidade de infiltração da medula óssea. Estudos adicionais poderão ser necessários para determinados sítios. Por exemplo, em tumores primários parameningeais, realiza-se uma punção lombar para avaliar a presença de células tumorais no líquido cerebrospinal.

Tratamento

O manejo e o tratamento ideais para o rabdomiossarcoma são complexos e requerem a combinação de modalidades terapêuticas. Quando possível, o tumor deverá ser excisado, o que nem sempre é factível devido aos seus local de origem e tamanho. Quando apenas a ressecção parcial do tumor é possível, o procedimento operatório é geralmente limitado à biópsia e à retirada de amostras dos linfonodos. A cirurgia para redução do volume de um tumor não ressecável poderá melhorar o curso da doença. A quimioterapia pode, algumas vezes, converter um tumor inoperável em passível de ressecção. Em geral, realiza-se um segundo procedimento para remover uma possível doença residual e confirmar a resposta clínica à quimioterapia e à radioterapia, por volta da vigésima semana de tratamento.

A radioterapia é um método eficaz de controle local do tumor para doença residual, tanto microscópica como macroscópica. Ela é administrada, em geral, em todos os pacientes, com a única exceção daqueles com tumor localizado que tenha sido completamente ressecado. Todos os pacientes com rabdomiossarcoma recebem quimioterapia, mesmo quando o tumor é totalmente removido após o diagnóstico. O regime exato e a duração da quimioterapia são determinados por sítio primário, grupo e presença de metástases nodais. A vincristina, a dactinomicina e a ciclofosfamida têm mostrado a maior eficácia no tratamento do rabdomiossarcoma. Agentes mais recentes, como o irinotecan, também estão sendo utilizados no tratamento de linha de frente do rabdomiossarcoma metastático, com base em respostas satisfatórias nos casos de doença recidivante. Estratégias mais recentes de tratamento para pacientes de alto risco incluem diferentes combinações de fármacos e esquemas de dosagem, incluindo fatores de crescimento hematopoiéticos, radioterapia hiperfracionada e TCPH autólogo.

Prognóstico

A idade do paciente, a extensão do tumor no momento do diagnóstico, o sítio primário, o subtipo patológico e a resposta ao tratamento influenciam, em conjunto, a taxa de sobrevida livre de doença desde o diagnóstico. As crianças que apresentam doença localizada ao diagnóstico possuem uma taxa de sobrevida livre de doença entre 70-75% em 3 anos, ao passo que aquelas com doença metastática na apresentação têm um pior prognóstico (39% em três anos).

Hayes-Jordan A, Andrassy R: Rhabdomyosarcoma in children. Curr Opin Pediatr 2009;21(3):373 [PMID:19448544].

Joshi D et al.: Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2004;42:64 [PMID: 14752797].

Raney RB et al.: Results of treatment of fifty-six patients with localized retroperitoneal and pelvic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV, 1991–1997. Pediatr Blood Cancer 2004;42:618 [PMID: 15127417].

Raney RB et al.: Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rational for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(4):215 [PMID:11846299].

Rodeberg D, Paidas C: Childhood rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg 2006;15(1):57 [PMID:16458847].

National Cancer Institute: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/childrhabdomyosarcoma

RETINOBLASTOMA

Considerações gerais

O retinoblastoma é uma neoplasia neuroectodérmica que se origina a partir de células embrionárias da retina, representando 3% das doenças malignas que acometem crianças com menos de 15 anos de idade. Ele é o tumor intraocular mais comum em pacientes pediátricos e causa 5% dos casos de cegueira infantil. Nos EUA, ocorrem de 200-300 novos casos por ano. Esta é uma neoplasia característica do início da infância, com 90% dos tumores diagnosticados antes dos cinco anos de idade. O envolvimento bilateral ocorre em 20-30% das crianças e é diagnosticado em uma idade menor (idade média de 14 meses) do que a doença unilateral (idade média de 23 meses).

O retinoblastoma é o protótipo dos cânceres hereditários devido a uma mutação no gene retinoblastoma (*RB1*), que está localizado no braço longo do cromossomo 13 (13q14). Este gene é um gene supressor de tumor que normalmente controla o crescimento celular. Quando o gene é inativado, como ocorre no retinoblastoma, o crescimento celular é descontrolado e leva à formação de tumor. A inativação de ambos os alelos de *RB1* na mesma célula é necessária para a formação do tumor.

São conhecidas duas formas de retinoblastoma: hereditária e não hereditária. Com base nas diferentes características clínicas de ambas as formas, Knudson propôs uma hipótese de "dois sinais" para o desenvolvimento do retinoblastoma. Ele postulou que são necessários dois eventos independentes para uma célula adquirir o potencial tumoral. As mutações no lócus *RB1* podem ser hereditárias ou ocorrer espontaneamente. Nos casos hereditários, a primeira mutação se origina durante a gametogênese, espontaneamente (90%) ou por transmissão de um genitor (10%). Essa mutação está presente em cada célula da retina e em todas as outras células somáticas e germinativas. Noventa por cento dos indivíduos portadores dessa mutação germinativa desenvolverão retinoblastoma. Para a formação do tumor, deverá

ocorrer a perda do segundo alelo de *RB1* em uma célula; a perda de um único alelo seria insuficiente para a formação do tumor. A segunda mutação ocorre em uma célula somática (retina). Nos casos não hereditários (60%), ambas as mutações se originam em uma célula somática após a ocorrência da gametogênese.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Crianças com retinoblastoma geralmente são levadas ao atendimento médico enquanto o tumor ainda está confinado ao globo. Embora presente ao nascimento, o retinoblastoma não costuma ser detectado até que tenha chegado a um tamanho considerável. A leucocoria (reflexo pupilar branco) é o sinal mais comum (encontrado em 60% dos pacientes). Os pais poderão notar uma aparência incomum do olho ou uma assimetria dos olhos em uma fotografia. O diagnóstico diferencial da leucocoria inclui granuloma causado pelo *Toxocara canis*, hamartoma astrocítico, retinopatia da prematuridade, doença de Coats e vítreo primário hiperplásico persistente. O estrabismo (em 20% dos pacientes) é observado quando o tumor envolve a mácula e a visão central é perdida. Raramente (em 7% dos pacientes), a manifestação inicial é de olho vermelho com dor por glaucoma, hifema ou proptose. Um único foco ou múltiplos focos de tumor podem ser vistos em um ou em ambos os olhos no momento do diagnóstico. O envolvimento bilateral ocorre em 20-30% das crianças.

B. Avaliação diagnóstica

Em caso de suspeita de retinoblastoma, deve-se proceder a um exame oftalmológico detalhado sob anestesia geral. O oftalmologista estabelece o diagnóstico de retinoblastoma pela visualização do tumor no interior do olho, sem confirmação patológica. A presença de uma massa rósea esbranquiçada se projetando para o interior do humor vítreo sugere o diagnóstico; calcificações intraoculares e semeadura vítrea são praticamente patognomônicas do retinoblastoma. Uma TC da órbita e uma RM das órbitas e do cérebro detectam a calcificação intraocular, avaliam a infiltração do tumor no nervo óptico e detectam a extensão extraocular do tumor. Podem ser observados um ou múltiplos focos do tumor em um ou ambos os olhos no momento do diagnóstico. A presença de metástase na medula e nas meninges pode ser investigada pela realização de biópsia/aspirados bilaterais da medula óssea, além da citologia do líquido cerebrospinal.

Tratamento

Cada olho é tratado de acordo com o seu potencial de visão útil, e são feitas todas as tentativas para que a visão seja preservada. A escolha da terapia depende do tamanho, da localização e do número de lesões intraoculares. As indicações absolutas para a enucleação incluem a ausência de visão, a presença de glaucoma neovascular, a incapacidade de examinar o olho tratado e a incapacidade de controlar o crescimento do tumor com o tratamento conservador. A irradiação por feixe externo é o esteio principal da terapia, administrando-se uma dose total de 35-45 Gy. Entretanto, muitos centros estão investigando o papel da quimioterapia sistêmica para o tratamento do retinoblastoma confinado ao globo e, atualmente, a eliminação da radioterapia por feixe externo já está sendo aceita. Crioterapia, fotocoagulação e placas radioativas podem ser utilizadas para controlar localmente o tumor. Os pacientes com doença metastática recebem quimioterapia.

As crianças com retinoblastoma confinado à retina (seja unilateral ou bilateral) apresentam um excelente prognóstico, com taxas de sobrevida superiores a 90% em cinco anos. A mortalidade está diretamente correlacionada à extensão do envolvimento do nervo óptico, à extensão orbital do tumor e à invasão coroide maciça. Os pacientes que apresentam comprometimento do nervo óptico além da lâmina crivosa, apresentam uma taxa de sobrevida de apenas 40% em cinco anos. Os pacientes com disseminação metastática ou meningeal raramente sobrevivem, embora a quimioterapia intensiva e o TCPH resultem em sobrevida a longo prazo em alguns pacientes.

Os pacientes com mutação germinativa (forma hereditária) apresentam um risco significativo para o desenvolvimento de tumores secundários. Os osteossarcomas representam 40% desses tumores. As neoplasias malignas secundárias ocorrem tanto nos pacientes que receberam radioterapia quanto nos outros que não foram tratados. A incidência acumulada, em 30 anos, para a ocorrência de uma segunda neoplasia é de 35% nos pacientes que receberam radioterapia e de 6% naqueles que não sofreram o tratamento. O risco continua a aumentar ao longo do tempo. Embora a radiação contribua para o risco, é a presença do próprio gene do retinoblastoma a responsável pelo desenvolvimento dos tumores não oculares nesses pacientes.

Abramson DH, Sxhefler AC: Update on retinoblastoma. Retina 2004;24:828 [PMID: 15579980].

Canty CA: Retinoblastoma: An overview for advanced practice nurses. J Am Acad nurse Pract 2009;21(3):149 [PMID:19302690].

Kiss S, Leiderman YI, Mukai S: Diagnosis, classification and treatment of retinoblastoma. Int Ophthalmol Clin 2008;48(2):135 [PMID: 18427266].

Lin P,O'Brien JM: Frontiers in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 2009;148(2):192 [PMID:19477707].

Rodriguez-Galindo C et al.: Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. J Clin Oncol 2003; 15:2019 [PMID: 12743157].

Sastre X et al.: Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. Arch Pathol Lab Med 2009;133(8):1199 [PMID:19653709].

Shields C et al.: Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. Retina 2004;24:849 [PMID: 15579981].

TUMORES HEPÁTICOS

Dois terços das massas hepáticas observadas na infância são malignos. Noventa por cento das neoplasias hepáticas se referem ao hepatoblastoma ou ao carcinoma hepatocelular. O hepatoblastoma representa a grande maioria dos tumores hepáticos em crianças com menos de 5 anos de idade, e o carcinoma hepatocelular, a maioria encontrada em crianças entre 15-19 anos de idade. As características destas neoplasias hepáticas são comparadas no Quadro 29-10. Dos tumores benignos, 60% são hamartomas ou tumores vasculares, como os hemangiomas. Existem evidências crescentes sobre a forte associação entre a prematuridade e o risco de hepatoblastoma.

Quadro 29-10 Comparação entre o hepatoblastoma e o carcinoma hepatocelular na infância

	Hepatoblastoma	Carcinoma hepatocelular
Idade média na apresentação	1 ano (0-3 anos)	12 anos (5-18 anos)
Proporção sexo masculino/feminino	1,7:1	1,4:1
Condições associadas	Hemi-hipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, prematuridade, síndrome de Gardner	Infecção pelo vírus da hepatite B, tirosinemia hereditária, cirrose biliar, deficiência da α_1-antitripsina
Características patológicas	Células fetais ou embrionárias; componente mensenquimal (30%)	Grandes células tumorais pleomórficas e células tumorais gigantes
Lesão hepática solitária	80%	20-50%
Características específicas no diagnóstico	Osteopenia (20-30%), precocidade isossexual (3%)	Hemoperitôneo, policitemia
Características laboratoriais		
Hiperbilirrubinemia	5%	25%
AFP elevada	> 90%	50%
Testes de função hepática anormais	15-30%	> 30-50%

AFP, α-fetoproteína.

As crianças com tumores hepáticos geralmente procuram assistência médica em razão do aumento do abdome. Aproximadamente 10% dos hepatoblastomas são identificados pela primeira vez em um exame de rotina. Anorexia, perda de peso, vômitos e dor abdominal estão mais comumente associados ao carcinoma hepatocelular. O nível sérico de α-fetoproteína está, algumas vezes, elevado e é um excelente marcador para a resposta ao tratamento.

Estudos de imagem devem incluir ultrassom abdominal, TC ou RM. Os tumores malignos apresentam um padrão hiperecoico difuso na ultrassonografia, e os tumores benignos costumam ser fracamente ecoicos. As lesões vasculares contêm áreas com vários graus de ecogenicidade. O ultrassom também é útil para a obtenção de imagens das veias hepáticas, porta e cava inferior. A TC e, em particular, a RM são importantes para definir a extensão do tumor no interior do fígado. A TC de tórax e osso deve ser realizada para se avaliar a disseminação da metástase. Como o envolvimento da medula óssea é bastante raro, a realização de aspirados e biópsias de medula não é indicada.

O prognóstico para crianças com neoplasias hepáticas depende do tipo de tumor e da possibilidade de ressecção. A ressecção completa é essencial para a sobrevida. A quimioterapia poderá reduzir o tamanho da maioria dos hepatoblastomas. Após a biópsia da lesão, a quimioterapia neoadjuvante é administrada antes da tentativa de ressecção cirúrgica completa. A quimioterapia com frequência converte um tumor inoperável em uma lesão completamente ressecável e pode, também, erradicar uma doença metastática. Cerca de 50-60% dos hepatoblastomas são totalmente ressecáveis, e apenas um terço dos carcinomas hepatocelulares pode ser completamente removido. Mesmo com a ressecção completa, apenas um terço dos pacientes com carcinoma hepatocelular apresenta sobrevida a longo prazo. Um ensaio recente do CCG/Pediatric Oncology Group mostrou que a associação de cisplatina, fluoruracila e vincristina é mais eficaz e menos tóxica do que a primeira associada à doxorrubicina, no tratamento do hepatoblastoma. Outras combinações de fármacos que mostraram benefícios incluem a carboplatina associada ao etoposídeo e a doxorrubicina mais ifosfamida. Transplante de fígado tem mostrado ser uma opção cirúrgica de sucesso para pacientes cujos tumores sejam considerados inoperáveis.

Faraj W et al.: Liver transplantation for hepatoblastoma. Liver Transpl 2008;14:1614 [PMID: 18975296].

Feusner J, Plaschkes J: Hepatoblastoma and low birth weight: A trend or chance observation? Med Pediatr Oncol 2002;39:508 [PMID: 12228908].

Katzenstein HM et al.: Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: Results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. J Clin Oncol 2002;12:2789 [PMID: 12065555].

Katzenstein HM et al.: Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group Phase II study. J Clin Oncol 2002;20:3438 [PMID: 12177104].

Malogolowkin MH et al.: Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. J Clin Oncol 2006;24:2879 [PMID: 16782927].

HISTIOCITOSE DAS CÉLULAS DE LANGERHANS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Erupções cutâneas seborreicas.
- Dermatite de fraldas.
- Secreção aural.
- Dor óssea.

Considerações gerais

A histiocitose da célula de Langerhans (HCL; anteriormente referida como histiocitose X) é um conjunto de distúrbios raros e pouco compreendidos. Ela pode ocorrer como uma lesão isolada ou como uma doença sistêmica disseminada, envolvendo praticamente qualquer local do corpo. O granuloma eosinofílico, a doença de Hand-Schuller-Christian e a doença de Letterer-Siwe são fenômenos englobados neste distúrbio. A HCL não é uma neoplasia verdadeira e sim uma proliferação clonal e reativa de células histiocíticas normais, provavelmente resultantes de um defeito imunorregulador.

A característica patológica distinta é a proliferação de células histiocíticas além do que seria observado em um processo inflamatório normal. Os histiócitos de Langerhans apresentam as seguintes características típicas: na microscopia óptica, os núcleos se mostram profundamente indentados (forma de grão de café) e alongados, e o citoplasma é pálido, distinto e abundante. As características diagnósticas adicionais incluem a identificação dos grânulos de Birbeck na microscopia eletrônica, a expressão de CD1 na superfície celular e a imunocoloração positiva da proteína S-100.

Achados clínicos

Como a HCL inclui um amplo espectro de doenças, a sua apresentação pode ser variável, desde uma simples lesão assintomática até uma doença amplamente disseminada.

Os pacientes com doença localizada se apresentam primariamente com lesões limitadas ao osso. Ocasionalmente observadas em radiografias obtidas por outras razões, essas lesões são bem demarcadas e com frequência encontradas no crânio, nas clavículas, costelas e vértebras, podendo ser dolorosas. Os pacientes também poderão se apresentar com doença localizada na pele, algumas vezes sob a forma de uma dermatite das fraldas de difícil resolução.

Lesões ósseas, febre, perda de peso, otite média, exoftalmia e diabetes insípido ocorrem em um pequeno número de crianças com a doença. Crianças que apresentam esta doença multifocal, chamada anteriormente de doença de Hand-Schuller-Christian, em geral possuem sintomas generalizados e disfunção orgânica.

As crianças com HCL disseminada (antes chamada de doença de Letterer-Siwe) se apresentam, antes dos 2 anos de idade, com erupção cutânea seborreica, febre, perda de peso, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e anormalidades hematológicas.

O diagnóstico é estabelecido a partir da biópsia do órgão envolvido. A investigação deve incluir hemograma, testes de função hepática e renal, uma pesquisa geral do esqueleto ou cintigrafia óssea com tecnécio e análise da densidade urinária, para afastar a hipótese de diabetes insípido.

Tratamento e prognóstico

O curso da HCL é muito variável, porém o processo costuma se resolver espontaneamente. As lesões isoladas poderão prescindir de quaisquer terapias. Os corticosteroides intralesionais, a curetagem e a radioterapia de baixa dose são medidas úteis para o tratamento local de lesões focais sintomáticas. Os pacientes com doença localizada apresentam um excelente prognóstico.

A doença multifocal é normalmente tratada com quimioterapia sistêmica. A prednisona e a vinblastina são usadas na doença multifocal ou quando a doença envolve outros órgãos como fígado, baço e sistema hematopoiético. Os agentes são administrados repetida ou continuamente até a resolução das lesões; os fármacos poderão ser, então, gradualmente reduzidos e, por fim, interrompidos. Um protocolo terapêutico comum para a HCL é o HCL III. Outros agentes quimioterapêuticos ativos incluem a 6-mercaptopurina, o metotrexato e o etoposídeo. O TCPH também poderá ser empregado com sucesso nos casos refratários.

A doença multifocal é menos previsível, porém a maioria dos casos se resolve sem sequelas. A idade, o grau de envolvimento do órgão e a resposta à terapia são os fatores prognósticos mais importantes. Os bebês com doença disseminada tendem a apresentar um pior prognóstico, com taxas de mortalidade próximas a 50%. As novas estratégias de tratamento para pacientes que não respondem à quimioterapia convencional têm sido avaliadas em pequenos estudos. A 2-clorodesoxiadenosina (2-CDA) vem sendo utilizada com algum sucesso. As estratégias terapêuticas direcionadas para a resposta imune comprometida, utilizando α-interferona ou etanercept (antifator de necrose tumoral-α), também têm sido descritas.

Cooper N et al.: The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. Bone Marrow transplant 2008;42(Suppl 2): S47 [PMID:18978744].
Gasent Blesa JM et al.: Langerhans cell histiocytosis. Clin Transl Oncol 2008;10(11):688 [PMID:19015065].
Henter JI et al.: Successful treatment of Langerhan's cell histiocytosis with etanercept. N Engl J Med 2001;345:1577 [PMID: 11794238].
Jubran RF et al.: Predictors of outcome in children with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2005;45:37 [PMID: 15768381].
Rodriquez-Galindo C et al.: Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Am J Hematol 2002;69:179 [PMID: 11891804].
Satter EK, High WA: Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society. Pediatr Dermatol 2008;25(3):291 [PMID:18577030].
Weitzman S, Egeler RM: Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. Curr Opin Pediatr 2008;20(1):23 [PMID: 18197035].
www.histiocytesociety.org

TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS

Amy K. Keating, MD, Roger H. Giller, MD, e Ralph R. Quinones, MD

INDICAÇÕES E RACIONAL

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) ou células-tronco hematopoiéticas, normalmente referido como transplante de medula óssea (TCM), é considerado a terapia padrão para uma série de neoplasias, distúrbios hematopoiéticos (anemia aplástica, hemoglobinopatias), doenças de depósito e imunodeficiências graves.

O racional para o TCPH em pacientes com distúrbios não malignos é a substituição dos elementos hematopoiéticos ou

linfoides ausentes ou deficientes pelas células progenitoras transplantadas. No caso de crianças com distúrbios oncológicos, o racional para o TCPH é multifacetado. Uma vez que o funcionamento da medula é recuperado pelas células progenitoras hematopoiéticas, doses mais elevadas de quimioterapia e/ou radiação poderão ser administradas, o que poderá sobrepujar a resistência da célula cancerosa e levar à morte da célula tumoral. Adicionalmente, em pacientes que recebem um TCPH alogeneico (células progenitoras de outros indivíduos), as células linfoides do doador poderão reconhecer o câncer como estranho e efetivar uma resposta imune contra a neoplasia, um conceito conhecido como efeito do enxerto *versus* hospedeiro (EVH).

FUNDAMENTOS DO TCPH

O TCPH é normalmente descrito pela origem da célula progenitora e pelo regime preparatório utilizado. As origens do TCPH podem ser divididas em duas principais categorias: autóloga, infusão das próprias células progenitoras hematopoiéticas do próprio paciente, ou alogeneica, infusão das células progenitoras hematopoiéticas de outro indivíduo. As células progenitoras podem ser obtidas a partir da medula óssea, do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical.

O transplante autólogo — geralmente conhecido como "resgate" de células-tronco — é restrito ao tratamento de certas neoplasias pediátricas: neuroblastoma, linfoma, determinados tumores cerebrais, tumores de célula germinativa e sarcoma de Ewing. O transplante autólogo envolve a aplicação de níveis mieloablativos de quimioterapia seguida pelo resgate hematopoiético com a infusão das células progenitoras do próprio paciente. A recidiva da neoplasia continua a ser o maior obstáculo para o transplante autólogo bem-sucedido, provavelmente devido às limitações em se alcançar o controle sistêmico do câncer antes do transplante e à ausência de efeito EVH.

O transplante alogeneico envolve a administração de doses mieloablativas ou submioeloablativas ("minitransplante") de quimioterapia e radioterapia, seguida pela terapia de resgate com células progenitoras de outro indivíduo, seja este um familiar ou alguém não relacionado. A seleção de um doador compatível para o transplante alogeneico é crítica e permanece como um importante desafio. Um doador compatível é aquele que apresenta o maior nível de compatibilidade com os antígenos HLA do receptor, HLA-A, B, C, DR e potencialmente DQ, já que estes são mediadores de rejeição do enxerto e da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH). Cada criança expressa um alelo paterno e um alelo materno dos antígenos HLA. Portanto, a probabilidade de uma criança herdar qualquer combinação específica e ser compatível com outro irmão para que se realize um transplante alogeneico é de um para cada quatro casos. Estão sendo desenvolvidos extensos bancos mundiais de registro para doadores de medula óssea e de sangue de cordão umbilical; entretanto, encontrar um doador não relacionado com compatibilidade adequada ainda pode ser bastante difícil, especialmente para as minorias subrepresentadas.

Os regimes preparatórios variam amplamente, e o esquema específico dependerá da doença do paciente e de suas complicações orgânicas prévias. Um deles poderá utilizar uma combinação de quimioterapias e, em alguns casos, de irradiação total do corpo para induzir mieloablação e imunossupressão no receptor, a fim de permitir uma resposta de sucesso ao enxerto da célula progenitora do doador. Além disso, quando se trata um paciente com doença neoplásica, a terapia preparatória também servirá como um tratamento antineoplásico. Devido à variedade de combinações disponíveis, cada regime irá apresentar diferentes toxicidades e consequências a longo prazo.

O tratamento de suporte, nas primeiras semanas após o transplante, inclui o controle dos efeitos colaterais da quimioterapia, a prevenção e o tratamento de infecções, o suporte nutricional e a indução de imunossupressão, com a intenção de reduzir o desenvolvimento potencial da DEVH nos receptores de TCPH alogeneicos. Além disso, como o paciente pós-TCPH não terá uma medula funcional nas semanas que se seguem à terapia preparatória, ele irá precisar do reforço de elementos sanguíneos. Estes deverão ser depletados de leucócitos, a fim de se reduzir o risco de transmissão de CMV, e irradiados para impedir que a DEVH contamine os linfócitos que ainda restam na mistura sanguínea depletada de leucócitos.

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Os pacientes que sofrem TCPH se tornam profundamente imunocomprometidos por vários meses após o transplante, e as infecções por bactérias, vírus, fungos e protozoários contribuem para morbidade e mortalidade significativas. Durante a fase inicial (até um mês após o transplante), quando ocorrem a neutropenia e o rompimento da mucosa, as bactérias do trato aéreo-digestório do paciente são comumente responsáveis pela bacteriemia. Uma cobertura empírica com antibióticos e a suplementação com imunoglobulina intravenosa reduzem o risco de sepse bacteriana imediatamente após o transplante. A presença de cateteres venosos centrais torna a cobertura de antibióticos contra bactérias gram-positivas uma importante consideração a ser feita no controle da infecção. A reativação do herpes-vírus simples poderá ocorrer em até 70% dos pacientes soropositivos; portanto, normalmente se utiliza a profilaxia com aciclovir. As infecções fúngicas, particularmente por *Candida* e *Aspergillus*, tornaram rotineiro este tipo de profilaxia.

Na fase intermediária (entre um e seis meses após o transplante), os pacientes que sofreram TCPH normalmente recuperam a sua contagem de neutrófilos, porém ainda continuam significativamente comprometidos devido à quantidade e à atividade reduzida dos linfócitos T. Em razão deste defeito relativo das células T, a criança, após o transplante, é suscetível à doença fulminante, súbita e potencialmente fatal causada por patógenos virais, incluindo o CMV após a reativação endógena, assim como os vírus comuns adquiridos na comunidade, como vírus sincicial respiratório, adenovírus, *influenza*, parainfluenza e o metapneumovírus humano. É importante que se reduza a aquisição dessas infecções por meio da higiene cuidadosa das mãos e da restrição de contatos. No caso de infecção, o diagnóstico imediato é crítico, e o uso de terapias antivirais disponíveis, como a inalação de ribavirina, poderá salvar vidas. A administração profilática de aciclovir ajuda a limitar a reativação e as infecções pelos herpes-vírus simples e da varicela-zóster. O foscarnet e o ganciclovir poderão ser utilizados para tratar a reativação/infecção pelo CMV que, quando não tratado, poderá levar à retinite, à enterite e à pneumonia grave. As infecções por protozoários, como a pneumonia pelo *P. jiroveci*,

também representam um risco nesta fase intermediária, e podem ser prevenidas pela profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona ou pentamidina.

A fase tardia (de seis a doze meses após o transplante) é caracterizada pelas infecções por bactérias encapsuladas, como o *Pneumococcus*, devido à disfunção do sistema reticuloendotelial. A reativação do vírus da varicela-zóster, com manifestação clínica de herpes-zóster, também é comum. Os pacientes sob tratamento imunossupressor para a DEVH apresentam um risco aumentado e protraído para todos os tipos de infecção.

DOENÇA DO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

Apesar do uso de agentes imunossupressores, de anticorpos anticélula T e da depleção da célula T da mistura de células do doador, aproximadamente 20-70% dos pacientes que recebem TCPH alogeneico experimentam certo grau de DEVH aguda. Os fatores que influenciam o risco de DEVH incluem o grau de compatibilidade do HLA, a origem das células progenitoras, a idade do paciente e o sexo do doador. A DEVH aguda geralmente ocorre até os primeiros 100 dias após o transplante. A primeira manifestação típica é uma erupção cutânea maculopapular. Biópsias cutâneas poderão ser feitas para se confirmar o diagnóstico. O envolvimento intestinal leva à diarreia secretora, e o comprometimento hepático leva à iceterícia colestática. A DEVH crônica ocorre após o centésimo dia e poderá envolver múltiplos sistemas orgânicos. Ederose cutânea, má absorção, perda de peso, ceratoconjuntivite seca, mucosite oral, insuficiência pulmonar crônica e icterícia colestática são manifestações comuns. O tratamento para a DEVH consiste no uso adicional de agentes imunossupressores.

COMPLICAÇÕES TARDIAS

O acompanhamento tardio dos pacientes com DEVH é essencial. Os pacientes apresentam um risco para a ocorrência de numerosas complicações, incluindo insuficiência pulmonar, catarata, disfunção endócrina afetando o crescimento e a fertilidade, disfunção cardíaca, necrose avascular do osso, retardo no desenvolvimento e neoplasias secundárias.

Embora o entendimento do TCPH possua muitos desafios, ele representa um importante avanço no tratamento de uma variedade de doenças pediátricas graves.

Auletta JJ, Cooke KR: Bone marrow transplantation: New approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host disease. Curr Opin Pediatr Feb 2009;21(1): 30–38 [PMID: 19242239].

Bollard CM et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric oncology. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Kurtzberg J: Update on umbilical cord blood transplantation. Curr Opin Pediatr Feb 2009:21(1):22–29 [PMID: 19253461].

EFEITOS TARDIOS DA TERAPIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Os efeitos tardios do tratamento por cirurgia, radiação e quimioterapia têm sido observados nos sobreviventes de câncer infantil. As atuais estimativas mostram que 1 em cada 700 adultos com menos de 45 anos de idade é um sobrevivente de câncer infantil. Um estudo recente mostrou que 60% dos sobreviventes de câncer pediátrico diagnosticados entre 1970 e 1986 apresentaram pelo menos uma condição crônica. Praticamente qualquer sistema orgânico poderá apresentar sequelas relacionadas a uma terapia prévia de câncer. Este fato gerou a criação de clínicas oncológicas especializadas, cuja função é identificar e fornecer tratamento para estes pacientes.

O Childhood Cancer Survivor Study, um projeto colaborativo pediátrico multi-institucional, foi desenvolvido para investigar os vários aspectos dos efeitos tardios da terapia de câncer infantil em uma coorte de mais de 13.000 sobreviventes do câncer na infância.

COMPLICAÇÕES DO CRESCIMENTO

As crianças que receberam irradiação craniana apresentam o mais alto risco para desenvolver complicações no crescimento. As complicações no crescimento decorrentes da terapia de câncer no sobrevivente pediátrico são geralmente secundárias à lesão direta da glândula hipofisária, levando à deficiência do hormônio do crescimento. Entretanto, novas evidências em crianças tratadas para LLA sugerem que a quimioterapia isolada poderá levar a uma atenuação do crescimento linear, sem que se observe recuperação após a interrupção da terapia. Até 90% dos pacientes que recebem mais de 30 Gy de radiação no SNC irão apresentar deficiência do hormônio do crescimento em um período de dois anos. Aproximadamente 50% das crianças que receberam 24 Gy irão apresentar problemas relacionados ao hormônio do crescimento. Os efeitos da irradiação craniana parecem estar relacionados à idade, sendo particularmente vulneráveis as crianças com menos de 5 anos no momento da terapia. Estes pacientes, em geral, se beneficiam da terapia com hormônio do crescimento. Atualmente, não existem evidências de que essa terapia cause recidiva da neoplasia.

A irradiação espinal inibe o crescimento do corpo vertebral. Em 30% das crianças tratadas, a altura poderá ser inferior ao quinto percentil. A exposição assimétrica da coluna à irradiação poderá levar à escoliose.

O crescimento deverá ser monitorado cuidadosamente, em particular nos jovens sobreviventes de câncer na infância. Os estudos de acompanhamento deverão incluir altura, peso, velocidade de crescimento, pesquisa de escoliose e, quando indicado, dosagem do hormônio do crescimento.

COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS

A disfunção da tireoide, se manifestando por meio de hipotireoidismo, é comum em crianças que sofreram irradiação total do corpo, irradiação craniana ou radioterapia local no pescoço. As crianças com tumores cerebrais que receberam mais de 3.000 cGy se encontram particularmente em risco, assim como aquelas que receberam mais de 4.000 cGy na região do pescoço. O tempo médio para o desenvolvimento de disfunção da tireoide é de 12 meses após a exposição, porém a faixa de variação é ampla. Portanto, os indivíduos em risco deverão ser

monitorados anualmente, por pelo menos sete anos, a partir do final da terapia. Embora os sinais e sintomas do hipotireoidismo estejam presentes, a maioria dos pacientes irá apresentar um nível normal de tiroxina e um nível elevado do hormônio estimulador da tireoide. Estes indivíduos deverão receber reposição de hormônio da tireoide, pois o estímulo persistente da glândula por um nível hormonal elevado poderá predispor a ocorrência de nódulos e carcinomas. Em um registro recente do Childhood Cancer Survivor Study, o câncer de tireoide se apresentou em uma taxa 18 vezes maior do que a esperada para a população geral, em sobreviventes de câncer infantil que haviam recebido irradiação na região do pescoço. O hipertireoidismo, embora raro, também ocorre em pacientes que sofreram irradiação no pescoço.

A puberdade precoce, o retardo de puberdade e a infertilidade são consequências potenciais da terapia antineoplásica. A puberdade precoce, mais comum em meninas, é geralmente resultante da irradiação craniana, levando à ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário. Este fato leva ao fechamento prematuro da epífise e à altura reduzida do adulto. Um análogo do hormônio luteinizante e o hormônio do crescimento são utilizados para interromper a puberdade precoce e facilitar a continuação do crescimento. A disfunção da gônada em meninos é normalmente resultante da irradiação dos testículos. Os pacientes que receberam irradiação testicular como parte da terapia da LLA, irradiação abdominal por doença de Hodgkin ou irradiação total do corpo devido ao TCPH apresentam o mais alto risco. A radiação danifica tanto o epitélio germinativo (produzindo azoospermia) como as células de Leidwig (causando baixos níveis de testosterona e puberdade retardada). Os agentes alcalinizantes, como a ifosfamida e a ciclofosfamida, também podem interferir no funcionamento das gônadas masculinas, levando a oligospermia ou azoospermia, baixos níveis de testosterona e níveis anormais do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). A determinação do tamanho do testículo, a análise do sêmen e a quantificação dos níveis de testosterona, FSH e LH irão ajudar a identificar anormalidades nos pacientes em risco. Quando a terapia apresentar potencial para disfunção das gônadas, deve-se oferecer um banco de espermas no período pré-terapêutico aos adolescentes do sexo masculino.

A exposição dos ovários à radiação abdominal poderá levar ao retardo da puberdade com consequente aumento de FSH e LH e uma redução do estrogênio. As meninas que receberam irradiação total do corpo como preparação para o TCPH e aquelas que receberam irradiação craniospinal se encontram particularmente em risco de apresentarem retardo da puberdade e menopausa precoce. Em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de complicações das gônadas, deve-se obter uma detalhada história menstrual, e os níveis de LH, FSH e estrogênio deverão ser monitorados, quando necessário.

Nenhum estudo, até os dias de hoje, confirmou a existência de um risco elevado para abortos espontâneos, ocorrência de natimortos, nascimentos prematuros, malformações congênitas ou doenças genéticas na prole de sobreviventes de câncer da infância. As mulheres que receberam irradiação abdominal poderão desenvolver insuficiência vascular uterina ou fibrose da musculatura abdominal e pélvica ou do útero e deverão ter a gravidez considerada como de alto risco.

COMPLICAÇÕES CARDIOPULMONARES

A disfunção pulmonar em geral se manifesta como fibrose pulmonar. Os fatores relacionados à terapia que sabidamente causam toxicidade pulmonar incluem certos agentes quimioterápicos, como a bleomicina, as nitrosoureias e o bussulfan, assim como a irradiação do pulmão ou do corpo inteiro. A toxicidade pulmonar resultante de quimioterapia está relacionada com a dose cumulativa total recebida. Os testes de função pulmonar em pacientes com toxicidade induzida pela terapia mostram insuficiência pulmonar restritiva, com difusão reduzida do monóxido de carbono e volumes pulmonares pequenos. Os indivíduos expostos a esses fatores de risco deverão ser aconselhados a não fumar e a fornecer informações corretas da história do tratamento, caso necessitem de anestesia geral.

As complicações cardíacas geralmente resultam da exposição às antraciclinas (daunorrubicina, doxorrubicina e mitoxantrona), que destroem os miócitos e levam ao crescimento inadequado do miocárdio durante o desenvolvimento da criança e, finalmente, poderão levar à insuficiência cardíaca congestiva. A incidência de miocardiopatia causada pela antraciclina aumenta de forma dependente da dose. Pelo menos 5% dos pacientes que recebem uma dose cumulativa de antraciclinas superior a 550 mg/m^2 experimentam uma disfunção cardíaca. Em um estudo recente, as complicações devidas a esses agentes surgiram de seis a 19 anos após a administração dos fármacos. Gestantes que receberam antraciclinas deverão ser acompanhadas de perto para identificar o aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, em caso da observação de miocardiopatia próxima ao momento do parto.

A radioterapia na região do mediastino, que é um componente comum da terapia para a doença de Hodgkin, tem sido relacionada com um risco elevado de doença arterial coronariana; a pericardite restritiva crônica também poderá ocorrer nestes pacientes.

As recomendações atuais incluem a realização de ecocardiograma e eletrocardiograma a cada 1-5 anos, dependendo da idade do paciente na ocasião da terapia, da dose total recebida e da presença ou ausência de irradiação no mediastino. O monitoramento seletivo com várias modalidades é indicado para aqueles que foram tratados com antraciclinas quando tinham menos de 4 anos de idade ou receberam mais de 500 mg/m^2 desses fármacos. A medição dos níveis séricos de troponina-T cardíaca ou do peptídeo natriurético atrial poderão ser úteis na avaliação da cardiotoxidade precoce das antraciclinas.

COMPLICAÇÕES RENAIS

Os efeitos colaterais renais tardios se originam da terapia com cisplatina, agentes alquilantes (ifosfamida e ciclofosfamida) ou da irradiação pélvica. Os pacientes que receberam cisplatina poderão apresentar um *depuração* anormal da creatinina, acompanhada ou não de níveis séricos alterados, bem como de disfunção tubular persistente com hipomagnesemia. Os agentes alquilantes podem causar cistite hemorrágica, que poderá prosseguir após o término da quimioterapia e tem sido associada ao desenvolvimento do carcinoma de bexiga. A ifosfamida também pode

levar à síndrome de Fanconi, que poderá resultar em raquitismo clínico, caso não se proceda a substituição adequada de fosfato. A irradiação pélvica poderá resultar no funcionamento anormal da bexiga com gotejamento, frequência alterada e enurese.

Os pacientes que utilizaram agentes nefrotóxicos, observados em longos acompanhamentos, deverão ser monitorados por urinálise, perfis apropriados dos eletrólitos e pressão sanguínea. A coleta da urina para análise da depuração da creatinina ou a realização de ultrassom renal pode ser indicada para os indivíduos sob suspeita de toxicidade renal.

COMPLICAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS

Os sobreviventes de câncer infantil que receberam irradiação craniana como terapia da LLA ou de tumores cerebrais parecem apresentar o maior risco de sequelas neuropsicológicas. A gravidade dos efeitos da irradiação craniana varia entre os pacientes individuais e depende da dose, do esquema de administração das doses, do tamanho e da localização do campo irradiado, do período de tempo decorrido após o tratamento, da idade da criança na ocasião da terapia e do sexo da criança. As meninas podem ser mais suscetíveis do que os meninos à toxicidade sobre o SNC, devido ao crescimento e desenvolvimento mais rápido do cérebro durante a infância.

Os principais efeitos da irradiação no SNC parecem estar relacionados com capacidade de atenção, habilidade com tarefas não verbais e matemáticas e com a memória de curta duração. Estudos recentes sustentam a associação entre o tratamento sistêmico com metotrexato de alta dosagem, quimioterapia intratecal tripla e, mais recentemente, a dexametasona e o comprometimento cognitivo significativo.

Além disso, os pacientes de câncer pediátrico têm sido considerados portadores de um maior número de problemas de comportamento e de menor competência social, quando comparados a um grupo-controle de irmãos. Os adolescentes sobreviventes de câncer demonstram um senso elevado de fragilidade física e vulnerabilidade, manifestado por hipocondria ou comportamentos fóbicos.

Um relato recente do Childhood Cancer Survivor Study observou que, quando comparados à população em geral, os sobreviventes de câncer na infância e seus irmãos apresentam saúde psicológica positiva, boa qualidade de vida relacionada à saúde e satisfação pela vida. Entretanto, existem subgrupos que poderiam ser indicados para intervenção.

NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS

Aproximadamente 3-12% das crianças que receberam tratamento oncológico irão desenvolver um novo câncer, em um período de 20 anos após o seu primeiro diagnóstico. Esta incidência é dez vezes maior, quando comparada aos indivíduos-controle de mesma idade. Os fatores de risco particulares incluem exposição a agentes alquilantes, epipodofilotoxinas (etoposídeo) e radioterapia, diagnóstico primário de retinoblastoma ou doença de Hodgkin ou presença de uma síndrome de suscetibilidade genética hereditária (síndrome de Li-Fraumeni ou NF). Em recente estudo, a incidência cumulativa estimada de uma segunda neoplasia em uma coorte do Childhood Cancer Survivor Study foi de 3,2%, em um período de 20 anos após o diagnóstico.

As neoplasias hematopoiéticas secundárias (LMA) resultam da terapia com epipodofilotoxinas ou agentes alquilantes. O esquema de administração do fármaco (etoposídeo) e a dose total poderão estar relacionados com o desenvolvimento desta leucemia secundária.

As crianças que receberam radioterapia apresentam um risco de desenvolver neoplasias secundárias, como sarcomas, carcinomas ou tumores cerebrais, no local irradiado. Um estudo recente, examinando a incidência de neoplasias secundárias em uma coorte de pacientes pediátricos com doença de Hodgkin, mostrou que o risco cumulativo para a ocorrência de uma segunda neoplasia pode ser de até 8%, em 15 anos após o diagnóstico. O tumor sólido mais comum foi o câncer de mama (a maioria localizada no campo irradiado), seguido pelo câncer da tireoide. Meninas que foram submetidas à radioterapia entre os 10-16 anos apresentaram o risco mais elevado e uma incidência próxima aos 35%, quando estavam próximas dos 40 anos.

Bassal M et al.: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2006;24:476 [PMID: 16421424].

Chow EJ et al.: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Pediatr 2007;150:370 [PMID: 17382112].

Green DM et al.: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2009;27:2677 [PMID: 19364965].

Henderson TO et al.: Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2007;99:300 [PMID: 17312307].

Lipshultz SE et al.: Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Heart 2008;94:525 [PMID: 18347383].

Oeffinger KC et al.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 2006;355:1572 [PMID: 17035650].

Schultz KA et al.: Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2007;25:3649 [PMID: 17704415].

Zeltzer LK et al.: Psychological outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:435 [PMID: 18268128].

30

Manejo da dor e cuidados pediátricos paliativos e terminais

Brian Greffe, MD
Jeffrey L. Galinkin, MD
Nancy A. King, MSN, RN, CPNP

As crianças vivenciam a dor a um nível no mínimo semelhante ao dos adultos. Vários estudos mostraram que os neonatos e bebês sentem dor e têm memória destas experiências dolorosas. Frequentemente, crianças recebem menos prescrições do que o necessário e subdoses de analgésicos opioides e não opioides, devido a preocupações excessivas sobre depressão respiratória e/ou pouca compreensão da necessidade de medicamentos analgésicos em crianças. Há poucos dados para guiar a administração de muitos dos medicamentos para dor, e a maioria dos medicamentos analgésicos disponíveis no mercado hoje não é oficialmente usada em pacientes pediátricos.

Taddio A, Katz J: The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. Pediatr Drugs 2005;7:245–257 [PMID: 16118561].

AVALIAÇÃO DA DOR

A padronização das mensurações de dor requer o uso de escalas apropriadas. Na maioria das instituições, as escalas de dor são estratificadas por idade (Quadro 30-1) e usadas em toda a instituição, desde a sala de cirurgia até a unidade de internação e no ambulatório, criando uma linguagem comum sobre a dor do paciente. A avaliação da dor por meio de escalas se tornou o "5º sinal vital" nos contextos hospitalares e é documentada, pelo menos, tanto quanto a frequência cardíaca e a pressão sanguínea em muitos centros pediátricos ao redor do mundo. Existem muitas escalas de dor disponíveis, todas com vantagens e desvantagens (Figuras 30-1 e 30-2 e Quadro 30-2, para exemplos). É menos importante qual o tipo de escala usado, desde que seja usado de maneira consistente.

Populações especiais

Os pacientes não comunicativos, como os neonatos, e os que apresentam deficits cognitivos são frequentemente difíceis de avaliar em relação à dor. Para esses pacientes, o uso de uma ferramenta de avaliação apropriada (ver Quadro 30-1) de maneira frequente (a cada 1-2 h) é essencial para assegurar o controle adequado da dor. Para essas populações, as tendências de aumento nos escores da dor são na maioria das vezes um sinal de desconforto.

Bieri D et al.: The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990;41:139–150.

Merkel SI et al.: The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. Pediatr Nurs 1997;23: 293–297.

Wong DL, Baker CM: Smiling faces as anchor for pain intensity scales. Pain 2001;89:295–300.

DOR AGUDA

Definição e etiologia

A dor aguda é causada por uma fonte identificável. Na maioria dos casos, é autolimitada, e o tratamento é um reflexo da gravidade e do tipo de lesão. Em crianças, a maioria das dores agudas é causada por trauma, ou, se no contexto hospitalar, por uma fonte iatrogênica como a cirurgia.

Tratamento

O tratamento da dor aguda depende das condições de cada paciente. Nos cuidados ambulatoriais, o pilar principal do tratamento são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Quadro 30-3). O paracetamol é o AINE mais comumente usado; é administrado via oral ou retal. Ele é mais previsível em seus efeitos com uma dose oral. Também foi verificado que a administração regular (oral, 10-15 mg/kg, retal 20 mg/kg) é melhor do que a administração SN, tanto para a dor menor quanto como terapia adjuvante para a dor maior. A toxicidade do paracetamol é baixa nas doses clinicamente usadas. Entretanto, o uso de paracetamol em conjunto com diversos medicamentos combinados, vendidos com ou sem prescrição, tem sido uma causa frequente de toxicidade. O dano ou insuficiência hepática pode ocorrer com doses excedendo 200 mg/kg/dia. Outros analgésicos orais disponíveis em suspensão são o ibuprofeno (10-15 mg/kg) e o naproxeno (10-20 mg/kg).

Quadro 30-1 Escalas de dor — descrição e uso apropriado à idade

Nome da escala	Tipo	Descrição	Grupo etário
Numérica	Autorrelato	Escala verbal 0-10; 0 = sem dor, 10 = pior dor que você poderia imaginar	Crianças que entendem o conceito de números, grau e ordem; aproximadamente > 8 anos
Escalas de Bieri e Wong-Baker	Autorrelato	6 faces que variam desde nenhuma dor até a pior dor que você pode imaginar	Crianças mais jovens que têm dificuldade com a escala numérica; idade cognitiva 3-7 anos
FLACC	Observação de comportamento	5 categorias: face, pernas, atividade, choro e consolabilidade; a variação do escore total é 0-10; o escore ⩾ 7 indica dor intensa. Figuras 30-1 e 30-2 e Quadro 30-2	Crianças não verbais > 1 ano
CRIES, NIPS, PIPP	Observação do comportamento	Mede um conjunto de critérios padronizados e dá o escore	Bebês não verbais < 1 ano

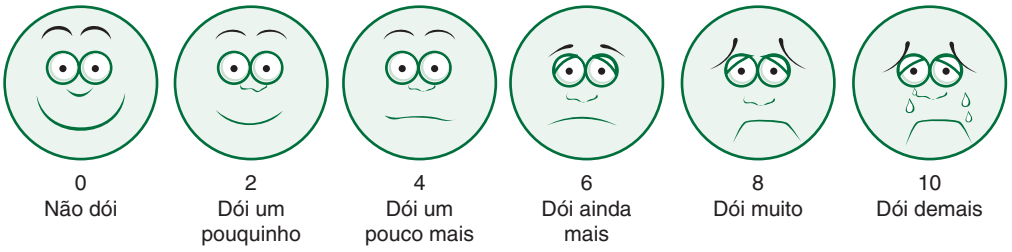
CRIES, ***C***horo ***r***equer saturação de O_2, sinais vitais aumentados (***i****ncreased*), ***e***xpressão e insônia (***s****leeplessness*); FLACC, ***F***ace, Pernas (***l****egs*), ***A***tividade, ***C***horo, ***C***onsolabilidade; NIPS, Escala de Dor no Bebê Neonatal (*Neonatal Infant Pain Scale*); PIPP, Perfil da Dor no Bebê Prematuro (*Premature Infant Pain Profile*).
Motoyama EK, Davis PJ: Smith's *Anesthesia for Infants and Children*, 7th ed. Mosby Elsevier, 2006:436-458.

Quadro 30-2 Ferramenta FLACC de avaliação da dor

Categorias	Escore 0	Escore 1	Escore 2
Face	Nenhuma expressão ou sorriso em particular	Gesto ou careta ocasional, quieto, desinteressado	Careta frequente ou constante, mandíbula fechada, queixo trêmulo
Pernas	Posição normal ou relaxada	Intranquilas, inquietas, tensas	Chutando, ou pernas espichadas
Atividade	Deitado quietamente, posição normal, movimenta-se facilmente	Torcendo-se, deslocando-se de um lado a outro, tenso	Arqueado, rígido, ou contraído
Choro	Sem choro (acordado ou dormindo)	Gemidos ou choro fraco, queixa ocasional	Choro contínuo, gritos ou soluços, queixas frequentes
Consolabilidade	Contente, relaxado	Tranquilizado por ocasional toque, abraço, ou conversa, distraível	Difícil de consolar ou confortar



▲ **Figura 30-1** Escala das Faces de Dor de Bieri, revisada. (Bieri D et al: *The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation, and preliminary investigations for ratio scale properties*. Pain 41:139, 1990.)



▲ **Figura 30-2** Escala de Dor de Wong-Baker. (Wong DL, Baker CM: *Smiling faces as anchor for pain intensity scales*. Pain 9:295, 2001.)

Quadro 30-3 Doses sugeridas para analgésicos não opioides

	Via	Recomendações de dosagem	Meia-vida	Duração
Paracetamol	VO VR	10-15 mg/kg/dose a cada 4-6 h, dose máxima 4.000 mg/dia 40 mg/kg dose inicial, seguido por 10-20 mg/kg/dose a cada 6 h	Neonatos: 2-5 h; adultos 2-3 h	4 h
Ibuprofeno	VO	4-10 mg/kg/dose a cada 6-8 h, dose máxima 40 mg/kg/dia, não exceder 2.400 mg/dia	Crianças 1-7 anos: 1-2 h; adultos: 2-4 h	6-8 h
Cetorolaco	IV	0,5 mg/kg/dose a cada 6 h, máximo de 30 mg/dose, curso máximo de 8 doses	Crianças: ~ 6 h; adultos: ~ 5 h	4-6 h

Quando a dor é mais intensa, os opioides orais podem ser adicionados para uso a curto prazo (Quadro 30-4). Muitos desses opioides vêm associados a um AINE, isto é, oxicodona/paracetamol e hidrocodona/paracetamol. Ao usar esses fármacos combinados, a dose se baseia no componente opioide. O uso simultâneo de outros AINEs similares deve ser interrompido. Os opioides orais mais comumente usados são a oxicodona, a hidrocodona e a codeína. O uso de codeína é menos recomendado devido ao seu metabolismo.

A codeína é metabolizada em morfina via isoenzima citocromo P-450 2D4. De 1 até 10% das pessoas (asiáticos 1-2%, afroamericanos 1-3%, brancos 5-10%) apresentam dificuldades neste metabolismo, como resultado de um polimorfismo genético. Assim, pacientes com esse defeito não obtêm nenhum efeito desse fármaco. Uma porcentagem muito pequena de pacientes (primariamente da África Oriental) é metabolizadora ultrarrápida. Esses pacientes convertem 10-15 vezes mais a quantidade da substância original a um composto ativo, que pode resultar em toxicidade clínica. A morfina, a oxicodona e a hidrocodona são todas disponíveis sob a forma de suspensão, são ativas sob a forma em que são administradas e são metabolizadas por meio de múltiplas vias.

Para a dor intensa que não é amenizada pela administração de analgésicos orais, um opioide intravenoso pode ser usado

Quadro 30-4 Doses sugeridas de opioides orais e intravenosos em bebês e crianças

Opioide	Via	Recomendações de dosagem	Início de ação	Duração
Fentanila	IV intermitente	0,5-1 mcg/kg/dose (melhor para analgesia intermitente de curta duração; titular dose até o efeito)	1-3 min	30-60 min
Hidromorfona	IV	Crianças: 0,015 mg/kg/dose a cada 3-6 h Adolescentes: 1-4 mg a cada 3-6 h	15 min	4-5h
Metadona	IV	0,1 mg/kg/dose a cada 4 h por 2-3 doses, então a cada 6-12 h	10-20 min	6-8 h (22-48 h após doses repetidas)
Morfina	IV intermitente	0,05-0,1 mg/kg/dose a cada 2-4 h	Neonatos: 7-8 h; 1-3 meses: 6 h; 6 meses-2,5 anos: 3 h; 3-19 anos: 1-2 h; adultos: 2-4 h	2-4 h
Codeína	VO	0,5-1 mg/kg/dose a cada 4-6 h, máximo de 60 mg/dose	30-60 min	4-6 h
Hidromorfona	VO	Crianças: 0,03-0,1 mg/kg/dose a cada 4-6 h Adolescentes: 1-4 mg a cada 3-4 h	15-30 min	4-5h
Hidrocodona	VO	Crianças: 0,15-0,2 mg/kg/dose a cada 4-6 h Adolescentes: 1-2 comprimidos a cada 4-6h (limitado devido ao conteúdo de paracetamol; ver recomendações sobre o paracetamol no texto)	10-20 min	3-6 h
Metadona	VO	0,1 mg/kg/dose a cada 4-6 h por 2-3 doses, então a cada 6-12 h	30-60 min	6-8 h (22-48 h após doses repetidas)
Morfina	VO-VR	0,2-0,5 mg/kg/dose a cada 4-6 h	15-60 min	3-5 h
	VO-LP	0,3-0,6 mg/kg/dose a cada 12 h	1-2 h	8-12 h

Polaner DM: Acute pain management in infants and children. In Perkins RM et al. (editors): *Pediatric Hospital Medicine*, 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008:743-754.

Quadro 30-5 Recomendações de dosagem para Analgesia Controlada pelo Paciente (ACP)

	Morfina	Fentanila	Hidromorfona
Solução	1 mg/mL	Solução 10 mcg/mL	0,1 mg/mL ou 1 mg/mL
Dose inicial	15-20 mcg/kg (máx 1,5 mg)	0,25 mcg/kg	3-4 mcg/kg (máx 0,3 mg)
Tempo para o efeito	8-10 min	8-10 min	8-10 min
Infusão basal	0-20 mcg/kg/h	0-1 mcg/kg/h	0-4 mcg/kg/h
Dose máxima inicial (para pacientes que não toleram não opioides)	100 mcg/kg/h	1-2mcg/kg/h	20 mcg/kg/h

com doses tituladas até se obter o efeito desejado; as opções para alívio da dor dependem da gravidade e da localização da dor e da idade. Os opioides intravenosos usados em bolo, infusão contínua e como parte de uma infusão de analgesia controlada pelo paciente (ACP) têm um longo registro de uso seguro e eficaz em crianças. Frequentemente, o AINE cetorolaco, em 0,5-1,0 mg/kg, é usado como adjuvante para a dor intensa. Os efeitos colaterais do cetorolaco são os mesmos que nos adultos: insuficiência renal, irritabilidade gástrica e tempo de sangramento prolongado devido à redução da adesão plaquetária. Os pacientes com distúrbios hemorrágicos não devem receber cetorolaco.

As bombas de ACP podem ser usadas em crianças tão jovens quanto 6 anos, com instrução e treinamento adequados (Quadro 30-5). A morfina e a hidromorfona são os fármacos mais comumente usados para o manejo da ACP nos EUA. Sempre que a ACP for usada, é imperativo avaliar os pacientes frequentemente (pelo menos de hora em hora) para assegurar alívio adequado da dor.

Andersson T et al.: Drug-metabolizing enzymes: Evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther 78: 559–581 [PMID: 16338273].

Berde CB, Sethna N:Analgesics for the treatment of pain in children. N Engl J Med 2002 Oct 3;347(14):1094–1103.

MANEJO DA DOR CRÔNICA

Avaliação

A dor crônica é uma dor que persiste após o curso habitual de uma enfermidade aguda ou além do tempo esperado para uma lesão aguda. Em crianças, este é um problema cada vez mais reconhecido. É estimado que a dor crônica possa afetar até 10-15% da população. Os problemas mais comuns incluem cefaleia, dor abdominal crônica, dor miofascial, fibromialgia, artrite reumatoide juvenil, síndrome da dor regional complexa, dor de membro fantasma e dor associada ao câncer. A dor crônica em crianças frequentemente tem múltiplos outros fatores contributivos, incluindo problemas psicológicos, fatores psicossociais, fatores sociológicos e dinâmica familiar. A associação da dor a uma causa física única pode fazer o médico investigar o paciente com repetidos testes invasivos, exames de laboratório e procedimentos, prescrevendo medicamentos em demasia. Uma avaliação multidimensional da dor crônica é ideal e frequentemente necessária.

McGrath PA, Ruskin, DA: Caring for children with chronic pain: Ethical considerations. Paediatr Anaesth 2007 Jun;17(6):505–508 [PMID: 17498011].

Weisman SJ, Rusy LM: Pain management in infants and children. In Motoyama EK, Davis PJ (editors): Smith's Anesthesia for Infants and Children, 7th ed. Mosby Elsevier, 2006:436–458.

www.ampainsoc.org/advocacy/pediatric.htm

Tratamento

Quando possível, uma abordagem com equipe multiprofissional é o padrão-ouro do cuidado da dor crônica em crianças. Todas as crianças avaliadas por dor crônica devem ser vistas em sua consulta inicial por todos os membros primários da equipe para estabelecer uma estratégia de manejo. A equipe deve incluir um médico especialista em dor, um psicólogo e/ou um psiquiatra pediátrico, terapeutas ocupacionais e fisioterapeutas, enfermeiros especializados em dor e um assistente social. A maioria dos programas de manejo da dor crônica pediátrica nos EUA baseia a sua abordagem na combinação entre reabilitação intensiva e psicoterapia intensiva, utilizando o mínimo possível de procedimentos invasivos e farmacoterapia.

A. Tolerância, dependência e adicção

As respostas fisiológicas e psicológicas aos opioides são similares entre adultos e crianças. Um consenso da American Academy of Pain Medicine, da American Pain Society, e da American Society of Addiction Medicine definiu as diferenças importantes entre as respostas normais e patológicas aos opioides. As definições de tolerância, dependência e adicção são listadas a seguir.

1. Tolerância — Um estado de adaptação no qual a exposição a um fármaco induz a alterações que resultam em uma diminuição de um ou mais dos efeitos do fármaco com o passar do tempo. A tolerância se desenvolve em velocidades diferentes para os diferentes efeitos do opioide, isto é, a tolerância para sonolência e depressão respiratória ocorre mais cedo do que aquela para constipação e analgesia.

2. Dependência — Um estado de adaptação que é manifestado por uma síndrome específica de **abstinência** pela retirada do fármaco, que pode ser produzida pela cessação abrupta, pela redução rápida da dose, pela diminuição do nível sanguíneo do fármaco e/ou pela administração de um antagonista.

3. Adicção — Uma doença primária, crônica e neurobiológica, com fatores genéticos, psicossociais e ambientais que influenciam o seu desenvolvimento e manifestações. É caracterizada por comportamentos que incluem um ou mais dos seguintes:

- Perda de controle sobre o uso do fármaco.
- Necessidade/desejo premente e uso compulsivo do fármaco.
- Uso, apesar das consequências adversas.

A adicção é rara quando os opioides forem apropriadamente usados para dor aguda, tanto no contexto hospitalar quanto ambulatorial. Deve ser enfatizado que a tolerância e a dependência não se equivalem à adicção.

Heit HA: Addiction, physical dependence, and tolerance: Precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. J Pain Palliat Care Pharmacother 2003;17:15–29 [PMID: 14640337].

B. Abstinência

1. Reconhecimento — Os sintomas de abstinência à retirada podem ser esperados em todos os pacientes depois de uma semana de tratamento com opioides. Os sinais de abstinência em crianças maiores incluem agitação, irritabilidade, disforia, taquicardia, taquipneia, congestão nasal, instabilidade térmica e intolerância à alimentação. Em neonatos com abstinência (síndrome de abstinência neonatal), os sintomas comuns incluem excitabilidade neurológica, disfunção gastrintestinal, sinais autonômicos (sudorese aumentada, obstrução nasal, febre, eritema cutâneo, ganho de peso inadequado) e escoriações na pele por arranhadura.

2. Tratamento

- Elaborar um plano/horário junto com o paciente e a família.
- Considerar a duração da utilização do opioide.
- Considerar a troca para um opioide usado uma vez ao dia (ver administração de metadona no Quadro 30-4).
- Diminuir a dose em 10-25% a cada 1-2 dias.
- Pesquisar sinais de abstinência.
- Considerar a adição de lorazepam 0,05-0,1 mg/kg a cada 6-8 h.
- Considerar a adição de adesivo de clonidina 0,1 mg/dia (trocado a cada cinco dias).

Richard J et al.: A Prospective Evaluation of Opioid Weaning in Opioid-Dependent Pediatric Critical Care Patients. Anesthesia and Analgesia. 2006;102:1045–1050.

CUIDADOS PEDIÁTRICOS PALIATIVOS E TERMINAIS

INTRODUÇÃO

Estima-se que quase 55.000 crianças morram a cada ano nos EUA. Pelo menos 50% dessas crianças morrem durante o período neonatal ou dentro do primeiro ano de vida. Muitas dessas crianças, particularmente aquelas com mais de 1 ano de idade, sofrem de doenças que claramente limitam a expectativa de vida. Milhares de crianças são diagnosticadas com essas doenças, resultando em uma condição crônica que pode durar por muitos anos, mesmo décadas. Além disso, as crianças que são diagnosticadas com enfermidades potencialmente fatais que possam ser curáveis, como o câncer, continuam a viver com o potencial de uma recidiva da neoplasia por muitos anos. Essas populações são aquelas em que os cuidados paliativos e terminais podem desempenhar um papel importante durante a enfermidade desses pacientes.

Embora comumente usado de modo intercambiável, *cuidado paliativo* e *cuidado terminal* não são sinônimos. O cuidado paliativo visa prevenir, aliviar, reduzir ou amenizar os sintomas produzidos por enfermidades ou seus tratamentos que potencialmente limitam a vida e manter a qualidade de vida do paciente ao longo de todo o tratamento. A provisão de cuidado paliativo não implica morte iminente nem impede o uso de modalidades agressivas de tratamento curativo. Ao contrário, reconhece a incerteza e o potencial inerente de sofrimento em uma condição que potencialmente limita a vida, como o câncer. A compreensão de como uma família define a qualidade de vida e o sofrimento para sua criança é imperativa e fornece um roteiro para a tomada de decisão entre o provedor de cuidados e a família ao longo do tratamento.

Enquanto uma criança estiver respondendo bem a um tratamento, o foco primário será alcançar a cura ou a estabilização da doença. As metas do cuidado paliativo nesse momento focam na promoção da qualidade de vida e no preparo da sobrevida em face de uma enfermidade potencialmente limitante da vida. Algumas dessas metas incluem suporte à família para aceitar o diagnóstico, abordagem das preocupações relativas a dor e angústia no tratamento, facilitação da reintegração social na escola e na comunidade e promoção da normalidade de vida da criança, tanto quanto possível. Quando se tornar claro que as chances para cura são poucas ou representam um custo excessivo para a qualidade de vida da criança, as metas do cuidado paliativo se deslocarão para o cuidado terminal. O foco ainda será a promoção da qualidade de vida, mas agora em preparação para um final de vida confortável e digno, com cada vez menos atenção dada ao tratamento ou à cura da doença em si.

O cuidado paliativo inclui não só a terapia de suporte e o manejo da dor e dos sintomas da doença, mas também aborda igualmente as necessidades psicossociais, emocionais e espirituais do paciente e da sua família ante uma enfermidade com potencial limitação da expectativa de vida.

CRIANÇAS QUE PODEM SE BENEFICIAR DAS INTERVENÇÕES DE CUIDADOS PALIATIVOS

Em uma revisão recente de Himelstein e cols., as condições apropriadas aos cuidados paliativos foram divididas em quatro grupos:

- Condições nas quais o tratamento curativo é possível, mas que pode falhar, como câncer avançado ou progressivo e doença cardíaca complexa congênita ou adquirida graves.
- Condições que requerem tratamento intensivo a longo prazo, direcionado para manter a qualidade de vida, como HIV/Aids, fibrose cística e distrofia muscular.

- Condições progressivas em que o tratamento é exclusivamente paliativo após o diagnóstico, como os distúrbios metabólicos progressivos e certas anormalidades cromossômicas.
- Condições que envolvem incapacidade grave e não progressiva, causando vulnerabilidade extrema a complicações de saúde, como paralisia cerebral grave e lesão encefálica anóxica.

MANEJO DA DOR NOS CUIDADOS PEDIÁTRICOS PALIATIVOS

O manejo otimizado da dor é fundamental ao se prover cuidados paliativos pediátricos (ver a seção de definições do Manejo da Dor e diretrizes para o tratamento). Conforme se aproxima o final da vida, a dosagem de medicamentos para o conforto pode finalmente exceder as doses prescritas normalmente. A meta a qualquer momento deve ser alcançar e manter o conforto. Quando o manejo da dor no final da vida for provido com essa meta em mente e em harmonia com cuidadosa avaliação e documentação contínua dos sintomas da criança, não deve haver nenhuma razão para temer que essa ação seja equivalente à eutanásia, que é uma ação consciente com a intenção de apressar a morte.

TERAPIA ADJUVANTE VISANDO A QUALIDADE DE VIDA E MANEJO DE SINTOMAS NOS CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

Ao oferecer tratamento a crianças com uma enfermidade que limita a expectativa de vida, particularmente no seu fim, certos sinais e sintomas não dolorosos podem se desenvolver mais depressa em crianças em comparação à população adulta. Uma história completa e um exame físico abrangente devem ser obtidos. É importante determinar quanta angústia o sintoma causa à criança e o quanto se interfere na rotina da criança e da família ao se decidir pelo tratamento. As áreas de manejo devem incluir tratamento farmacológico, cuidados de enfermagem e suporte psicossocial. Os sintomas que mais comumente ocorrem durante a progressão da doença e no fim da vida em crianças com uma condição fatal estão listados no Quadro 30-6, com sugestões para manejo.

Quadro 30-6 Manejo dos sintomas em cuidados paliativos pediátricos

Sintoma	Etiologia	Manejo
Náuseas e vômitos	Quimioterapia, narcóticos, metabólicos	Difenidramina, hidroxizina, inibidores da 5-HT_3, agentes procinéticos para motilidade GI
Anorexia	Câncer, dor, gosto anormal, alterações GI, alterações metabólicas, drogas, fatores psicológicos	Tratamento da condição subjacente, exercícios, consultoria com nutricionista, estimulantes do apetite (dronabinol, megestrol, esteroide)
Constipação/diarreia	Narcóticos, quimioterapia, má absorção, relacionados ao fármaco	Laxativos (devem ser iniciados sempre que os narcóticos forem administrados), loperamida para diarreia, antagonistas periféricos de opioides (metilnatrexona, alvimopan)
Dispneia	Obstrução de via respiratória; diminuição no tecido pulmonar funcionante devido a derrames, infecção, metástases; movimento prejudicado da parede torácica; anemia	Tratamento de causa específica (cirurgia para aliviar obstrução, transfusão de eritrócitos, quimioterapia/radioterapia para doença metastática), manejo não farmacológico (tranquilização, posição de conforto, melhoria da circulação aérea usando ventilador elétrico, oxigênio e terapia de relaxamento), manejo farmacológico com opioides administrados IV/SC em infusão contínua, morfina nebulizada em pacientes mais velhos, uso concomitante de ansiolíticos (lorazepam, midazolam) se houver agitação
Congestão respiratória terminal	Secreções de vias respiratórias/orais no final da vida, resultando em estertores úmidos ruidosos	Reposicionamento, anticolinérgicos como hioscina IV/SC/VO ou escopolamina transdérmica
Escaras de pressão	Dano tecidual direto, fragilidade tecidual, imobilidade, resposta diminuída a dor ou irritação	Prevenção (evitar trauma, aliviar a pressão, manter boa higiene), tratamento com higiene local, desbridamento, uso de curativos apropriados, antibióticos, analgésicos
Dor óssea	Metástases ósseas, infiltração leucêmica da medula óssea	Radiação paliativa, isótopos com afinidade óssea, bifosfonados, quimioterapia, analgésicos
Agitação	Presente com dor, dispneia, fase terminal de enfermidades	Benzodiazepínicos (midazolam), barbitúricos para alcançar a sedação completa na agitação terminal
Prurido	Urticária, neuralgia pós-herpética, colestase, uremia, opioides	Anti-histamínicos (colestase, uremia, opioides), antagonistas do receptor 5-HT_3 (colestase, opioides)
Hematológicos	Infiltração da medula por células malignas (leucemia)	Transfusões (eritrócitos, plaquetas) para aliviar os sintomas, hemostáticos (ácido aminocaproico)

ASPECTOS PSICOSSOCIAIS DOS CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS

O cuidado paliativo pediátrico é ímpar, já que os cuidadores devem estar familiarizados com o desenvolvimento emocional e espiritual normal das crianças. Trabalhar com uma criança em seu nível de desenvolvimento pelo uso de comunicação oral e expressiva permitirá a ela ser mais aberta no que diz respeito a esperanças, sonhos e medos. A compreensão da criança sobre a morte dependerá também do seu estágio de desenvolvimento. As crianças entendem a morte como um estado de mudança, aos 3 anos de idade, universalidade, aos 5-6 anos de idade, e mortalidade pessoal, aos 8-9 anos de idade. O Quadro 30-7 fornece um amplo panorama dos conceitos das crianças sobre a morte e oferece algumas intervenções úteis.

CONCEITOS DE MORTE DAS CRIANÇAS

Conforme o final da vida se aproxima, o apoio psicossocial é inestimável para a criança e a família. As crianças podem precisar de alguém para conversar fora da unidade familiar, que possa responder as suas perguntas e preocupações aberta e honestamente. Os pais podem precisar de orientação e apoio ao iniciar discussões ou responder às perguntas de sua criança sobre morte e estar morrendo. As crianças e adolescentes podem ter tarefas específicas que desejem completar antes de morrerem. Algumas querem ter informações sobre os planos do serviço fúnebre e exéquias e o que será feito com seu corpo. Os pais frequentemente precisam de apoio na organização do funeral, no manuseio das preocupações financeiras, na conversa com os irmãos e os outros membros de família e para lidar com seu próprio luto.

Quadro 30-7 Os conceitos de morte das crianças

Grupo etário e desenvolvimento cognitivo	Compreensão cognitiva da morte	Resposta ao estresse	Intervenções úteis
Lactância: O senso de si é diretamente relacionado às necessidades satisfeitas	Nenhuma	Letargia, irritabilidade, falha em se desenvolver	Manter rotinas Resposta rápida para as necessidades de cuidados físicos e emocionais Abraçar, segurar, balançar
Bebê: Egocêntrico, pensamento concreto; vê objetos e eventos em relação à utilidade para si	Nenhuma, mas começando a perceber as implicações da separação	Irritabilidade, mudança nos padrões de sono-vigília, teimosia, regressão, acessos de birra	Manter rotinas Manter pessoas e objetos familiares à mão Resposta rápida para as necessidades de cuidados físicos e emocionais Aceitar a necessidade aumentada de conforto físico e emocional, mas continuar encorajando a aquisição de habilidades de desenvolvimento
Pré-escolar: Começa a entender o conceito de tempo, mas permanece a sensação limitada de tempo, a curiosidade, ainda bastante concreto no pensar	Vê a morte como deliberadamente causada Pensamento mágico sobre causas de enfermidade e morte A morte não é um estado permanente	Comportamentos opositores, regressão, alterações sono-vigília, pesadelos, queixas somáticas Começa a identificar o significado e o contexto das emoções	Explicações simples e concretas para perguntas — descobrir o que a criança deseja saber Reforçar que a morte e a enfermidade não são o resultado de seus pensamentos ou desejos Manter pessoas e objetos familiares à mão O brincar é uma ferramenta poderosa para ajudar as crianças a processar os eventos e emoções e como distração em situações estressantes
Idade escolar: Início da habilidade de aplicar a lógica; aceita pontos de vista diferentes de seu próprio	A morte é vista no contexto da experiência (animais de estimação, avós, o que é visto na televisão ou no cinema) Pode entender que a morte é permanente	Comportamentos opositores, pesadelos, alterações no sono, isolamento, tristeza Pode identificar verbalmente os próprios sentimentos de medo, tristeza, felicidade	Assegurar que a criança perceba e entenda o que está acontecendo e responder de acordo com suas perguntas Reconhecer que os sentimentos de tristeza, medo e raiva são normais Permitir o controle apropriado para a idade, sempre que possível Manter tanta normalidade na rotina quanto possível O brincar é muito importante para a expressão de emoções e liberação do estresse, é possível direcionar as brincadeiras
Pré-adolescência e adolescência: Ganho de domínio sobre eles mesmos como indivíduos, explorando suas próprias convicções morais, éticas e espirituais; confiança aumentada nos pares para suporte emocional e informação	Consciência adulta da morte, mas ainda pode ser altamente vivencial na compreensão	Raiva, isolamento, tristeza, depressão, queixas somáticas Pode ter dificuldades para pedir ajuda emocional	Criar o tom para comunicação aberta e honesta Permitir à pessoa jovem tanto controle quanto possível nas decisões sobre seus próprios cuidados de saúde Estar disposto a examinar e respeitar os anseios e desejos sobre a disposição de pertences, planejamento do funeral, o que acontece ao seu corpo Ajudar a pessoa jovem a realizar tarefas e atividades importantes da vida, que deem algum significado a sua existência, ou que deixem algum legado

É importante reconhecer que o luto não é uma enfermidade, mas um processo dinâmico normal, multidimensional e ímpar, que se apresenta como uma angústia penetrante devido a uma perda perceptível. Uma vez que os pais aceitam a realidade da perda da criança, eles devem então completar as outras tarefas do luto, como experimentar a dor da sua perda e ajustar-se a um ambiente sem seu filho, a fim de continuar com suas vidas. Os pais que perdem um filho estão em alto risco para reações de luto complicado, como o luto ausente, o luto retardado e o luto prolongado ou não resolvido. Os irmãos também estão em risco para luto complicado e requerem atenção especial.

APOIO ESPIRITUAL E CULTURAL

As decisões de cuidados de saúde estão frequentemente entrelaçadas com um sistema cultural e de crenças da família. A compreensão das influências das convicções e da cultura da família permite ao médico fornecer cuidados sensíveis e apropriados, particularmente no final da vida. A interação com membros das comunidades da mesma fé e cultura da família pode ajudar tanto a equipe de cuidados quanto o apoio comunitário da família. A permissão para orações, rituais, ou outras atividades específicas pode ajudar a facilitar os procedimentos e discussões.

As famílias que falam uma língua estrangeira provavelmente sofrem mais pelo apoio inadequado. Todo esforço deve ser feito para encontrar e utilizar um intérprete qualificado, particularmente para qualquer discussão que envolva dar notícias difíceis ou tomar decisões críticas. Muitas vezes, o papel de intérprete é imposto a um membro bilíngue, ou amigo da família, que pode não entender bem o suficiente a terminologia médica para traduzir de forma clara, ou que deliberadamente possa traduzir a informação de forma inexata, em uma tentativa de proteger a família.

PLANEJAMENTO DE CUIDADOS AVANÇADOS

O planejamento de cuidados avançados permite aos pacientes e famílias tornar conhecidos os seus desejos sobre o que fazer nos cuidados de problemas graves ou potencialmente fatais. Himelstein e cols. descrevem o planejamento dos cuidados avançados como um processo de quatro passos. Primeiro, os indivíduos considerados detentores do poder de decisão são identificados e incluídos no processo. Segundo, uma avaliação da compreensão do paciente e da família sobre a enfermidade e o prognóstico é feita, e a morte iminente é descrita em termos que a criança e a família possam entender. Terceiro, com base em sua compreensão da enfermidade e no prognóstico, as metas dos cuidados são determinadas em relação à intervenção atual e futura — sejam elas curativas, incertas, ou primariamente focadas na provisão de conforto. Por fim, são tomadas as decisões compartilhadas sobre o uso atual e futuro ou o abandono de técnicas de suporte vital e intervenções médicas agressivas. No caso de haver discordância entre os pais ou entre os pais e o paciente em relação a essas técnicas ou intervenções, pode ser prudente envolver o comitê de ética do hospital, a fim de resolver esses problemas.

Alguns estados permitem aos pais assinar uma declaração que afirma a sua decisão em não ter tentativas de ressuscitação no caso de uma parada cardíaca ou respiratória fora do hospital. Quando esta declaração antecipada de não ressuscitação existir, os prestadores de cuidados de emergência não precisarão fornecer ressuscitação cardiopulmonar (RCP) se chamados ao local. Alguns distritos escolares respeitarão uma declaração antecipada de não ressuscitação nos limites da escola, outros não o farão. Se uma criança com uma declaração antecipada de não ressuscitação desejar ir à escola, deve ser organizada uma discussão entre a equipe médica e a escolar para determinar o melhor plano caso a criança apresente uma parada cardíaca ou respiratória na escola.

Os pais e, ocasionalmente, a criança podem considerar a possibilidade de doar órgãos ou tecidos corporais depois da morte. Embora os tecidos doados por uma criança possam estar limitados em alguns casos pelo tipo da doença (p. ex., câncer), alguns pais encontram um conforto imenso em saber que o seu filho foi capaz de beneficiar outra criança. Se os pais não discutiram a doação com o médico quando da morte e a doação for possível, o médico deve oferecer a oportunidade para a família.

A necropsia é outro item que muitos médicos consideram difícil de abordar com uma família, mas é uma opção importante a discutir. Nos casos de morte previsível por causas naturais, as autópsias geralmente não são obrigatórias; entretanto, a informação obtida de uma necropsia pode ser útil para tranquilidade dos pais ou para a pesquisa médica. Se a morte no domicílio for seguida por uma necropsia, acordos especiais para transportar e receber o corpo precisarão ser feitos com o necrotério ou o legista.

Becker G, Blum HE: Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. Lancet 2009;373:1198.

Goldman A et al. (editors): Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Oxford University Press, 2006.

Hendrickson K, McCorkle R: A dimensional analysis of the concept: Good death of a child with cancer. J Pediatr Oncol Nurs 2008 May–Jun;25(3):127–138 [PMID: 18413698].

Himelstein B et al.: Pediatric palliative care. N Engl J Med 2004; 350:1752 [PMID: 15103002].

Kang T, Munson D, Klick J (editors): Pediatric palliative care. Pediatr Clin North Am 2007;54(5).

Knapp C et al.: Innovative pediatric palliative care programs in four countries. J Palliat Care 2009;25:132.

Storey P, Knight C: Alleviating psychological and spiritual pain in the terminally ill. In American Academy of Hospice and Palliative Care Medicine (editor): Hospice/Palliative Care Training for Physicians: A Self-Study Program.Mary Ann Liebert, Inc., 2003.

Thompson LA et al.: Pediatricians' perceptions of and preferred timing for pediatric palliative care. Pediatrics 2009;123:e777.

Widger K, Picot C: Parents' perceptions of the quality of pediatric and perinatal end-of-life care. Pediatr Nurs 2008;34(1):53–58.

Woodruff R (editor): Palliative Medicine.Oxford University Press, 2005.

Recursos *on-line*

Education on Palliative and End of Life Care (EPEC; adult focused): www.epec.net

Initiative for Pediatric Palliative Care (IPPC): www.ippcweb.org

National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO)—Children's Project on Palliative/Hospice Services (ChiPPs): www.nhpco.org

31 Imunodeficiência

Pia J. Hauk, MD
Richard B. Johnston, Jr., MD
Andrew H. Liu, MD

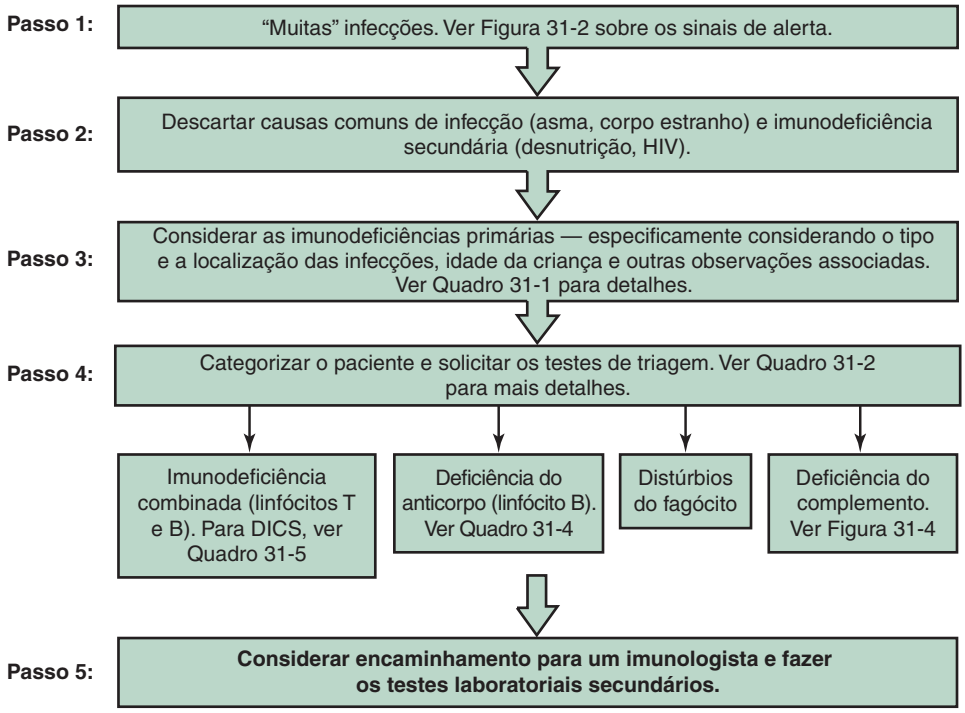
As imunodeficiências que se apresentam na infância compreendem distúrbios raros, caracterizados por uma combinação de padrões clínicos, testes imunes laboratoriais e, em geral, pela identificação molecular do gene mutante. As crianças com imunodeficiência primária (IDP) geralmente se apresentam com infecções bacterianas recorrentes e/ou graves, crescimento inadequado ou retardo no desenvolvimento, como resultado da infecção. Em contrapartida, a maioria das crianças com infecções menores frequentes, como, por exemplo, doenças virais respiratórias, otite média ou sinusite simples, não é portadora de distúrbio imune básico. A imunodeficiência deve ser considerada quando as infecções são recorrentes, graves, persistentes, resistentes ao tratamento ou causadas por organismos oportunistas. Os padrões clínicos e as infecções recorrentes por determinados tipos de microrganismos são indicativas de imunodeficiências específicas. Como é comum ocorrer uma demora no estabelecimento do diagnóstico da IDP, é necessária uma aguçada suspeita diagnóstica para que as complicações clínicas sejam evitadas.

O sistema imune humano é compreendido pelo sistema imune inato, filogeneticamente mais primitivo, e pelo sistema imune adaptativo, ambos possuidores de componentes humorais e celulares. Com o objetivo de classificação clínica, as IDPs são normalmente divididas em quatro grupos principais: deficiências do anticorpo, imunodeficiências combinadas das células T e B, distúrbios fagocíticos e deficiências do complemento. A compreensão do papel representado por cada componente do sistema imune permite a avaliação crítica de uma possível imunodeficiência como causa de infecções recorrentes.

AVALIAÇÃO DA IMUNODEFICIÊNCIA: CONSIDERAÇÕES PRIMÁRIAS

Quando se avalia a existência de uma possível IDP, devem ser consideradas outras condições que aumentam a suscetibilidade às infecções, como a rinite alérgica promovendo a sinusite, a fibrose cística associada a dificuldade de ganho de peso, pneumonia e sinusite, a asma levando à tosse crônica e a um aumento na suscetibilidade para infecções respiratórias, a aspiração de um corpo estranho e as condições que interferem na função de barreira da pele, como, por exemplo, a dermatite atópica. As causas comuns da imunodeficiência secundária ou adquirida precisam ser excluídas. Estas incluem desnutrição, envelhecimento, determinados fármacos (quimioterapia, medicamentos imunossupressores, glicocorticoides e fármacos antirreumáticos modificadores da doença), espoliação de proteína por gastroenteropatia ou insuficiência renal e outras doenças específicas, associadas ao comprometimento da imunidade (neoplasias das células sanguíneas e da medula óssea e certas infecções crônicas, incluindo o HIV). No caso de envolvimento de um único sítio, poderão estar presentes defeitos anatômicos e corpos estranhos. A Figura 31-1 relaciona as situações em que a IDP deverá ser considerada.

Padrões clínicos importantes poderão indicar a presença da IDP, a categoria do comprometimento imune (Quadro 31-1) e, algumas vezes, a IDP específica. A frequência e a gravidade das infecções fornecem informações adicionais às considerações sobre a IDP. Os sinais de alerta estabelecidos pela Modell Foundation são mostrados na Figura 31-2. As crianças que apresentarem dois ou mais desses sinais deverão ser investigadas quanto à existência de IDP. A idade do paciente na ocasião do aparecimento das infecções pode representar uma pista útil. Por exemplo, os defeitos nos fagócitos e na imunidade da célula T se apresentam durante os primeiros meses de vida, considerando que os anticorpos maternos protegem os bebês com deficiência de anticorpo durante três a seis meses após o nascimento. O tipo de infecção poderá guiar a investigação inicial, pois os defeitos observados no anticorpo, no complemento e no fagócito predispõem principalmente as infecções bacterianas, e a diarreia, a candidíase superficial, as infecções oportunistas e as infecções pelo herpes-vírus são mais característicos da imunodeficiência da célula T. As síndromes de imunodeficiência combinadas surgirão como uma combinação de infecções típicas das deficiências das células B e T. O Quadro 31-1 classifica a IDP em quatro categorias principais relativas à imunidade do hospedeiro, com base na idade de aparecimento, nas infecções com patógenos específicos, nos órgãos afetados e em outras características específicas. Por fim, o sexo masculino aumenta a probabilidade de uma IDP ligada



▲ **Figura 31-1** Estratégia geral para análise das imunodeficiências primárias.

ao X (LX), e a consanguinidade eleva a possibilidade de ocorrência da forma autossômica recessiva da IDP (AR).

Cunningham-Rundles C: Immune deficiency: Office evaluation and treatment. Allergy Asthma Proc 2003;24:409 [PMID: 14763242].

A investigação laboratorial deverá ser guiada pela apresentação clínica e pela categoria suspeita de comprometimento do sistema imune do hospedeiro. Um hemograma completo com contagem diferencial e uma avaliação quantitativa das imunoglobulinas (Igs) irão identificar a maioria dos pacientes com IDP,

Dez sinais de alerta para a imunodeficiencia primária

A IDP sensibiliza crianças e jovens adultos a sofrerem infecções de recorrência frequente ou incomumente difíceis de serem curadas. Somente nos EUA, até meio milhão de pessoas sofrem de uma das cem doenças de IDP conhecidas. Caso você, ou alguém que você conhece, seja afetado por dois ou mais dos seguintes sinais de alerta, informe a um médico sobre a possível presença de uma IDP subjacente.

1. Oito ou mais novas infecções da orelha em um ano
2. Duas ou mais infecções graves dos seios da face em um ano
3. Dois ou mais meses sob a administração de antibióticos com pouco efeito
4. Dois ou mais episódios de pneumonia em um ano
5. Bebê que não ganha peso ou não cresce normalmente
6. Abscessos cutâneos ou orgânicos profundos e recorrentes
7. "Sapinho" (candidíase) persistente na boca ou lesão semelhante em qualquer outra parte da pele, após um ano de idade
8. Necessidade de antibióticos intravenosos para debelar infecções
9. Duas ou mais infecções profundas
10. História familiar de imunodeficiência primária

▲ **Figura 31-2** Sinais de alerta para a imunodeficiência primária. (Adaptada, com permissão, da Jeffrey Modell Foundation.)

Quadro 31-1 Características clínicas das imunodeficiências primárias por categorias

Características	Deficiência combinada (distúrbio dos linfócitos T e B)	Deficiência do anticorpo (distúrbio dos linfócitos B)	Distúrbio do fagócito	Distúrbio do complemento
Idade do surgimento das infecções	Surgimento precoce, geralmente antes dos seis meses	Surgimento após o declínio dos anticorpos maternos, geralmente após 3-6 meses; algumas vezes ocorre mais tarde, na infância ou na idade adulta	Surgimento precoce	Qualquer idade
Patógenos específicos	**Bactérias:** *Streptococcus penumoniae, Campylobacter fetus, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Mycopalsma hominis, Ureaplasma urealyticum, Listeria monocitogenes, Salmonella* sp., flora entérica, micobactérias atípicas e BCG **Vírus:** CMV, EBV, varicela, RSV, enterovírus, rotavírus **Fungos/protozoários:** *Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Toxoplasma gondii* **Outros:** *Pneumocystis carinii, Crystosporidium*	**Bactérias:** *S. pneumoniae, C. fetus, H. influenzae, P. aeruginosa, U. urealyticum, S. aureus, M. hominis* **Vírus:** Enterovírus **Fungos/protozoários:** *Giardia lamblia*	**Bactérias:** *S. aureus,* flora entérica, *Burkholderia* sp., *Aspergillus* sp., *P. aeruginosa, Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Nocardia asteroides, Klebisiella* sp., micobactérias não tuberculosas e BCG **Vírus:** nenhum **Fungos/protozoários:** *C. albicans, A. fumigatus*	**Bactérias:** *Neisseria meningitidis* e *gonorrhoeae, S. pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa, H. influenzae* **Vírus:** nenhum **Fungos/protozoários:** nenhum comum
Órgãos afetados e infecções	**Geral:** retardo do crescimento **Infecções:** infecções graves (meningite, septicemia, sinopulmonar), candidíase recorrente, diarreia protraída	**Infecções:** sinopulmonares recorrentes, pneumonia, meningite **GI:** má absorção crônica, sintomas semelhantes à DII **Outros:** artrite	**Pele:** dermatite, abscessos, celulite **Linfonodos:** adenite supurativa **Cavidade oral:** periodontite, úlceras **Pulmões:** pneumonia, abscessos **Outros:** abscessos hepáticos e cerebrais, osteomielite	**Infecções:** meningite, infecção gonocócica disseminada, septicemia, penumonia
Características especiais	DEVH a partir de células T maternas ou de produtos sanguíneos de transfusão Infecção disseminada após imunização com BCG ou vacina contra pólio com vírus vivos Tecido linfoide ausente Tino ausente no raio X de tórax	Autoimunidade Neoplasia linforreticular Infecção após vacinação com pólio ou BCG Encefalite enteroviral crônica	Cicatrização inadequada de ferimentos Estenose pilórica e uretral, DII	**Distúrbios autoimunes:** LES, vasculite, dermatomiosite, escleroderma, glomerulonefrite **Outros:** angioedema hereditário, SUHa

SUHa: síndrome hemolítico-urêmico atípica; BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; DEVH, doença enxerto *versus* hospedeiro; DII, doença intestinal inflamatória; RSV, vírus sincicial respiratório; LES, lúpus eritematoso sistêmico

já que as deficiências do anticorpo representam pelo menos 50% das IDPs (Figura 31-3).

Anticorpos e imunoglobulinas

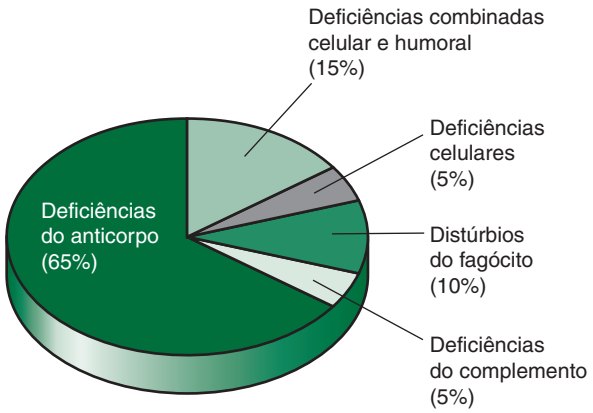
A triagem laboratorial inicial, para a pesquisa de deficiência de anticorpos, inclui a avaliação das imunoglobulinas séricas: IgG, IgM, IgA e IgE. Os seus níveis normais variam com a idade, à medida que a produção pelos linfócitos B amadurece. Portanto, os níveis normais específicos de cada faixa etária deverão ser levados em consideração na interpretação das concentrações de Ig (ver Quadro 31-3 para os níveis normais). Níveis normais de IgG, IgM e IgA e níveis elevados de IgE são indicativos de atopia. Alguns pacientes podem apresentar níveis normais de Ig e não produzirem

Quadro 31-2 Avaliação laboratorial da imunodeficiência primária

Distúrbio suspeito	Triagem — avaliação inicial	Avaliação secundária	Avaliação avançada
Distúrbio do linfócito B	Imunoglobulinas quantitativas (IgG, IgM, IgA)	Enumeração das populações de linfócito B (células B $CD19^+/20^+$) Resposta do anticorpo a imunizações anteriores ou repetidas (tétano, difteria, *H. influenzae*) Iso-hemaglutininas	Triagem para mutações genéticas específicas Triagem para células B de memória (células B IgM^- IgD^- $CD27^+/CD20^+$)
Distúrbio combinado dos linfócitos T e B	Hemograma, contagem absoluta de linfócitos, testagem para HIV	Linfócitos T e B, enumeração das células NK (T = $CD3^+$, $CD4^+$ ou $CD8^+$; B = $CD19^+/CD20^+$; NK = $CD56^+/CD16^+$) Avaliação da proliferação do linfócito em resposta a mitógenos e antígenos Teste cutâneo de hipersensibilidade do tipo retardada	Análise do DNA para mutações genéticas específicas Níveis de ADA ou PNP dos eritrócitos Estudos de citotoxicidade
Distúrbios dos fagócitos	Leucograma com contagem diferencial	Análise de DHR por citometria de fluxo Ensaio de redução do nitroazul tetrazólico	Ensaios bactericidas, análise de CD11/18 Ensaio de quimiotaxia
Deficiência do complemento	CH50	AH50	Níveis e atividades individuais das proteínas do complemento

ADA, adenosina desaminase; DHR, di-hidrorodamina; HIV, vírus da imunodeficiência humana; PNP, purina nucleosídeo fosforilase.

anticorpos protetores contra determinados microrganismos; outros pacientes apresentam níveis subnormais de Ig, porém são capazes de produzir os anticorpos protetores. Os anticorpos específicos incluem as iso-hemaglutininas, anticorpos IgM que ocorrem naturalmente e são detectáveis por volta dos seis meses de idade, exceto em crianças do grupo sanguíneo AB. Os anticorpos IgG específicos contra antígenos proteicos (tétano, difteria, rubéola, caxumba) e polissacarídicos (*Haemophilus influenzae, Streptococcus penumoniae*) podem ser avaliados após a imunização. A resposta aos antígenos polissacarídicos se desenvolve durante o segundo ano de vida, porém vacinas conjugadas a proteínas podem induzir uma resposta precoce em crianças imunocompetentes.



▲ **Figura 31-3** Frequências relativas das imunodeficiências primárias. (Adaptada, com permissão, de Stiehm ER e cols. (editores): *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 5th ed. Elsevier, 2004.)

A avaliação da resposta do anticorpo aos antígenos polissacarídicos pneumocócicos poderá ser útil no caso de infecções repetidas, porém não é recomendada como ferramenta de triagem, pois seus resultados poderão ser de difícil interpretação, já que a resposta imune normal às vacinas polissacarídicas não conjugadas poderá ser fraca ou de difícil mensuração. O padrão-ouro é a comparação entre as titulações pré e pós-imunização, mostrando pelo menos um aumento de três vezes para mais de dois antígenos, em um período de pelo menos três semanas após a imunização.

Quadro 31-3 Valores normais das imunoglobulinas segundo a faixa etária

Idade	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)
Recém-nascido	1.031 ± 200	11 ± 7	2 ± 3
1-3 meses	430 ± 119	30 ± 11	21 ± 13
4-6 meses	427 ± 186	43 ± 17	28 ± 18
7-12 meses	661 ± 219	55 ± 23	37 ± 18
13-24 meses	762 ± 209	58 ± 23	50 ± 24
25-36 meses	892 ± 183	61 ± 19	71 ± 34
3-5 anos	929 ± 228	56 ± 18	93 ± 27
6-8 anos	923 ± 256	65 ± 25	124 ± 45
9-11 anos	1.124 ± 235	79 ± 33	131 ± 60
12-16 anos	946 ± 124	59 ± 20	148 ± 63
Adultos	1.158 ± 305	99 ± 27	200 ± 61

Adaptada, com permissão, de Stiehm e cols. *Immunologic Disorders of Infants and Children,* 5th ed. Elsevier, 2004.

A obtenção de um hemograma com contagem diferencial e quantificação dos linfócitos T e B é recomendada, no caso de uma triagem inicial revelar concentrações muito pequenas de todas as classses de Ig. Certos tipos de hipogamaglobulinemia são caracterizados por baixos níveis ou pela ausência de linfócitos B (linfócitos CD19-positivos (+) ou CD-20+), como a agamaglobulinemia de Bruton ligada ao X (LX). A eletroforese das proteínas poderá ajudar na identificação da gamopatia monoclonal, como é visto na síndrome linfoproliferativa LX, que poderá ser complicada por uma infecção fatal pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e nas doenças de cadeia pesada. A albumina sérica deverá ser investigada nos pacientes com hipogamaglobulinemia para que sejam excluídas as deficiências secundárias, devido à perda de proteínas pelo intestino ou pelos rins. Os valores das subclasses IgG ou IgA poderão estar anormais em pacientes com diferentes síndromes de imunodeficiência, porém raramente são úteis na avaliação inicial.

Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109:581 [PMID: 11941303].

Linfócitos T

A triagem laboratorial inicial para uma deficiência do linfócito T inclui um hemograma com contagem diferencial, com a intenção de investigar uma contagem absoluta de linfócitos reduzida (< 1.000/μL). Quando se suspeitar de anormalidades do linfócito T, será necessária uma avaliação das quantidades absolutas das células T (linfócitos CD3+) e de suas subpopulações (células T CD4+/CD3+ e CD8+/CD3+), das células B e das células *natural killer* (NK). A função da célula T pode ser avaliada por ensaios de proliferação de linfócitos *in vitro,* na presença de mitógenos que estimulam todas as populações de células T e por antígenos determinados que estimulem apenas populações antígeno-específicas. Os ensaios de proliferação e a mensuração da produção de citocinas pelos linfócitos poderão ajudar a caracterizar a imunodeficiência celular, porém esses testes não são úteis para a triagem de crianças com doença crônica e infecções recorrentes, particularmente quando muito pequenas. Uma atividade celular próxima ao limite deverá ser interpretada com base na correlação clínica. A função da célula T é também estudada *in vivo*, em geral, por testes cutâneos de hipersensibilidade retardada a antígenos específicos, incluindo *Candida albicans*, tétano ou caxumba, porém a obtenção de um resultado negativo não será útil, já que poderá ser consequência de idade precoce, doença crônica, deficiência de vitamina C ou falha técnica do teste. As deficiências do linfócito T, frequentemente, podem não se manifestar como anergia até que o comprometimento seja grave, como, por exemplo, no caso da Aids. É importante que seja avaliada a produção de um anticorpo específico pelo paciente, pois o funcionamento adequado do linfócito B e a produção de anticorpos dependem da atividade adequada do linfócito T. Portanto, a maioria das deficiências do linfócito T se manifesta como deficiência combinada dos dois tipos de linfócitos, T e B.

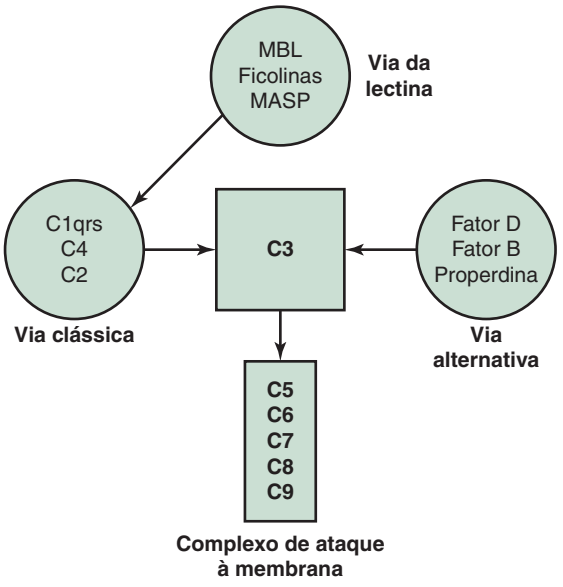
Imunidade do fagócito

A triagem laboratorial inicial para os distúrbios dos fagócitos, principalmente para o comprometimento da função do neutrófilo, deverá incluir um hemograma com contagem diferencial para avaliação de neutropenia. Um esfregaço sanguíneo poderá detectar corpos de Howell-Jolly nos eritrócitos, indicativos de asplenia e anormalidades nos grânulos lisossomais dos neutrófilos. A observação de uma anormalidade no "*burst*" respiratório do neutrófilo, que levaria ao comprometimento de sua atividade bactericida, pode ser testada pela redução do nitroazul de tetrazólio (NBT). O ensaio de citometria de fluxo com a di-hidrorodamina (DHR) avalia a mesma função, de forma mais quantitativa. As moléculas de adesão do leucócito podem ser estudadas por citometria de fluxo. Os ensaios para o estudo da fagocitose de bactérias pelos neutrófilos e de sua atividade microbicida fagocítica estão disponíveis em laboratórios especializados. O padrão do sintoma clínico que sugere um possível distúrbio na função da célula fagocítica deverá orientar o teste a ser utilizado.

Rosenzweig SD, Holland SM: Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 2004;113:620 [PMID: 15100664].

Vias do complemento (Figura 31-4)

O ensaio CH50 testa a atividade hemolítica total do sistema do complemento e se constitui em uma triagem para a maioria das doenças causadas pela sua deficiência. Uma titulação normal de CH50 depende da capacidade de todos os 11 componentes da via clássica e do complexo de ataque à membrana para interagir e, em seguida, lisar os eritrócitos de carneiro cobertos pelo anticorpo. As deficiências da via alternativa do complemento são identificadas pela lise subnormal dos eritrócitos de coelho no ensaio com AH50. Para ambos os ensaios, o soro do paciente deverá ser separado e congelado a –70ºC em 30-60 minutos após a coleta,



▲ **Figura 31-4** Vias de ativação do complemento e papel funcional central de C3. MASP, serina protease associada à MBL; MBL, lectina ligada à manose.

para prevenir a perda de atividade. A avaliação dos níveis dos componentes individuais não é necessária quando os resultados de ambos os ensaios estão normais. Se ambos estiverem baixos, a explicação mais comum seria a existência de uma deficiência na porção da via terminal compartilhada (C3, C5, C6, C7, C8 ou C9). Se CH50 estiver baixo e AH50, normal, a deficiência deverá afetar C1, C4, C2 ou os componentes da via da lectina. Caso contrário, quando AH50 estiver baixo e CH50, normal, deve-se suspeitar de uma deficiência nos fatores D ou B ou na properdina.

Wen L et al.: Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;113:585 [PMID: 15100659].

SÍNDROMES DA DEFICIÊNCIA DO ANTICORPO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções bacterianas recorrentes, causadas por bactérias piogênicas encapsuladas.
- Baixos níveis de imunoglobulina.
- Incapacidade para a produção de anticorpos específicos contra antígenos de vacinas ou infecções.

Considerações gerais

As síndromes de deficiência do anticorpo incluem ambas as formas, congênita e adquirida, de hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia, refletidas pelos baixos níveis de uma ou mais imunoglobulinas: IgM, IgG e IgA. As deficiências levam às infecções bacterianas recorrentes, comumente por bactérias encapsuladas, incluindo penumonia, otite, sinusite, meningite, celulite e sepse. Agrupadas, as deficiências do anticorpo representam quase metade de todas as imunodeficiências primárias. O Quadro 31-4 mostra as síndromes primárias de deficiência do anticorpo, achados laboratoriais e herança genética desses distúrbios. Os pacientes que são incapazes de produzir anticorpos específicos contra imunizações ou infecções são candidatos à terapia de substituição de Ig, normalmente a Ig intravenosa (IGIV). Em contrapartida, aqueles com hipogamaglobulinemia secundária ou transitória podem apresentar uma baixa concentração sérica total de IgG e ainda assim produzir anticorpos específicos. Esses indivíduos geralmente não se beneficiam da terapia de substituição por IGIV.

1. Agamaglobulinemia ligada ao X

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções precoces, em geral após 4 meses de idade.
- Infecções bacterianas típicas incluem infecções por bactérias encapsuladas, por exemplo, *H. influenzae, S. pneumoniae, Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa,* como também espécies de *Mycoplasma.*
- Risco de infecções enterovirais graves e, raramente, pólio, devido ao uso de vacina viva.
- Retardo do crescimento e tecido linfoide ausente no exame.
- Níveis muito baixos de Igs e de linfócitos B.

Considerações gerais

A agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) representa 85% das hipogamaglobulinemias congênitas e ocorre em aproximadamente 1:200.000 nascimentos de meninos. Crianças com ALX se apresentam com infecções após os 4 meses de idade, quando os níveis maternos de IgG diminuem. A ALX é causada por uma mutação genética no cromossomo X (Xq21.33-q22) que afeta a expressão de uma tirosinocinase específica da célula B (*BTK*), interrompendo a sua maturação e acarretando quantidades baixas ou ausentes de células B e de Igs séricas. A detecção e o diagnóstico precoce da ALX permitem que a terapia de substituição por IGIV seja iniciada antes da ocorrência de uma infecção potencialmente fatal.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As infecções sinopulmonares causadas por *H. influenzae* e *S. pneumoniae* são comuns, porém também podem ser observadas infecções de tecidos profundos e artrite por *Mycoplasma* sp. ou *Ureaplasma* sp. As infecções pulmonares recorrentes poderão levar à bronquiectasia. Os pacientes deficientes em anticorpo também apresentam risco para a contração de pólio causada pelas cepas da vacina oral, resultando em paralisia, e pelos ecovírus, causando encefalite crônica. Na apresentação, os bebês do sexo masculino têm um tecido linfoide bastante reduzido ou ausente, incluindo tonsilas, adenoides e linfonodos. Uma pequena proporção de pacientes também apresenta uma história de crescimento insuficiente.

B. Achados Laboratoriais

A maioria dos pacientes apresenta baixos níveis ou ausência de Igs M, G, A e E e, apesar da contagem normal de leucócitos, apresenta pouca quantidade ou ausência de linfócitos B. O teste genético para a mutação em *BTK* confirma o diagnóstico nos meninos afetados. As meninas portadoras podem ser detectadas pelo teste genético ou por triagem da expressão da proteína codificada por *BTK* nas plaquetas, que é realizada por laboratórios especializados.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras causas para a deficiência de anticorpo e imunodeficiências combinadas. As crianças com ALX são do sexo masculino e se apresentam em uma idade mais precoce, com infecções bacterianas piogênicas graves ou recorrentes. Quando comparada a outras causas de deficiência do anticorpo, a ALX leva ao menor número de linfócitos B, e os níveis e a função dos linfócitos T estão normais. As causas adicionais das infecções recorrentes e dos baixos níveis de Ig incluem a perda de proteína por insuficiência renal ou

Quadro 31-4 Distúrbios de deficiência do anticorpo

Doença	Ig do Soro	Células B circulantes	Mutação genética	Forma de herança	Características clínicas
Agamaglobulinemia ligada ao X	Todos os isotipos em níveis muito baixos ou ausentes	Profundamente reduzida	Mutações em *BTK*	LX	Infecções bacterianas graves
Agamaglobulinemia autossômica recessiva	Todos os isotipos em níveis baixos ou ausentes	Profundamente reduzida	Mutações em μ, Igα, genes λ5, genes *BLNK* ou *LRRC8*	AR	Infecções bacterianas graves
Deleções no gene da cadeia pesada de Ig	IgG_1 ou IgG_2, IgG_4 ausente, em alguns casos IgE e IgA_1 ou IgA_2 ausente	Normal ou reduzida	Deleção cromossomal em 14q32	AR	Nem sempre sintomática
Deficiência da cadeia κ	Ig(κ) reduzida; resposta do anticorpo normal ou reduzida	Células produtoras de κ normais ou reduzidas	Mutações pontuais no cromossomo 2p11 em alguns pacientes	AR	Nenhuma
Deficiência em DIA[a]	IgG e IgA reduzidas	Normal	Mutação no gene *DIA*	AR	Linfonodos aumentados e centros germinativos
Deficiência em UNG[a]	IgG e IgA reduzidas	Normal	Mutação no gene *UNG*	AR	Linfonodos aumentados e centros germinativos
Deficiência em ICOS	Todos os isotipos reduzidos	Reduzida	Mutação no gene *ICOS*	AR	Infecções bacterianas recorrentes
Imunodeficiência variável comum[b]	Redução em IgG e geralmente IgA e IgM	Normal ou reduzida	Variável, mutação no gene *TACI* (AD)	Variável	Infecções bacterianas recorrentes
Deficiência seletiva das imunoglobulinas					
Deficiência da subclasse IgG	Reduzida em um ou mais subtipos de IgG	Normais ou imaturas	Distúrbios na diferenciação do isotipo	Desconhecido	Nem sempre sintomático
Deficiência em IgA	Redução em IgA_1 e IgA_2	Células IgA-positivas normais ou reduzidas	Falha na diferenciação terminal em células B IgA-positivas	Variável	Distúrbios autoimunes ou alérgicos, alguns apresentando infecções
Deficiência do anticorpo específico	Normal	Normal	Desconhecido	Desconhecido	Incapacidade de produzir anticorpos contra antígenos específicos
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	IgG e IgA reduzidas, porém IgM em geral normal	Normal	Distúrbio na diferenciação: retardo na maturação da função *helper*	Desconhecido	Nem sempre sintomático, podendo apresentar infecções respiratórias, otite média

[a]Deficiências em DIA ou UNG são formas da síndrome hiper-IgM, porém diferem das deficiências em CD40L e CD40, em que os pacientes apresentam linfonodos grandes com centros germinativos e não são suscetíveis a infecções oportunistas.
[b]Imunodeficiência variável comum: existem vários fenótipos clínicos distintos, provavelmente apresentando doenças distintas com imunopatogêneses diversas.
AD, autossômica dominante; DIA, citidina desaminase induzida por ativação; AR, autossômica recessiva; BTK, tirosinocinase de Bruton; ICOS, coestimulador indutível; Ig(κ), imunoglobulina com cadeia leve κ; TACI, ativador transmembrânico modulador de cálcio e ligante da ciclofilina; UNG, uracila-DNA glicosilase; LX, ligada ao X.
Adaptado, com permissão, de Ballow M: *Primary Immunodeficiency Disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:581 e Notarangelo e cols.: *Primary immunodeficiency diseases: Un update. J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:679-680.

gastrintestinal, porém os pacientes com esses distúrbios apresentam quantidades normais de linfócitos B e, tipicamente, uma deficiência isolada de IgG.

Tratamento

A terapia atual consiste na terapia de reposição crônica com IGIV. Além de impedir as infecções, a reposição com IGIV geralmente leva a resolução da artrite inflamatória e melhora do crescimento. Como a gravidade das infecções varia e os antibióticos são amplamente utilizados, o diagnóstico costuma ser retardado por anos, porém a ALX deverá ser considerada em meninos com infecções recorrentes independentemente da gravidade. O diagnóstico precoce poderá evitar a incapacidade permanente e a morte prematura.

2. Agamaglobulinemia autossômica recessiva congênita

Considerações gerais

A agamaglobulinemia autossômica recessiva congênita é rara, representando menos de 15% de todas as hipogamaglobulinemias congênitas e ocorre tanto em crianças do sexo masculino quanto do sexo feminino. Na sua forma mais comum, ela é causada por mutações no gene da cadeia pesada de IgM localizado no cromossomo 14q32. Estas mutações levam à expressão anormal ou ausente de IgM e ao desenvolvimento anormal das células B, com produção de anticorpos reduzida ou ausente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

De forma semelhante aos pacientes com ALX, as crianças se apresentam com infecções bacterianas graves e recorrentes, tipicamente antes dos seis meses de vida. As infecções incluem pneumonia, otite, sinusite, meningite, celulite e sepse. Infecções crônicas do SNC pelo enterovírus têm sido observadas.

B. Achados laboratoriais

Os pacientes geralmente apresentam baixas quantidades de linfócitos B circulantes e baixos níveis ou ausência de imunoglobulinas. A atividade específica do anticorpo é reduzida. Quando houver suspeita do diagnóstico, a detecção de uma mutação na cadeia pesada μ poderá confirmar a ocorrência do tipo mais comum. Mutações adicionais incluem as mutações nos genes que codificam a molécula de Igα e a cadeia leve λ5, os genes *BLNK* ou *LRRC8*.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é semelhante ao descrito para a ALX e inclui a ALX nos pacientes do sexo masculino.

Tratamento

O tratamento e o prognóstico são semelhantes àqueles descritos para a ALX.

3. Imunodeficiência variável comum

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções sinopulmonares recorrentes, infecções com *Giardia lamblia* e *Campylobacter jejuni*.
- Níveis reduzidos de IgG e IgA; repostas inadequadas do anticorpo específico.
- Frequentemente associada a doenças autoimunes.

Considerações gerais

A imunodeficiência variável comum (IDVC) representa um diagnóstico de exclusão após a eliminação de outras causas de hipogamaglobulinemia. O aparecimento pode ocorrer em qualquer idade e a incidência se aproxima de 1:30.000. Muitos casos são esporádicos, porém uma pequena porcentagem de pacientes apresenta herança autossômica dominante ou recessiva, e alguns casos estão associados aos alelos HLDR/DQ.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes apresentam infecções recorrentes, mais comumente do trato sinopulmonar, porém as infecções gastrintestinais crônicas poderão se manifestar com diarreia recorrente. Os pacientes com IDVC apresentam risco para desenvolver bronquiectasia, doenças autoimunes (púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica autoimune, artrite reumatoide e doença intestinal inflamatória) e neoplasias (especialmente carcinoma e linfoma gástrico).

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são variáveis, porém revelam baixos níveis de IgG e IgA, quantidades normais de linfócitos B, baixas quantidades de linfócitos B de memória (avaliados por citometria de fluxo) e níveis anormais de anticorpos e respostas específicas. Alguns pacientes também apresentam evidências de anormalidades dos linfócitos T. As infecções crônicas do trato gastrintestinal são, em geral, devidas à *G. lamblia* ou *C. jejuni*.

Embora a IDVC seja comumente um diagnóstico de exclusão, pesquisas recentes desvendaram múltiplas mutações específicas que antes eram conhecidas apenas como IDVC. Um exemplo é uma mutação em um membro da família de receptores do fator de necrose tumoral, identificado como um ativador transmembrânico modulador de cálcio e ligante da ciclofilina (TACI), que medeia o *switching* dos isotipos nas células B. As mutações em TACI foram recentemente observadas em 10-15% dos pacientes com IDVC, assim como em alguns familiares destes com deficiência de IgA. As mutações parecem ser de herança autossômica dominante com penetrância variável de imunodeficiência clínica e doença autoimune indicativa de comprometimento da função da célula T-regulatória.

Diagnóstico diferencial

Quando um paciente se apresenta com infecções recorrentes, baixos níveis de imunoglobulina e sintomas potencialmente autoimunes, alguns diagnósticos distintos deverão ser considerados, incluindo outras causas que levam a baixos níveis de imunoglobulina (perda e produção anormal) e a doenças autoimunes. Os pacientes com IDVC possuem quantidades normais de linfócitos B apesar da fraca resposta de seus anticorpos específicos, o que os diferencia dos pacientes com ALX e agamaglobulinemia autossômica recessiva. Os pacientes com IDVC também não apresentam as mutações específicas responsáveis por estes distúrbios. Entretanto, esses pacientes costumam apresentar quantidades reduzidas de células B de memória (células B $IgM^-/IgD^-/CD27^+/CD20^+$).

Tratamento

O tratamento inclui a terapia de reposição crônica com IGIV e a investigação regular de bronquiectasia, distúrbios autoimunes e neoplasias. O prognóstico dependerá do tempo até o diagnóstico e da implementação da terapia de reposição com IGIV e poderá ser bom. Outras complicações incluem a hiperplasia das células B no intestino, que poderá ser grave o bastante para mimetizar a doença de Crohn e a atrofia gástrica com acloridria, algumas vezes acompanhada de anemia perniciosa. A proliferação linforreticular pode ocorrer após a infecção pelo EBV e nem sempre é maligna.

Abonia JP et al.: Common variable immunodeficiency. Allergy Asthma Proc 2002;23:53 [PMID: 11894736].

Castigli E, Geha RS: Molecular basis of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2006;117:740 [PMID: 16630927].

Kokron CM et al.: Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency.Ann Braz Acad Sci 2004;76:707 [PMID: 15558152].

4. Síndrome hiper-IgM autossômica recessiva

As formas autossômicas recessivas da síndrome hiper-IgM diferem da forma LX (ver seção sobre Outros Distúrbios de Imunodeficiência Combinada, mais adiante), já que os pacientes afetados apresentam expressão e função normais do ligante CD40. Os pacientes possuem mutações na citidina desaminase induzida por ativação (DIA) ou uracil-DNA-glicosilase (UNG). A DIA participa do *switching* de linfócitos B, quando eles deixam de produzir IgM e passam a produzir IgG, IgA ou IgE. A UNG também é importante para o *switching* das classes isotípicas. A apresentação clínica dos pacientes deficientes em DIA e UNG é menos grave do que a observada na síndrome hiper-IgM LX e também não apresenta infecções oportunistas. Os pacientes afetados costumam apresentar hiperplasia linfoide, comparada a pouca quantidade de tecido linfoide encontrada na síndrome hiper-IgM LX. O tratamento de substituição com IGIV diminui as infecções e, frequentemente, normaliza os níveis de IgM.

Etzioni A, Ochs HD: The hyper-IgM syndrome—an evolving story. Pediatr Res 2004;56:519 [PMID: 15319456].

5. Hipogamaglobulinemia adquirida

As formas adquiridas de hipogamaglobulinemia são comuns e podem surgir em qualquer idade. Causas secundárias da hipogamaglobulinemia (síndrome nefrótica e enteropatia perdedora de proteína) devem ser excluídas medindo-se a albumina sérica. A perda de albumina (PM 69323 Da) é normalmente paralela à perda de IgM (PM 150.000 Da). Em geral, as formas adquiridas não são tratadas com IGIV, pois, embora os níveis de imunoglobulina sejam baixos, a função do anticorpo é adequadamente protetora. Os distúrbios morfológicos ou síndromes associadas poderão direcionar um diagnóstico específico.

Conley ME: Early defects in B cell development. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:517 [PMID: 14752335].

6. Hipogamaglobulinemia transitória

Os níveis séricos de IgG normalmente diminuem durante os primeiros 4-6 meses de vida do bebê, conforme a IgG materna transmitida *in utero* é metabolizada. A hipogamaglobulinemia transitória representa um retardo no aparecimento da síntese de imunoglobulinas, o que leva à permanência de um baixo nível por um período prolongado. Os pacientes sintomáticos apresentam infecções recorrentes, incluindo infecções do trato respiratório superior, otite e sinusite. Deve-se suspeitar do diagnóstico em bebês e crianças pequenas que apresentem baixos níveis de IgG e IgA (em geral dois desvios-padrão abaixo do normal para a idade), porém níveis normais de IgM e quantidade normal de linfócitos B circulantes. É importante mencionar que as crianças afetadas apresentam respostas de anticorpos específicos e atividade da célula T normal. Nenhum tratamento será necessário, além dos antibióticos apropriados. Os bebês com infecções graves e hipogamaglobulinemia podem receber substituição com IGIV, porém os benefícios e riscos deverão ser considerados, e este procedimento raramente é necessário. A recuperação ocorre entre os 18 e 30 meses de idade, e o prognóstico para as crianças afetadas é excelente, desde que as infecções sejam tratadas rápida e adequadamente.

7. Deficiências seletivas das imunoglobinas

A deficiência seletiva de IgA é a anormalidade imune mais comum, encontrada em aproximadamente 1:700 indivíduos. Ela é definida por um nível sérico de IgA inferior a 7 mg/dL. As quantidades e as funções da IgM sérica, a IgG, os anticorpos específicos e os linfócitos B e T estão normais. A IgA é primariamente eficaz na sua forma secretada, presente na superfície das mucosas. Portanto, os pacientes sintomáticos com baixos níveis séricos de IgA desenvolvem infecções do trato respiratório superior, diarreia, ou ambos, mas a maioria dos indivíduos é assintomática.

Foram observadas também associações com doença intestinal inflamatória, doença atópica, asma e distúrbios autoimunes (tireoidite, artrite, vitiligo, trombocitopenia e diabetes). A reposição de IgA não está sendo realizada atualmente. Para a maioria dos pacientes sintomáticos com deficiência de IgA, o uso de antibióticos e terapias autoimunes apropriadas é suficiente, porém alguns pacientes têm sido tratados com a reposição de IGIV. Este deverá ser um procedimento cuidadoso, considerando que os pacientes deficientes em IgA estão em risco para desenvolver anticorpos anti-IgA quando expostos ao produto sanguíneo, e a administração desses produtos poderá levar à anafilaxia. Portanto, quando a administração de derivados sanguíneos é necessária, recomenda-se o uso de concentrado de hemácias lavadas e expansores de volume sem elementos sanguíneos.

A possibilidade de uma deficiência de subclasse de IgG (p. ex., níveis séricos anormalmente baixos de IgG2, IgG3 ou IgG4) predispor os pacientes com níveis séricos normais de Ig

total a infecções recorrentes do trato respiratório superior não está confirmada. Normalmente, a IgG1 corresponde a 60% da quantidade total de IgG e IgG2, em torno de 10%. A IgG3 representa aproximadamente 5%, e a IgG4 poderá ser indetectável em até 20% das pessoas saudáveis. Além disso, os níveis séricos estão relacionados à faixa etária. É difícil estabelecer uma ligação entre as deficiências das subclasses de IgG e qualquer padrão compatível de infecção. A reposição de IgG deverá ser reservada para os pacientes com distúrbios na produção de anticorpos específicos, que são raramente observados em pacientes com deficiências seletivas para as subclasses IgA ou IgG.

Tratamento da hipogamaglobulinemia

O esteio da terapia para a hipogamaglobulinemia é a reposição com IgG, porém o controle apropriado das infecções também é importante. As modalidades de tratamentos adicionais incluem uso da terapia com citocinas, como a interleucina (IL)-2, reposição hormonal e suplementação vitamínica. Existem evidências crescentes de que a deficiência de vitamina D, em particular, pode apresentar um impacto significativo sobre o funcionamento do sistema imune. A terapia curativa com o transplante de medula óssea (TMO) tem alcançado sucesso em pacientes com ALX. A terapia gênica ainda não está disponível fora dos centros de pesquisa. A reposição de IgG é normalmente administrada por infusões intravenosas de uma dose de 400-600 mg/kg a cada três a quatro semanas, a fim de manter os níveis séricos de vale de IgG acima de 500-800 mg/dL (objetiva-se um nível de vale mais elevado para os pacientes com insuficiência pulmonar estabelecida). A substituição subcutânea está disponível, porém requer injeções mais frequentes e poderá limitar a dose máxima. O objetivo do tratamento é prevenir as infecções futuras e minimizar qualquer progressão de insuficiência pulmonar crônica (bronquite ou bronquiectasia). Apesar da imunidade passiva fornecida pela substituição de IgG, as infecções permanecem como um risco persistente para os pacientes afetados. O prognóstico também dependerá da terapia antibiótica apropriada e no momento adequado. Os organismos infectantes típicos incluem bactérias encapsuladas, porém *Mycoplasma* sp. e *Ureaplasma* sp. também devem ser consideradas. As infusões costumam ser bem toleradas, com a maior parte das reações sendo brandas, incluindo cefaleias, lombalgias e dores nos membros, ansiedade e sensação de pressão no tórax. Reações sistêmicas raras poderão ocorrer, incluindo taquicardia, calafrios, febre e, em casos graves, choque anafilático. No caso de pacientes com hipogamaglobulinemia congênita, a terapia de reposição é normalmente crônica. Como medida de precaução, os pacientes com agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia não deverão receber vacinas de organismos vivos, porém as vacinas de organismos não vivos poderão ser benéficas, particularmente para os pacientes com IDVC.

Durandy A et al.: Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases—maximizing success. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:217 [PMID: 15713984].

Goldacker S et al.: Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Immunol 2007; 124:294–303 [PMID: 17602874].

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Instalação no primeiro ano de vida.
- Infecções recorrentes causadas por bactérias, vírus, fungos e patógenos oportunistas.
- Diarreia crônica e dificuldade de ganho de peso.
- Tecido linfoide ausente.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As doenças combinadas dos linfócitos T e B incluem a síndrome da imunodeficiência combinada grave (SCID) que engloba as doenças congênitas causadas por diferentes mutações genéticas, as quais levam à deficiência grave dos linfócitos T e B. Apesar das diferenças nas mutações básicas, os pacientes afetados têm apresentação clínica semelhante, com infecções recorrentes causadas por bactérias, vírus, fungos e patógenos oportunistas. Além disso, os pacientes costumam sofrer de diarreia crônica e dificuldade de ganho de peso. Sem tratamento, todos os pacientes com SCID evoluiriam para o óbito durante os primeiros anos de vida. A SCID deverá ser considerada como diagnóstico diferencial, no caso de qualquer criança que apresente diarreia e hipogamaglobulinemia.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Sintomas comuns incluem tosse persistente, taquipneia, hipoxia secundária à infecção subjacente por *Pneumocystis carinii*, além de candidíase oral ou na região das fraldas persistente. O exame físico destaca-se pela ausência de tecido linfoide, incluindo tonsilas e linfonodos. Um raio X de tórax geralmente evidencia a ausência de timo.

B. Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial revela, em geral, linfopenia e um certo grau de hipogamaglobulinemia. Ocasionalmente, um bebê com SCID irá apresentar quantidades normais de linfócitos, resultantes da enxertia relacionada à transfusão ou da enxertia de linfócitos T maternos *via* transfusão realizada na ocasião do parto. As quantidades de células NK e de linfócitos B poderão estar reduzidas, normais ou elevadas. Além disso, os ensaios de proliferação de linfócitos *in vitro* mostram baixa resposta aos mitógenos, e os anticorpos específicos estão ausentes. O diagnóstico pré-natal é passível de ser realizado. Uma vez que exista a suspeita de SCID, o teste genético deverá ser realizado para confirmar o diagnóstico e a mutação presente, com propósitos de aconselhamento prognóstico e genético. Até hoje foram descritos nove genes mutantes responsáveis pelo fenótipo da SCID. A apresentação clínica e o tratamento são geralmente semelhantes. As variantes

Quadro 31-5 Variantes da imunodeficiência grave combinada

Gene	Lócus	Proteína e função	Presença de			Herança
			Célula T	Célula B	Célula NK	
IL2RG	xq13,1	Cadeia γ comum aos receptores das citocinas IL-2, 4, 7, 9, 15, 21; necessária para ativar *JAK3* e sinalização intracelular	–	+	–	LX
ADA	20q13,11	Parte da via de resgate das purinas; necessária para a remoção dos metabólitos tóxicos que inibem todas as células linfoides	–	–	–	AR
JAK3	19p13,1	Uma tirosinocinase importante para a diferenciação das células linfoides	–	+	–	AR
IL7R	5p13	Receptor de IL-7, necessário para o desenvolvimento da célula T e ativação de *JAK3*	–	+	+	AR
RAG1/RAG2	11p13	DNA recombinases, medeiam a recombinação do DNA durante o desenvolvimento das células B e T	–	–	+	AR
CD3δ	11q23	Essencial para o desenvolvimento da célula T	–	+	+	AR
CD45	1q31-32	Tirosinocinase, importante para a regulação de outras cinases no desenvolvimento dos receptores de antígeno das células T e B	–	+	+	AR
Artemis	20q13,11	Envolvida no reparo das quebras da dupla fita do DNA que ocorrem durante a recombinação	–	–	+	AR

–, ausente; +, presente; AR, autossômica recessiva; IL, interleucina; NK, *natural killer*: LX, ligada ao X.
Adaptado, com permissão, de Kalman L et al.: *Mutations in genes for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. Genet Med* 2004;6:16 [PMID: 15461463].

da SCID podem ser classificadas de acordo com a presença ou ausência de linfócitos específicos, incluindo as células T, B e NK (Quadro 31-5).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da SCID inclui outras causas de infecções recorrentes e graves e respostas imunes anormais, sendo a principal a infecção pelo HIV. Outras causas de hipogamaglobulinemia ou agamaglobulinemia poderão ser consideradas, mas serão normalmente excluídas na presença de quantidades e atividades anormais do linfócito T. O espectro de infecção e a gravidade da apresentação em crianças com SCID é mais sério e precoce do que naquelas com agamaglobulinemia. Os sintomas das anormalidades congênitas com as características da imunodeficiência combinada serão discutidos mais adiante neste capítulo (ver seção sobre Síndromes Genéticas Associadas à Imunodeficiência).

Tratamento

Quando houver suspeita de SCID, deve-se iniciar a profilaxia contra o *Pneumocystis* com trimetroprim-sulfametoxazol e a terapia de reposição com IGIV. *Os pacientes com suspeita de SCID deverão ser transfundidos apenas com produtos sanguíneos irradiados e não deverão receber qualquer vacina com organismos vivos.* A confirmação do diagnóstico deverá incluir a investigação dos subtipos da SCID, listados no Quadro 31-5. O TMO oferece a melhor possibilidade de cura, considerando um irmão de antígeno leucocitário humano (HLA)-compatível como sendo a melhor chance de sucesso. No caso dos pacientes afetados sem doadores de HLA idênticos, são utilizadas células de medula óssea ou células progenitoras do cordão umbilical de HLA haploidêntico, depletadas de linfócitos T. Para a maioria dos pacientes, a mieloablação não será necessária, uma vez que o paciente não possui linfócitos T. Além disso, a maior parte deles não precisará de profilaxia para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), a menos que o doador não seja relacionado. A reconstituição com linfócitos T leva aproximadamente quatro meses, porém apenas 50% dos pacientes recuperam a atividade completa do linfócito B, com a maioria necessitando de reposição crônica com IGIV. Durante meses após o transplante, os pacientes estarão suscetíveis a diversas infecções graves, e a profilaxia, em geral, será mantida. Além disso, quaisquer sinais ou sintomas de infecção deverão ser investigados de imediato e tratados intensivamente. A taxa mais alta de sucesso será observada nos pacientes mais jovens antes do desenvolvimento de infecções (> 95% de sobrevida), porém as taxas totais de sobrevida oscilam entre 50-100%, dependendo da mutação básica. Em relação à terapia gênica, as SCID LX têm sido tratadas com medula óssea autóloga, na qual a função normal do gene foi transduzida para os linfócitos via genoma retroviral. Infelizmente, dois pacientes desenvolveram leucemia, devido à inserção do vetor retroviral ter ocorrido em um local próximo a um oncogene. Neste momento, vetores mais seguros estão sendo investigados.

Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu Rev Immunol 2004;22:625 [PMID: 15032591].
Chinen J, Puck JM: Success and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2004;113:595 [PMID: 15100660].

1. Imunodeficência combinada grave ligada ao X

A SCID LX, a forma mais comum da SCID (40%), leva a mutações em *IL2RG* (gene que codifica o receptor de Il-2), que codifica a cadeia γ comum. A proteína da cadeia γ é compartilhada por vários receptores de citocinas, presentes na superfície celular, essenciais para a maturação do linfócito T, incluindo IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Durante os primeiros três meses de vida, os bebês do sexo masculino se apresentam com diarreia, tosse e erupções cutâneas. A avaliação laboratorial revela baixas quantidades de linfócitos T, quantidades normais de linfócitos B (que não produzem anticorpos funcionais) e ausência de células NK.

2. Deficiência da adenosina desaminase

A deficiência da adenosina desaminase (ADA) é uma forma de SCID de caráter AR causada pela ausência da adenosina desaminase, que é importante para a remoção de metabólitos tóxicos formados pelos linfócitos, incluindo a adenosina, a 2'-desoxiadenosina e a 2'*O*-metiladenosina. Os níveis elevados desses metabólitos levam à morte do linfócito. Em seguida, os pacientes afetados desenvolvem ausência completa de atividade dos linfócitos T e progressiva redução na produção de imunoglobulinas. A SCID ADA é diferenciada das outras variantes de SCID pelas seguintes características: linfopenia mais profunda ($< 500/mm^3$), anormalidades esqueléticas, incluindo a displasia condro-óssea (articulações costocondrais dilatadas e anomalias nas vértebras) e deficiência de todos os tipos de linfócitos. Suspeita-se do diagnóstico em pacientes com linfopenia profunda e infecções recorrentes. O diagnóstico é confirmado com um ensaio da atividade ADA no eritrócito. A mutação genética se localiza no cromossomo 20q13,2-13,11. Além do TMO, a restauração da competência imune poderá ocorrer em alguns pacientes com o uso de infusões semanais do conjugado da enzima ADA estabilizada com polietilenoglicol. A terapia genética com células progenitoras com um vetor retroviral incorporado com a ADA tem obtido sucesso, porém o vetor gerou efeixos oncogênicos adversos. O desenvolvimento de vetores mais seguros ainda está por vir.

3. Deficiência da janus cinase 3

Outra forma de SCID AR é consequência de mutações no gene que codifica a janus cinase 3, a qual é importante para a sinalização intracelular através da cadeia γ comum. A apresentação clínica e o fenótipo do linfócito assemelham-se muito à SCID ligada ao X, com baixos níveis de linfócitos T e NK, e linfócitos B não funcionais em níveis normais ou elevados.

4. Deficiência da cadeia-α do receptor da interleucina-7

A deficiência da cadeia-α do receptor da interleucina-7 (IL-7Rα) é transmitida de forma AR. O receptor de IL-7 é importante para a maturação do linfócito T, e as mutações no seu gene geram baixas quantidades dessas células, porém níveis normais de linfócitos B não funcionais e de células NK.

5. Deficiências do gene ativador da recombinase

Outro tipo de SCID de caráter autossômico recessivo é consequência de mutações nos genes ativadores da recombinase (*RAG1* e *RAG2*), que codificam proteínas cruciais para a formação dos complexos receptores de antígeno dos linfócitos T e B. Diversas mutações nesses genes têm sido descritas. A apresentação clínica é semelhante àquelas das outras formas de SCID, porém o fenótipo do linfócito é diferente, já que os pacientes com SCID devidas às mutações em *RAG1* e *RAG2* não possuem linfócitos T nem B, porém conservam a quantidade de células NK normal ou elevada.

A **síndrome de Omenn** é uma síndrome de herança AR caracterizada por SCID, erupção eczematoide, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e alopecia. A doença é causada por mutações em *RAG1 e RAG2,* ou mutações de Artemis (ver a seguir). A avaliação laboratorial revela a ausência de linfócitos B, quantidades normais a elevadas de linfócitos T com função restrita e células NK normais e funcionais. Além disso, os pacientes afetados geralmente apresentam eosinofilia e níveis elevados de IgE. A síndrome é tipicamente fatal, embora o TMO venha sendo usado com sucesso.

Ege M et al.: Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. Blood 2005;105:4179 [PMID: 15731174].

6. Deficiência da cadeia-δ de CD3

A deficiência da cadeia-δ de CD3 (CD3δ) é uma forma rara da SCID AR. Os defeitos homozigóticos na cadeia CD3δ impedem a maturação da célula T. A apresentação clínica e o fenótipo do linfócito são semelhantes aos observados na deficiência do IL-7Rα, porém a deficiência da cadeia CD3δ difere das outras formas de SCID no aspecto em que estes pacientes apresentam uma silhueta tímica de aparência normal na radiografia de tórax.

Dadi H et al.: Effect of CD3™ deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003;349:1821 [PMID: 14602880].

7. Deficiência de CD45

Outra forma rara de SCID AR é consequência de mutações no gene que codifica CD45, uma tirosina fosfatase importante para a regulação da transdução de sinal. Os pacientes afetados mostram uma apresentação clínica semelhante às outras formas de SCID e um fenótipo linfocítico com pouca ou nenhuma quantidade de células T e NK, porém com quantidades normais de linfócitos B.

8. Deficiência de Artemis

O Artemis é um fator de reparo do DNA, importante para o reparo das quebras da dupla fita, essencial para a formação do complexo dos receptores de antígeno dos linfócitos T e B. A transmissão é de caráter AR, e a apresentação clínica e o fenótipo linfocítico são semelhantes àqueles observados nas deficiências de *RAG1* e *RAG2.*

9. Deficiência de ZAP-70

A deficiência da proteína associada à cadeia zeta (ZAP)-70 resulta em uma forma rara de SCID AR. A proteína ZAP-70 é uma tirosinocinase importante para a sinalização e a ativação do linfócito T. A apresentação clínica é semelhante às das outras formas das SCID, porém os pacientes mais afetados apresentam linfonodos palpáveis e silhueta tímica visível. A avaliação do linfócito revela ausência de linfócitos T $CD8^+$, quantidades normais, porém não funcionais, de linfócitos T $CD4^+$, quantidades normais de linfócitos B fracamente ativos e quantidades normais e funcionais de células NK.

Elder M: SCID due to ZAP-70 deficiency. Pediatr Hematol Oncol 1997;19:546 [PMID: 9407944].

OUTROS DISTÚRBIOS DE IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA

As imunodeficiências combinadas incluem os defeitos que comprometem diretamente ambos os linfócitos T e B, bem como os defeitos específicos dos linfócitos T, pois o funcionamento adequado do linfócito B e a produção de anticorpos são dependentes da função do linfócito T. Portanto, a maior parte das deficiências do linfócito T se manifesta como comprometimentos combinados.

1. Síndrome de Wiskott-Aldrich

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Imunodeficiência com infecções recorrentes.
- Trombocitopenia com microplaquetas.
- Eczema.
- Ocorre apenas em indivíduos do sexo masculino.

Considerações gerais

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma doença recessiva ligada ao X caracterizada por imunodeficiência, trombocitopenia com microplaquetas e eczema. A síndrome resulta de mutações no gene que codifica a WASP, localizado no cromossomo X11p. A WASP é uma proteína envolvida no rearranjo da actina e é importante nas interações entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas comuns na apresentação incluem diarreia com sangue, hemorragia cerebral e infecções graves por bactérias encapsuladas com polissacarídeos, porém a apresentação clínica poderá variar desde uma SWA grave clássica até uma trombocitopenia leve sem imunodeficiência, ou uma trombocitopenia ligada ao X (TLX), dependendo da mutação. Os óbitos precoces são devidos à hemorragia e às infecções, porém neoplasias e síndromes autoimunes poderão se desenvolver ao longo do tempo. A sobrevida além da adolescência é rara em pacientes que não recebem tratamento, embora a TLX seja algumas vezes diagnosticada em adultos.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais que sugerem o diagnóstico são baixa contagem de plaquetas, plaquetas pequenas, iso-hemaglutininas em baixa quantidade ou ausentes e respostas reduzidas do anticorpo aos antígenos polissacarídicos (*S. pneumoniae* e *H. influenzae*). Os níveis de IgM poderão estar reduzidos; IgA e IgE normalmente estão elevados. O diagnóstico poderá ser confirmado pelo teste genético de uma mutação do gene *WASP* ou pela expressão da WASP. O teste genético também pode ser utilizado para triagem de portadores.

Diagnóstico diferencial

Além da SWA e da TLX, o diagnóstico diferencial em um paciente com baixa contagem de plaquetas deverá incluir outras causas de consumo, destruição e produção anormal de plaquetas, como púrpura trombocitopênica idiopática, leucemia ou mielodisplasia, efeitos adversos de fármacos e infecção. A SWA pode ser diferenciada dessas outras condições pelo pequeno tamanho das plaquetas ao esfregaço sanguíneo, pela presença de eczema e de outras características atópicas e por disfunção imune documentada. Além disso, existe um espectro contínuo entre a SWA e a TLX, no qual a imunodeficiência não se manifesta. Mais recentemente, foi desenvolvido um escore clínico para ajudar os médicos na distinção entre SWA e TLX.

Tratamento

O tratamento inclui a profilaxia da infecção com antibióticos (incluindo sulfametoxazol-trimetoprima para a pneumonia por *P. carinii*) e a terapia de substituição com IGIV para pacientes que apresentam respostas deficientes do anticorpo. A esplenectomia para reduzir a trombocitopenia tem sido útil para alguns pacientes com TLX, porém deve ser seguida pela profilaxia com antibióticos, devido ao risco elevado de septicemia e morte súbita. As transfusões de plaquetas deverão ser evitadas, a menos que ocorra sangramento grave. Por fim, o TMO a partir do doador mais proximamente compatível oferece a possibilidade de uma cura definitiva, porém está associado à morbidade e à mortalidade.

Dupuis Girod S et al.: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: Risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003;111:e622 [PMID: 12728121].

Ochs HD, Notarangelo LD: X-linked immunodeficiencies. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:339 [PMID: 15283872].

2. Síndrome de deleção do 22q11,2 (síndrome de DiGeorge)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Defeitos cardíacos congênitos.
- Hipocalcemia e convulsões.
- Características craniofaciais específicas.
- Hipoplasia tímica.

Considerações gerais

A síndrome de DiGeorge, ou síndrome de deleção do 22q11,2, é uma síndrome de caráter autossômico dominante, que leva a um desenvolvimento defeituoso da terceira e da quarta bolsas faríngeanas. Observa-se uma considerável variação no fenótipo, com base na localização e na extensão da microdeleção. Outras síndromes associadas incluem a síndrome velocardiofacial e a síndrome de Shprintzen. A incidência observada é de aproximadamente 1:4.000 nascimentos, e o cromossomo anormal é geralmente herdado da mãe. A imunodeficiência associada é secundária ao timo aplásico ou hipoplásico, onde ocorreria a maturação do linfócito T. Surpreendentemente, a maioria dos pacientes apresenta pouco ou nenhum defeito imune. O termo *síndrome de DiGeorge parcial* é comumente aplicado a esses pacientes que apresentam a função tímica comprometida, porém presente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As características clínicas incluem distúrbios cardíacos congênitos, hipocalcemia devida ao hipoparatireoidismo, características craniofaciais distintas, anomalias renais e hipoplasia tímica. A apresentação costuma ser consequente à insuficiência cardíaca ou a uma hipocalcemia de 24-48 h após o parto. O diagnóstico é algumas vezes estabelecido durante o curso de uma cirurgia cardíaca, quando o timo não é encontrado no mediastino. Questões clínicas adicionais importantes incluem o retardo do desenvolvimento da fala e problemas comportamentais.

B. Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial revela quantidades normais a reduzidas de linfócitos T, com a preservação da função normal dos linfócitos T e B. No caso raro do paciente que apresenta comprometimento ou ausências de função dos linfócitos T, a função do linfócito B e a produção de anticorpos também poderão estar anormais. Ao longo do tempo, o número de linfócitos T se normaliza na maioria dos pacientes que apresentavam baixas quantidades dessas células na apresentação inicial. O diagnóstico é confirmado por análise cromossômica da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), para pesquisa da microdeleção no cromossomo 22.

Tratamento

O tratamento da síndrome de deleção do 22q11,2 pode requerer cirurgia para os defeitos cardíacos e suplementação de vitamina D, cálcio ou hormônio da paratireoide, para corrigir a hipocalcemia e tratar as convulsões. Os produtos de transfusão deverão ser irradiados. Tanto os enxertos tímicos quanto o TMO têm sido empregados com sucesso nos pacientes com ausência da imunidade conferida pelos linfócitos T. Antes da prescrição de vacinas de organismos vivos, o número e a função das células T deverão ser avaliados, caso ainda não sejam conhecidos, para prevenção dos efeitos colaterais relacionados à vacina.

Sediva A et al.: Early development of immunity in DiGeorge syndrome. Med Sci Monit 2005;11:CR182 [PMID: 15795698].

3. Ataxia-telangiectasia

A ataxia-telangiectasia (A-T) é um distúrbio raro, neurodegenerativo e de caráter AR, causada por mutações no gene ataxia-telangiectasia (*ATM*) localizado no cromossomo 11q22-23, que codifica a proteína ATM, uma proteinocinase envolvida no reparo da dupla fita de DNA e na regulação do ciclo celular. A A-T é caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, telangiectasia e uma imunodeficiência variável. A apresentação clínica é geralmente na época em que a criança começa a engatinhar, com distúrbios da fala, do equilíbrio e também com infecções sinopulmonares. As telangiectasias das áreas conjuntivas e expostas (p. ex., nariz, orelhas e ombros) surgem mais tarde, ao longo da infância. As infecções do trato respiratório, facilitadas pela fraqueza do músculo respiratório, pela disfunção na deglutição e por aspirações recorrentes, e as neoplasias, incluindo carcinomas e linfomas, representam as principais causas de morte entre a segunda e a quarta décadas de vida. Da mesma forma que na A-T, a síndrome de quebra de Nijmegen é um distúrbio associado ao comprometimento do reparo de DNA com características clínicas mais graves, incluindo microcefalia e fácies de "pássaro". Os achados anormais na A-T incluem níveis séricos elevados de α-fetoproteína, que aumentam ao longo do tempo e são utilizados para fins diagnósticos; deficiências de imunoglobulinas, incluindo baixos níveis de IgA, IgE e IgG; e comprometimento da capacidade de reparo das quebras de DNA induzidas pela radiação. Não existe tratamento definitivo, embora a IGIV e os antibióticos agressivos venham sendo utilizados com sucesso limitado. Os indivíduos heterozigotos apresentam um risco aumentado para câncer de mama.

Nowak-Wegrzyn A et al.: Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2004;144:505 [PMID: 15069401].

Perlman S et al.: Ataxia-telangiectasia: Diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol 2003;10:173 [PMID: 14653405].

4. Síndrome hiper-IgM ligada ao X

A síndrome hiper-IgM ligada ao X ou deficiência do ligante CD40 (CD40L) é a forma mais comum da síndrome hiper-IgM e envolve uma mutação no gene que codifica CD40L

(CD154). CD40L é expressa em linfócitos T ativados e é necessária para que estes induzam o *switching* dos isotipos das imunoglobulinas nas células B. Ao contrário da forma AR da síndrome hiper-IgM, a mutação acarreta ambas as deficiências, mediadas pelo anticorpo e pela célula, já que a interação entre o CD40L das células T e o CD40 presente nas células B e nas outras células apresentadoras de antígeno é importante, tanto para a produção de anticorpos quanto para a ativação da célula T. Os meninos afetados apresentam quantidades normais de linfócitos B, baixos níveis de IgG e IgA, porém níveis normais ou elevados de IgM. Tipicamente, os bebês do sexo masculino se apresentam com infecções bacterianas e oportunistas recorrentes, como a penumonia por *P. carinii* ou a diarreia por *Crystosporidium*. Além disso, os meninos afetados apresentam uma alta frequência de colangite esclerosante, e aumento de carcinomas hepáticos e do trato biliar, neutropenia e síndromes autoimunes, incluindo trombocitopenia, artrite e doença intestinal inflamatória. O tratamento conservador inclui IGIV e profilaxia com antibióticos. Como o prognóstico ainda é muito reservado, o TMO tem sido utilizado com sucesso inicial.

Etzioni A, Ochs HD: The hyper-IgM syndrome—An evolving story. Pediatr Res 2004;56:519 [PMID: 15319456].

Jacobsohn DA et al.: Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant for X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome with cholangiopathy. Pediatrics 2004;113:e122 [PMID: 14754981].

5. Imunodeficiência devida às mutações no modulador do fator nuclear-κB essencial

A imunodeficiência devida às mutações no modulador do fator nuclear-κB essencial (NEMO) é uma síndrome ligada ao X, na qual os pacientes do sexo masculino manifestam displasia ectodérmica (dentes anormais, cabelo ralo e esparso e glândulas sudoríparas anormais ou ausentes) e distúrbios dos linfócitos T e B. Muitas mutações são fatais ainda no útero, para os bebês do sexo masculino. As meninas portadoras apresentam *incontinentia pigmenti*. A mutação leva à sinalização anormal do receptor. Os meninos sobreviventes apresentam infecções precoces graves, infecções oportunistas por *P. carinii* e micobactérias atípicas. A avaliação laboratorial revela hipogamaglobulinemia e baixa produção de anticorpos específicos, porém números normais de linfócitos T e B. A avaliação funcional dos linfócitos demonstra respostas variáveis. Como os pacientes portadores de mutações NEMO confirmadas são muito raros, o melhor curso de tratamento é desconhecido, porém a terapia intensiva com antibióticos combinada à IGIV, assim como o TMO, vêm sendo utilizados. O prognóstico é dependente da gravidade da imunodeficiência, com a maior parte dos óbitos sendo devidos às infecções.

Orange JS et al.: The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. J Allergy Clin Immunol 2004;113:725 [PMID: 15100680].

6. Imunodeficiência combinada com expressão deficiente do complexo de histocompatibilidade principal I e II

A deficiência do complexo de histocompatibilidade principal de classe I (MHC I) ou síndrome do linfócito nu tipo I é uma imunodeficiência combinada de caráter AR. Os pacientes afetados apresentam expressão anormal do transportador associado ao processamento de antígeno (TAP). As proteínas TAP são importantes para o transporte intracelular e a expressão de MHC I na superfície celular. Os pacientes com a síndrome do linfócito nu tipo I apresentam infecções sinopulmonares e cutâneas recorrentes. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da ausência de expressão de MHC I.

A deficiência do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC II) ou síndrome do linfócito nu tipo II é uma imunodeficiência combinada rara de caráter AR, na qual as células não apresentam a expressão de MHC II. A apresentação clínica inclui infecções bacterianas, fúngicas e virais recorrentes. Os pacientes com a síndrome do linfócito nu tipo II apresentam números normais de linfócitos T e B, porém baixos níveis de linfócitos $CD4^+$, função linfocítica anormal e hipogamaglobulinemia. Eles também apresentam uma alta incidência de colangite esclerosante. Quando se suspeita deste diagnóstico, a demonstração da ausência de moléculas de MHC II confirma o distúrbio. Casos graves serão fatais sem a realização do TMO, porém fenótipos leves poderão ser controlados com a substituição de IGIV e o uso intensivo de antibióticos.

Nekrep N et al.: When the lymphocyte loses its clothes. Immunity 2003:18;453 [PMID: 12705848].

7. Doenças devidas à deficiência nas vias de interferona-γ e interleucina-12

A IL-12 é um poderoso indutor da produção de interferona-γ (IFN-γ) pelas células T e NK. O IFN-γ e, portanto, o eixo IFN-γ-IL-12, é crucial para a ativação do macrófago e para a resistência às infecções micobacterianas. Os indivíduos com deficiência hereditária nos receptores macrofágicos de IFN-γ, nos receptores linfocíticos de IL-12 ou na própria IL-12 sofrem de uma suscetibilidade profunda e seletiva à infecção por micobactérias não tuberculosas, como o complexo *Mycobacterium avium* ou o bacilo Calmette-Guérin (BCG). Aproximadamente metade destes pacientes experimentou salmonelose disseminada. O tratamento com suplemento de IFN-γ é eficaz, a menos que o receptor de IFN-γ não seja funcional. Uma profilaxia micobacteriana crônica deverá ser considerada nesses indivíduos.

Rosenzweig SD, Holland SM: Congenital defects in the interferon-gamma/interleukin-12 pathway. Curr Opin Pediatr 2004;16:3.

8. Deficiência da purina nucleosídeo fosforilase

A deficiência da purina nucleosídeo fosforilase (PNP) é uma imunodeficiência devida a defeitos no gene que codifica a PNP,

importante na via de resgate das purinas. A deficiência de PNP dá origem a metabólitos tóxicos que levam à morte do linfócito T, porém, em muitos pacientes, os linfócitos B são poupados. Esta doença de caráter AR não apenas leva a infecções graves e recorrentes, como os pacientes afetados também apresentam distúrbios autoimunes e neurológicos concomitantes (retardo no desenvolvimento, ataxia e espasticidade). As infecções aparecem em faixas etárias variáveis. A avaliação laboratorial revela baixos níveis ou ausência de linfócitos T e uma deficiência variável nos linfócitos B. Sem a realização do TMO, esta doença é fatal devido à ocorrência de infecções ou neoplasias.

Dror Y et al.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. Pediatr Res 2004;55:472 [PMID: 14711904].

Myers LA et al.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting with lymphopenia and developmental delay: Successful correction with umbilical cord blood transplantation. J Pediatr 2004;145:710 [PMID: 15520787].

DISTÚRBIOS DO FAGÓCITO

Os distúrbios do fagócito incluem anormalidades de quantidade (neutropenia) e função dos neutrófilos polimorfonucleares. Os defeitos funcionais consistem em comprometimento da adesão, quimiotaxia e atividade bactericida.

1. Neutropenia

A presença de neutropenia deve ser considerada quando as infecções recorrentes estiverem sendo avaliadas. O diagnóstico e o tratamento da neutropenia foram discutidos no Capítulo 28. Além disso, algumas síndromes IDP estão associadas à neutropenia (p. ex., ALX).

Dror Y, Sung L: Update on childhood neutropenia: Molecular and clinical advances. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:1439 [PMID: 15511624].

2. Doença granulomatosa crônica



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções recorrentes por bactérias catalase-positivas e fungos.
- Forma autossômica recessiva e ligada ao X.
- Causada pela geração anormal, associada à fagocitose, de metabólitos do oxigênio microbicidas (*"burst"* respiratório) por neutrófilos, monócitos e macrófagos.

Considerações gerais

A doença granulomatosa crônica (DGC) é causada por um defeito em qualquer um dos diversos genes que codificam as proteínas envolvidas no complexo enzimático nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, levando à geração de superóxido e de peróxido de hidrogênio durante o processo da ingestão de microrganismos. A maior parte dos casos (provavelmente 75%) é herdada como um caráter recessivo ligado ao X, porém também existem formas de herança AR.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação clínica típica é caracterizada pela formação recorrente de abscessos nos tecido subcutâneo, linfonodos, pulmões e fígado, por pneumonia e por erupções cutâneas eczematosas e purulentas. Os organismos infectantes são tipicamente bactérias catalase-positivas, que podem metabolizar o peróxido de hidrogênio gerado pelo hospedeiro em resposta à infecção, evitando, assim, sua morte quando capturadas em um vacúolo fagocítico. (Os estreptococos, os pneumococos e o *H. influenzae* não possuem catalase e não são patogênicos nos casos de DGC.) A aspergilose também é comum e representa uma causa frequente de óbito. A linfadenopatia e a hepatoesplenomegalia são observadas no exame físico, e os granulomas são identificados nos cortes histopatológicos. A inflamação granulomatosa poderá causar obstrução da porção distal do estômago ou da bexiga urinária destes pacientes, levando a vômitos ou obstrução urinária.

B. Achados laboratoriais

Os pacientes se apresentam com infecções graves, culturas bacterianas positivas e neutrofilia. Os organismos infectantes mais comuns são o *S. aureus, Aspergillus* sp, *Burkholderia cepacia* e *Serratia marcescens*. (Uma cultura positiva para qualquer um dos dois últimos irá sugerir este diagnóstico.) Os pacientes também apresentam granulomas da pele, fígado e trato geniturinário. A hemossedimentação poderá estar elevada, sem infecção óbvia. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da falta de produção de peróxido de hidrogênio, por análise de citometria de fluxo do ensaio DHR, ou da falta de produção de superóxido por meio do teste do NBT. Ambos os testes identificam o estado portador da doença ligada ao X.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras anormalidades ou deficiências do fagócito descritas nesta seção, bem como a rara deficiência dos grânulos neutrofílicos. Outros estados de imunodeficiência que levam a infecções graves por bactérias ou fungos devem ser considerados, porém nenhum deles apresenta a formação de abscesso grave e o "*burst*" respiratório deficiente associado à fagocitose, que caracterizam a DGC.

Tratamento

A administração diária de um agente antimicrobiano, como o sulfametoxazol-trimetoprima, é indicada para todos os pacientes. A administração de um agente antifúngico, como o itraconazol e as injeções regulares subcutâneas de IFNγ, podem reduzir

amplamente o risco de infecções graves. O TMO tem sido realizado com sucesso em alguns casos, porém o risco de óbito é alto, a menos que a condição do paciente seja estável. A obstrução gástrica ou GU poderá ser aliviada pela terapia a curto prazo com esteroides.

Johnston RB Jr: Clinical aspects of chronic granulomatous disease. Curr Opin Hematol 2001;8:17.

3. Distúrbios de adesão dos leucócitos tipos I e II

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecções recorrentes graves.
- Abscessos "frios" sem formação de pus.
- Dificuldade de cicatrização.
- Doença gengival ou periodontal (ou ambas).

Considerações gerais

A capacidade das células fagocíticas em penetrar nos sítios periféricos da infecção é crucial para a resposta eficiente do hospedeiro. No caso do distúrbio de adesão dos leucócitos (DAL), os defeitos das proteínas necessárias à aderência e à migração dos leucócitos através da parede do vaso sanguíneo impedem que estas células alcancem os sítios de infecção. O DAL I é uma doença de caráter AR causada por mutações na cadeia comum da família da β_2 integrina (CD18), localizada no cromossomo 21q22,3. Essas mutações levam ao comprometimento de migração, aderência e fagocitose do neutrófilo e da imunidade dependente do anticorpo. DAL II é uma doença rara de caráter AR, causada por um erro inato no metabolismo da fucose, levando à expressão anormal da sialil-Lewis X do leucócito (CD15s), que se liga às selectinas do endotélio vascular. O fenótipo resultante é semelhante à DAL I, com infecções recorrentes, ausência de formação de pus, cicatrização inadequada de ferimentos e doença periodontal. Os pacientes com DAL II também apresentam retardo no desenvolvimento, estatura baixa, face dismórfica e grupo sanguíneo Bombay (hh). O diagnóstico é confirmado por análise de citometria de fluxo para CD15s.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes se apresentam com fenótipos de gravidade variável, incluindo infecções graves recorrentes, ausência de formação de pus, cicatrização inadequada e doença gengival e periodontal. A característica mais marcante é a escassez de sinais de inflamação e a ausência de neutrófilos na avaliação histopatológica dos sítios infectados (i.e., abscessos "frios"), especialmente quando ocorre uma neutrofilia concomitante, uma consequência da adesão reduzida às paredes vasculares. O fenótipo mais grave se manifesta com infecções no período neonatal, incluindo retardo na queda do coto umbilical e onfalite associada.

B. Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial normalmente evidencia leucocitose pronunciada. O diagnóstico dos casos suspeitos é confirmado por análise de citometria de fluxo para CD18 ou CD15s.

Tratamento

O tratamento inclui a terapia intensiva com antibióticos. A suplementação de fucose no caso da DAL II tem sido utilizada com algum sucesso.

4. Deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase

As formas graves de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase afetam os leucócitos, bem como os eritrócitos e levam às infecções recorrentes devido ao "*burst*" respiratório anormal do neutrófilo. A imunodeficiência associada à glicose-6-fosfato desidrogenase é menos comum do que a anemia hemolítica associada.

5. Deficiência da mieloperoxidase

A mieloperoxidase (MPO) do leucócito é importante para a destruição intracelular da *C. albicans*. Embora esta deficiência seja bastante comum, apenas poucos pacientes com diabetes concomitante apresentaram candidíases graves. O diagnóstico poderá ser confirmado pelos ensaios que avaliam os níveis de MPO nos leucócitos. O gene *MPO* foi mapeado no cromossomo 17.

DEFICIÊNCIAS DO COMPLEMENTO

O complemento contribui para a imunidade inata e facilita a imunidade mediada pelo anticorpo por meio da opsonização, lise das células-alvo e recrutamento das células fagocíticas. O sistema do complemento inclui três vias interativas de reações enzimáticas: clássica, alternativa e da lectina (ver Figura 31-4). As três vias realizam a clivagem de C3 e promovem inflamação, eliminação de patógenos e estímulo da resposta imune. A ativação do sistema do complemento ocorre por meio de produtos bacterianos, enzimas teciduais e anticorpos IgG e IgM ligados à superfície celular.

1. Deficiências dos componentes do complemento

As deficiências individuais dos componentes do complemento (C1-C9) são herdadas por caráter autossômico codominante, com cada progenitor contribuindo com um gene nulo. Os níveis séricos do componente deficiente correspondem aproximadamente à metade dos níveis normais nos progenitores e a zero, ou próximo a zero, nos pacientes. As deficiências de C1, C2 ou C4 predispõem o aumento de infecções, mas estão particularmente associadas aos distúrbios autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. Os pacientes com deficiência homozigótica de C2 podem se apresentar, em qualquer idade

da infância, com bacteriemia ou meningite por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*. A deficiência primária de C3 apresenta graves infecções piogênicas, já que é crucial para a opsonização em ambas as vias, clássica e alternativa. A deficiência da proteína de controle fator I, que age na quebra do complexo de clivagem de C3 na via clássica ou alternativa, leva ao consumo excessivo de C3 e, portanto, às infecções bacterianas graves. A deficiência de um componente terminal do complemento no complexo de ataque à membrana (C5, C6, C7, C8 e C9) ou na properdina (uma proteína de controle da via alternativa ligada ao X) leva à meningite recorrente causada por *Neisseria* ou à infecção gonocócica disseminada. Os sobreviventes destas sérias infecções por *Neisseria* deverão ser investigados em relação à deficiência de complemento, inicialmente com um ensaio para CH50 e, em seguida, com o ensaio para AH50, no caso do primeiro ter apresentado resultado normal.

A lectina que se liga à manose (MBL) e as ficolinas-1, 2 e 3 servem como os componentes de reconhecimento da via de lectinas, que reconhece os carboidratos da superfície bacteriana. A deficiência de MBL tem sido relacionada com o risco aumentado de infecções na infância e em pacientes que apresentam outros defeitos de defesa do hospedeiro. A deficiência em ficolina-3 tem sido associada às infecções graves.

Johnston RB Jr: The complement system and disorders of the complement system. In Kliegman RM et al. (editors): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. 2010.

Tebruegge M, Curtis N: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2008;21:519.

Wen L et al.: Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;113:585 [PMID: 15100659].

2. Angioedema hereditário devido à deficiência no inibidor da C1 esterase



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Episódios recorrentes de angioedema geralmente desencadeados por trauma.
- Ausência de urticária ou prurido associados.
- Início em qualquer faixa etária, porém o período mais comum é após a puberdade.

Considerações gerais

O angioedema hereditário é um distúrbio de herança autossômica dominante causado pela deficiência no inibidor da C1 esterase (C1-INH). O aumento na suscetibilidade às infecções não é observado. As formas adquiridas podem ocorrer no caso de neoplasias do linfócito B, mutações no fator XII ou uso terapêutico de inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes afetados podem apresentar edema cutâneo e intestinal, e edemas potencialmente fatais das vias respiratórias. Os locais típicos de edema incluem face, extremidades e genitais. Traumas acidentais ou decorrentes de cirurgia, partos ou procedimentos dentários poderão induzir edema. Os problemas típicos incluem obstrução intestinal episódica e obstrução da via respiratória superior induzida por procedimento dentário. O edema é normalmente indolor (a menos que envolva o intestino) e dura de 48-72 h. Não se tem observado a associação de eritema ou prurido. A faixa etária da instalação clínica é variável e, em geral, relata-se uma história familiar positiva.

B. Achados laboratoriais

Os testes iniciais de triagem para a deficiência em C1-INH mostram um CH50 reduzido ou baixos níveis de C4 e C2. Geralmente, C1q encontra-se normal. O diagnóstico é confirmado por níveis baixos ou ausentes de C1-INH (tipo I, 85% dos casos) ou pela sua atividade funcional reduzida ou ausente (tipo II).

Diagnóstico diferencial

Outras causas de angioedema adquirido, incluindo aquelas associadas a determinados medicamentos (principalmente fármacos modificadores da enzima conversora da angiotensina), doenças autoimunes e doenças linfoproliferativas, deverão ser consideradas. Um nível normal de C1q no angioedema hereditário normalmente distingue esta das outras formas hereditárias da doença.

Tratamento

A administração intravenosa do concentrado de C1-INH é o tratamento de escolha para o controle emergencial do edema agudo (p. ex., edema laríngeo ou facial difuso, crises abdominais graves). Entretanto, o tratamento com este concentrado está hoje aprovado nos EUA apenas para a profilaxia crônica, quando as crises têm frequência mensal ou se mostram potencialmente fatais, ou para preparação de cirurgia ou procedimento dentário. O plasma fresco congelado poderá ser usado como substituto na situação aguda. O androgênio sintético oxandrolona previne as crises por níveis crescentes de C1-INH e é aprovado para o uso pediátrico cauteloso. As histaminas, a adrenalina e os esteroides não apresentam valor terapêutico nesses casos.

Farkas H et al.: Management of hereditary angioedema in pediatric patients. Pediatrics 2007;120:e713 [PMID: 17724112].

Zuraw BL: Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008;359: 1027–1036 [PMID: 18768946].

3. Deficiência do fator H e síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)

Os efeitos da deficiência do fator H são semelhantes àqueles descritos para a deficiência do fator I, pois o fator H ajuda a inativar a

enzima de clivagem de C3 na via alternativa. Os níveis de C3, fator B, CH50 e AP50 se encontram igualmente reduzidos. Alguns pacientes apresentam infecções graves crônicas, e muitos sofreram glomerulonefrite ou síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). As mutações nos genes que codificam a proteína de controle da membrana, fator I, fator B, C3 ou a proteína anti-inflamatória endotelial trombomodulina, ou autoanticorpos contra o fator H, também foram associadas à SHUa. Em uma criança com SHUa, é aconselhável a investigação da deficiência do complemento, inicialmente com o ensaio para CH50. Na presença simultânea de um distúrbio do complemento, o prognóstico será menos favorável, e o seu reconhecimento deverá alertar o médico para o aumento do risco de infecção ou doença autoimune, ou de ambos.

Loirat C,Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2008;23:1957 [PMID: 18594873].

OUTRAS SÍNDROMES DE IMUNODEFICIÊNCIA BEM ESTABELECIDAS

1. Síndrome hiper-IgE

A síndrome hiper-IgE (SHIE) — também conhecida como síndrome de Job — é uma IDP rara caracterizada por níveis elevados de IgE (> 2.000 UI/mL), erupção eczematoide neonatal, infecções recorrentes por *S. aureus,* pneumonia recorrente com formação de pneumatocele e fácies típica. O padrão de transmissão parece ser esporádico, embora tenham sido registrados casos de caráter autossômico dominante e recessivo. As mutações em fator de transcrição específico, transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (*STAT3*) originam as formas esporádica e dominante da SHIE. Os achados clínicos adicionais da SHIE são dentes primários inclusos, escoliose, hiperextensibilidade, palato alto e osteoporose. Além das infecções estafilocócicas, os pacientes afetados também apresentam uma incidência aumentada de infecções devidas a *Streptococcus* sp., *Pseudomonas* sp., *C. albicans* e também infecções oportunistas por *P. carinii.* A avaliação laboratorial revela níveis normais a profundamente elevados de IgE e, às vezes, uma eosinofilia associada. Entretanto, os próprios níveis elevados de IgE não representam um fator de risco para SHIE, pois a dermatite atópica e a infecção parasitária são causas muito mais comuns da elevação de IgE. O diagnóstico é, em geral, difícil devido à apresentação variável, que pode se tornar progressivamente grave com o aumento da idade, porém o teste genético para as mutações em *STAT3* irá ajudar na confirmação do diagnóstico de SHIE, particularmente em idades mais precoces. O pilar do tratamento é o uso profilático e sintomático dos antibióticos, em combinação com cuidados adequados com a pele. A IGIV tem sido usada com algum sucesso para reduzir as infecções e, possivelmente, modificar os níveis de IgE.

Grimbacher B et al.: Hyper-IgE syndromes. Immunol Rev 2005; 203:244 [PMID: 15661034].

Holland SM et al.: STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. N Engl J Med 2007;357:1608 [PMID: 17881745].

2. Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X

A síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) é uma doença rara que geralmente se manifesta, nos primeiros meses de vida, por diarreia grave e diabetes melito dependente de insulina. Os meninos afetados também apresentam eczema grave, alergia alimentar, citopenias autoimunes, linfadenopatia, esplenomegalia e infecções recorrentes. A maioria morre antes dos 2 anos de idade devido à desnutrição ou sepse. A síndrome IPEX resulta de mutações no gene *FOXP3,* que codifica uma proteína essencial para o desenvolvimento dos linfócitos T regulatórios. As contagens de leucócitos e os níveis de imunoglobulinas geralmente estão normais. A imunossupressão e a suplementação nutricional produzem melhoras temporárias, porém o prognóstico é ruim, e a maioria dos casos evolui para o óbito precoce. O TMO vem sendo experimentado com sucesso variável. Mais recentemente, as síndromes semelhantes à IPEX têm sido descritas como associadas às mutações no gene que codifica CD25, o receptor de IL-2 de alta afinidade (IL2R) expresso constitutivamente nas células T regulatórias. Em casos de suspeita de IPEX ou de síndromes semelhantes à IPEX, deve-se avaliar a presença de células T regulatórias $FOXP3^+$/$CD25^+$, não apenas nos meninos afetados como também nas meninas. O teste genético para as mutações em FOXP3 será útil para a identificação dos pacientes afetados e dos carreadores da mutação gênica.

Chatila TA et al.: JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. J Clin Invest 2000;106:R75 [PMID: 11120765].

Nieves DS et al.: Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Arch Dermatol 2004;140:466 [PMID: 15096376].

Torgerson T, Ochs HD: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: Forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 2007;120:744 [PMID: 17942886].

3. Síndrome linfoproliferativa ligada ao X

A síndrome linfoproliferativa ligada ao X é uma imunodeficiência que normalmente se desenvolve após a infecção por EBV. Os meninos afetados desenvolvem mononucleose infecciosa fulminante com síndrome hemofagocítica, insuficiência múltipla dos órgãos e aplasia da medula óssea. O gene mutado (*SH2D1A/SAP/DSHP*) codifica uma proteína de sinalização usada pelos linfócitos T e pelas células NK, chamada de proteína adaptadora de SLAM (SAP). Os meninos afetados eram imunologicamente normais antes da infecção por EBV e, durante a infecção aguda, produzem anticorpos contra o vírus. Na maioria dos casos, a infecção por EBV é fatal. Os pacientes que sobrevivem ao episódio inicial ou que nunca foram infectados pelo EBV na infância desenvolvem linfomas, vasculite, hipogamaglobulinemias (com IgM elevada) ou IDVC em uma fase de vida tardia. A análise genética da mutação no gene SAP (*SH2D1A*) e a avaliação da expressão da proteína SAP estão disponíveis. As mutações no gene que codifica o inibidor de apoptose ligado ao X (XIAP), um potente regulador da homeostase do linfócito, têm sido descritas

até hoje como uma síndrome semelhante à TLX. Os testes para as mutações do gene que codifica XIAP (*BIRC4*) e a expressão da proteína XIAP irão ajudar no estabelecimento do diagnóstico.

Latour S, Veilette A: Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. Immunol Rev 2003;192: 221 [PMID: 12670406].

Rigaud S et al.: XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature 2006;444:110 [PMID: 17080092].

4. Candidíase mucocutânea crônica

Existem duas formas de candidíase mucocutânea crônica (CMC). O primeiro tipo é um distúrbio de caráter autossômico dominante caracterizado por candidíases isoladas da pele, da unha e das membranas mucosas, e não devido a outras causas. A doença sistêmica não é característica, porém existem relatos de casos de aneurismas micóticos intracranianos. A CMC primária ocorre mais comumente como uma síndrome isolada, porém poderá estar associada a distúrbios endócrinos ou autoimunes. O defeito básico é desconhecido, porém o prognóstico é bom com o uso de terapia antifúngica.

Uma forma autossômica recessiva da CMC com autoimunidade associada, também conhecida como síndrome da poliendocrinopatia autoimune, candidíase e displasia ectodérmica (APECED), é caracterizada por candidíases recorrentes, resposta anormal dos linfócitos T à *Candida*, endocrinopatias autoimunes e distrofias ectodérmicas. A APECED é causada por mutações no gene que codifica uma proteína reguladora da transcrição chamada de regulador autoimune (AIRE), importante para o desenvolvimento normal do timócito. O tratamento inclui terapia antifúngica em combinação com a terapia para as endocrinopatias associadas.

Lawrence T et al.: Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. Cur Opin Hematol 2004;12:22 [PMID: 15604887].

Soderbergh A et al.: Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:557 [PMID: 14764761].

5. Síndrome linfoproliferativa autoimune

A síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA) resulta de mutações em genes importantes para a regulação da morte celular programada do linfócito (apoptose). Mais comumente, o defeito é no Fas (CD 95) ou no ligante Fas, mas outros defeitos na via Fas também já foram descritos (p. ex., na caspase 10). A apresentação clínica não inclui linfadenopatia, esplenomegalia e distúrbios autoimunes (anemia hemolítica autoimune, neutropenia, trombocitopenia e, algumas vezes, artrite). Alguns pacientes apresentam infecções frequentes. A suspeita diagnóstica ocorre quando os subgrupos de linfócitos T demonstram, à citometria de fluxo, contagens elevadas de linfócitos T $CD3^+$ $CD4^-$ $CD8^-$ (duplo-negativos). Os diversos tipos de SLPA se distinguem pela resposta dos linfócitos à apoptose induzida por Fas. Os pacientes são, em geral, heterozigotos, e a herança é principalmente autossômica dominante. O tratamento com prednisona costuma controlar a linfadenopatia. As infecções deverão ser tratadas da forma adequada. Em alguns casos, o TMO foi curativo. Os pacientes afetados também apresentam um risco para a manifestação de linfomas. As mutações que afetam outra proteína relacionada à apoptose, caspase 8, levam a uma síndrome variante de SLPA, na qual a suscetibilidade à infecção pelo vírus da herpes simples também aumenta.

Bleesing JJH: Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A genetic disorder of abnormal lymphocyte apoptosis. Immunol Allergy Clin North Am 2002;22:339 [PMID: 11269222].

Magerus-Chatinet et al.: FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. Blood 2009;113:3027 [PMID: 19176318].

Rieux-Laucat F et al.: Cell-death signaling and human disease. Curr Opin Immunol 2003;15:325 [PMID: 12787759].

SÍNDROMES GENÉTICAS ASSOCIADAS À IMUNODEFICIÊNCIA

Diversas síndromes genéticas descritas apresentam imunodeficiências associadas, que normalmente são identificadas após o diagnóstico da síndrome. Em geral, o defeito imune não é o principal problema clínico presente.

Ming JE et al.: Genetic syndromes associated with immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2002;22:261.

Ming JE, Stiehm ER: Syndromic immunodeficiencies with humoral defects. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:91.

1. Síndrome de Bloom

As características da síndrome de Bloom incluem retardo no crescimento, sensibilidade à luz do sol e telangiectasia da face. A síndrome leva a mutações em uma helicase do DNA, acarretando um excesso de trocas entre cromátides-irmãs. Os pacientes afetados apresentam um risco aumentado para neoplasias e infecções potencialmente fatais. Os níveis séricos de IgA e IgM são variavelmente baixos, e a função do linfócito T é anormal.

2. Deficiência da transcobalamina 2

A deficiência da transcobalamina 2 é devida ao transporte celular deficiente de cobalamina e leva à anemia megaloblástica, à diarreia e ao crescimento insuficiente. Os pacientes afetados apresentam hipogamaglobulinemia e inadequada produção de anticorpos específicos.

3. Síndrome de imunodeficiência, instabilidade centromérica e anomalias faciais

A síndrome de imunodeficiência, instabilidade centromérica e anomalias faciais (ICF) é uma condição rara causada pelo comprometimento da metiltransferase do DNA. Ao contrário de outras síndromes relacionadas à instabilidade cromossômica, a

síndrome ICF não apresenta uma hipersensibilidade à luz do sol associada. Os pacientes afetados apresentam infecções respiratórias, gastrintestinais e cutâneas graves, devidas aos níveis baixos ou ausentes de imunoglobulinas e a quantidade e função anormais dos linfócitos T.

4. Trissomia do 21

Os pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) apresentam uma suscetibilidade aumentada para infecções respiratórias. A imunodeficiência é variável e têm sido registradas quantidade e função anormais dos linfócitos T e B. Além disso, os pacientes apresentam uma incidência aumentada de doenças autoimunes.

5. Síndrome de Turner

A síndrome de Turner (ausência parcial ou completa de um cromossomo X) está associada a um risco aumentado de otite média, infecções respiratórias e neoplasias. Os distúrbios imunes são variáveis, podendo apresentar linfócitos T anormais em número e função e hipogamaglobulinemia.

6. Síndrome de Chédiak-Higashi

A síndrome de Chédiak-Higashi é uma doença rara de caráter autossômico recessivo, causada por mutações em um gene regulador do transporte lisossomal (*LYST*). Os neutrófilos dos indivíduos afetados apresentam lisossomos gigantes, comprometimento da quimiotaxia, neutropenia e citotoxicidade anormal das células NK. Os pacientes se apresentam com infecções recorrentes (particularmente periodontite), albinismo oculocutâneo parcial e neuropatia. A maioria dos pacientes progride para a síndrome de infiltração linfo-histiocística generalizada, que é uma causa comum de óbito. As estratégias de tratamento são dirigidas para as infecções e neuropatia, e o uso de imunossupressores tenta reduzir a progressão linfoproliferativa.

7. Síndrome de Griscelli

Caracterizada por albinismo parcial, neutropenia, trombocitopenia e linfo-histiocitose, a síndrome de Griscelli é uma síndrome rara de caráter autossômico recessivo, levando a mutações no gene *VA* que codifica a miosina. Os pacientes afetados apresentam infecções graves e recorrentes causadas por fungos, vírus e bactérias. A avaliação imunológica mostra níveis variáveis de imunoglobulinas e da atividade funcional do anticorpo e comprometimento da função do linfócito T. O TMO pode corrigir a imunodeficiência. A síndrome de Griscelli é diferenciada da síndrome de Chédiak-Higashi pela ausência de grânulos nos leucócitos.

8. Síndrome de Netherton

Os pacientes que apresentam a síndrome de Netherton, de caráter autossômico recessivo, se apresentam com tricorrexe (cabelo quebradiço), erupção ictiosiforme e doenças alérgicas. Uma subpopulação de pacientes desenvolve infecções recorrentes. A atividade imunológica é variável, porém pode incluir hipo ou hipergamaglobulinemia, função anormal do linfócito T ou do fagócito. A doença resulta de mutações em um inibidor de serina proteinase codificado pelo gene *SPINK5*.

9. Hipoplasia cartilagem-cabelo

A hipoplasia cartilagem-cabelo é uma forma autossômica recessiva de condrodisplasia, manifestando-se por estatura pequena e membros curtos, cabelo hipopláfico, imunidade deficiente e eritrogênese inadequada. O defeito imune é caracterizado por linfopenia leve a moderada e atividade anormal do linfócito, porém com função normal do anticorpo. Os pacientes afetados apresentam suscetibilidade aumentada a infecções e risco aumentado para a ocorrência de linfoma. O distúrbio resulta da mutação no gene *RMRP,* que codifica o componente RNA de um complexo MRP RNAse. O TMO pode restaurar a imunidade mediada pela célula, porém não corrige as anormalidades da cartilagem ou do cabelo.

Ridanpaa M et al.: The major mutation in the *RMRP* gene causing CHH among the Amish is the same as that found in most Finnish cases. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003;121:81 [PMID: 12888988].

DOENÇA ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

A doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) ocorre quando linfócitos T, de doadores imunologicamente competentes, são enxertados em um hospedeiro incapaz de rejeitá-los. Os linfócitos T dos doadores imunocompetentes reconhecem o hospedeiro como estranho, levando à morbidade significativa e, potencialmente, à morte. Além da doença associada ao TMO, a DEVH também poderá ocorrer em pacientes imunodeficientes que receberam produtos sanguíneos não irradiados (i.e., contendo linfócitos T dos doadores) ou enxertia de linfócitos T maternos durante o nascimento. Uma erupção cutânea progressiva, seguida por diarreia, hepatite, nefrite, infiltrados pulmonares, febre e lesão medular, caracterizam a DEVH. A avaliação laboratorial revela eosinofilia e leucocitose, e o diagnóstico é confirmado pela biópsia. A prevenção é a estratégia de maior sucesso para o caso da DEVH. No caso de TMO, os regimes imunossupressores profiláticos incluem metotrexato, ciclosporina e mofetil micofenolato. O tratamento da DEVH inclui regimes semelhantes, adicionados de soro antitimócitos, costicosteroides e anticorpos monoclonais dirigidos contra os linfócitos T.

Jaksh M,Mattsson J: The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. Scand J Immunol 2005:61:398.

REFERÊNCIAS

Abonia JP et al.: Common variable immunodeficiency. Allergy Asthma Proc 2002;23:53 [PMID: 11894736].

Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002;109:581 [PMID: 11941303].

Bleesing JJH: Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A genetic disorder of abnormal lymphocyte apoptosis. Immunol Allergy Clin North Am 2002;22:339 [PMID: 11269222].

Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu Rev Immunol 2004;22:625 [PMID: 15032591].

Castigli E, Geha RS: Molecular basis of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2006;117:740 [PMID: 16630927].

Chatila TA et al.: JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. J Clin Invest 2000;106:R75 [PMID: 11120765].

Chinen J, Puck JM: Success and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2004;113:595 [PMID: 15100660].

Conley ME: Early defects in B cell development. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:517 [PMID: 14752335].

Cunningham-Rundles C: Immune deficiency: Office evaluation and treatment. Allergy Asthma Proc 2003;24:409 [PMID: 14763242].

Dadi H et al.: Effect of CD3δ; deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003;349:1821 [PMID: 14602880].

Dror Y et al.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. Pediatr Res 2004; 55:472 [PMID: 14711904].

Dror Y, Sung L: Update on childhood neutropenia: Molecular and clinical advances. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:1439 [PMID: 15511624].

Dupuis Girod S et al.: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: Risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003;111:e622 [PMID: 12728121].

Durandy A et al.: Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases—maximizing success. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:217 [PMID: 15713984].

Ege M et al.: Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. Blood 2005;105:4179 [PMID: 15731174].

Elder M: SCID due to ZAP-70 deficiency. Pediatr Hematol Oncol 1997;19:546 [PMID: 9407944].

Etzioni A, Ochs HD: The hyper-IgM syndrome—an evolving story. Pediatr Res 2004;56:519 [PMID: 15319456].

Farkas H et al.: Management of hereditary angioedema in pediatric patients. Pediatrics 2007;120:e713 [PMID: 17724112].

Goldacker S et al.: Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Immunol 2007;124: 294-303 [PMID: 17602874].

Grimbacher B et al.: Hyper-IgE syndromes. Immunol Rev 2005; 203:244 [PMID: 15661034].

Holland SM et al.: STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. NEJM 2007;357:1608 [PMID: 17881745].

Jacobsohn DA et al.: Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant for X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome with cholangiopathy. Pediatrics 2004;113:e122 [PMID: 14754981].

Jaksh M, Mattsson J: The pathophysiology of acute graft-*versus*-host disease. Scand J Immunol 2005:61:398.

Johnston RB Jr: Clinical aspects of chronic granulomatous disease. Curr Opin Hematol 2001;8:17. Johnston RB Jr: The complement system and disorders of the complement system. In Kliegman RM et al. (editors): *Nelson Textbook of Pediatrics,* 19th ed. 2010.

Kalman L et al.: Mutations in genes for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. Genet Med 2004;6:16 [PMID: 15461463].

Kokron CM et al.: Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. Ann Braz Acad Sci 2004;76:707 [PMID: 15558152].

Latour S, Veilette A: Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. Immunol Rev 2003;192: 221 [PMID: 12670406].

Lawrence T et al.: Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. Cur Opin Hematol 2004;12:22 [PMID: 15604887].

Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2008;23:1957 [PMID: 18594873].

Magerus-Chatinet et al.: FAS-L, IL-10, and double-negative CD4-CD-TCRα/β+T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. Blood 2009;113:3027.

Ming JE et al.: Genetic syndromes associated with immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2002;22:261.

Ming JE, Stiehm ER: Syndromic immunodeficiencies with humoral defects. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:91.

Myers LA et al.: Purine nucleoside phosphorylase deficiency presenting with lymphopenia and developmental delay: Successful correction with umbilical cord blood transplantation. J Pediatr 2004;145:710 [PMID: 15520787].

Nekrep N et al.: When the lymphocyte loses its clothes. Immunity 2003:18;453 [PMID: 12705848].

Nieves DS et al.: Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Arch Dermatol 2004;140:466 [PMID: 15096376].

Notarangelo L et al.: Primary immunodeficiency diseases: An update. J Allergy Clin Immunol 2004;114:679–680.

Nowak-Wegrzyn A et al.: Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2004;144:505 [PMID: 15069401].

Ochs HD, Notarangelo LD: X-linked immunodeficiencies. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:339 [PMID: 15283872].

Orange JS et al.: The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. J Allergy Clin Immunol 2004;113:725 [PMID: 15100680].

Perlman S et al.: Ataxia-telangiectasia: Diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol 2003;10:173 [PMID: 14653405].

Ridanpaa M et al.: The major mutation in the *RMRP* gene causing CHH among the Amish is the same as that found in most Finnish cases. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003;121:81 [PMID: 12888988].

Rieux-Laucat F et al.: Cell-death signaling and human disease. Curr Opin Immunol 2003;15:325 [PMID: 12787759].

Rigaud S et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lym-phoproliferative syndrome. Nature 2006;444:110 [PMID: 17080092].

Rosenzweig SD, Holland SM: Congenital defects in the interferon-gamma/interleukin-12 pathway. Curr Opin Pediatr 2004;16:3.

Rosenzweig SD, Holland SM: Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 2004;113:620 [PMID: 15100664].

Soderbergh A et al.: Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:557 [PMID: 14764761].

Stiehm ER et al. (editors): *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 5th ed. Elsevier, 2004.

Tebruegge M, Curtis N: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2008;21:519.

Torgerson T, Ochs HD: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: Forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 2007;120:744 [PMID: 17942886].

Wen L et al.: Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;113:585 [PMID: 15100659].

Zuraw BL: Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008;359:1027-1036 [PMID: 18768946].

Doenças endócrinas

32

Philip S. Zeitler, MD, PhD
Sharon H. Travers, MD
Kristen Nadeau, MD

Jennifer Barker, MD
Megan Moriarty Kelsey, MD
Michael S. Kappy, MD, PhD

CONCEITOS GERAIS

O conceito clássico de que efeitos endócrinos são o resultado de substâncias secretadas no sangue com efeitos sobre células-alvo distantes tem sido reestruturado para abranger outras formas em que os efeitos hormonais ocorrem. Especificamente, alguns sistemas hormonais envolvem a estimulação ou a inibição de processos metabólicos em células circunvizinhas (p. ex., nas ilhotas pancreáticas ou na cartilagem). Este fenômeno é denominado *parácrino*. Outros efeitos hormonais refletem a ação de hormônios nas mesmas células que os produziram. Esta ação é denominada *autócrina*. A descoberta da produção local de insulina, glucagon, grelina, somatostatina, colecistocinina e de vários outros hormônios no cérebro e no intestino dá suporte ao conceito de processos parácrinos e autócrinos nesses tecidos.

Outra descoberta importante na fisiologia endócrina foi o reconhecimento do papel dos receptores hormonais específicos nos tecidos-alvo, sem os quais os efeitos hormonais não ocorreriam. Por exemplo, na síndrome de insensibilidade aos androgênios (SAI) completa, os receptores androgênicos são defeituosos, e o indivíduo 46,XY desenvolve graus variados de subvirilização da genitália externa e do sistema ductal interno (de Wolff), apesar da presença dos testículos e da produção adequada de testosterona. De forma similar, no diabetes insípido nefrogênico ou na osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) (pseudo-hipoparatireoidismo [PHP]), as crianças acometidas apresentam defeito na função do receptor de hormônio antidiurético ou de paratormônio (PTH), respectivamente, e exibem os efeitos metabólicos do diabetes insípido ou do hipoparatireoidismo, apesar da secreção hormonal adequada. Por outro lado, a ativação anormal dos receptores hormonais causa efeitos do hormônio mesmo sem sua secreção anormal. Exemplos deste fenômeno são a síndrome de McCune-Albright (puberdade precoce e hipotireoidismo), a testotoxicose (puberdade precoce masculina familiar) e a hipocalcemia hipercalciúrica (ver as seções pertinentes adiante).

TIPOS DE HORMÔNIOS

Os hormônios podem ser de três tipos químicos principais: peptídeos e proteínas, esteroides e aminas. Os hormônios peptídeos compreendem os fatores de liberação secretados pelo hipotálamo, os hormônios da hipófise anterior e posterior, as células das ilhotas pancreáticas, a glândula paratireoide, o pulmão (angiotensina II), o coração e o cérebro (hormônio atrial e hormônio natriurético cerebral) e os fatores locais de crescimento, como, por exemplo, o fator I de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Os hormônios esteroides são secretados principalmente pelo córtex da suprarrenal, pelas gônadas e pelo rim (vitamina D ativa [$1,25(OH)_2$ D3]). Os hormônios amínicos são secretados pela medula suprarrenal (epinefrina) e pela glândula tireoide (tri-iodotironina [T_3] e tiroxina [T_4]). Como regra, os hormônios peptídeos e a epinefrina atuam por meio da ligação a receptores específicos na superfície de suas células-alvo. Os efeitos metabólicos desses hormônios são, em geral, a estimulação ou a inibição da atividade de enzimas preexistentes ou de proteínas transportadoras (efeitos pós-translação). Os hormônios esteroides, o hormônio tireoidiano e a vitamina D ativa, em contrapartida, atuam mais lentamente e se ligam a receptores citoplasmáticos presentes no interior da célula-alvo e posteriormente a regiões específicas do DNA nuclear, onde direcionam a expressão de proteína(s) específica(s). Seus efeitos metabólicos são geralmente ocasionados pela estimulação ou inibição da síntese de novas enzimas ou de proteínas transportadoras (efeitos transcricionais), aumentando ou diminuindo, assim, a quantidade, e não a atividade, dessas proteínas na célula-alvo.

Os processos metabólicos que requerem resposta rápida, como a homeostasia da glicemia ou do cálcio, são geralmente controlados por hormônios peptídeos e pela epinefrina, ao passo que os processos que respondem mais lentamente, como o desenvolvimento puberal e a taxa metabólica, são controlados por hormônios esteroides e pelo hormônio tireoidiano. O controle da homeostasia eletrolítica é intermediário e regulado por uma combinação de hormônios peptídeos e esteroides (Quadro 32-1).

CONTROLE DA SECREÇÃO HORMONAL POR RETROALIMENTAÇÃO

A secreção hormonal é regulada, em sua maior parte, por retroalimentação (*feedback*) em resposta a alterações do meio interno.

Quadro 32-1 Regulação hormonal dos processos metabólicos

Primeiro nível (mais direto)			
Metabólico ou outros parâmetros	**Estímulo**	**Glândula endócrina**	**Hormônio**
Glicose	Hiperglicemia	Célula beta pancreática	Insulina
Glicose	Hipoglicemia	Célula alfa pancreática	Glucagon
Glicose	Hipoglicemia	Medula suprarrenal	Epinefrina
Cálcio	Hipercalcemia	Célula C tireoidiana	Calcitonina (?)
Cálcio	Hipocalcemia	Paratireoide	PTH
Sódio / osmolalidade plasmática	Hipernatremia / hiperosmolalidade	Hipotálamo com a hipófise posterior como reservatório	ADH
Volume plasmático	Hipervolemia	Coração	ANH
Segundo nível: equilíbrio de sódio e potássio			
Metabólico ou outros parâmetros	**Anormalidade**	**Glândula endócrina**	**Hormônio**
Sódio / potássio	Hiponatremia	Rim	Renina (uma enzima)
	Hipercaliemia	Fígado e outros	Angiotensina I
	Hipovolemia	Pulmão	Angiotensina II
		Córtex suprarrenal	Aldosterona
Terceiro nível (mais complexo)			
Hormônio de liberação hipotalâmico	**Hormônio trófico (hipófise)**	**Tecido endócrino-alvo**	**Hormônio da glândula endócrina**
CRH	ACTH	Córtex suprarrenal	Cortisol
GHRH	GH	Fígado e todos os tecidos	IGF-1
GnRH	LH	Testículo	Testosterona
GnRH	FSH / LH	Ovário	Estradiol / progesterona
TRH	TSH	Tireoide	T_4 e T_3

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; ADH, hormônio antidiurético; ANH, hormônio natriurético atrial; CRH, hormônio liberador de corticotrofina; FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; GHRH, hormônio liberador de hormônio do crescimento; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; IGF-1, fator I de crescimento semelhante à insulina; LH, hormônio luteinizante; PTH, paratormônio; T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

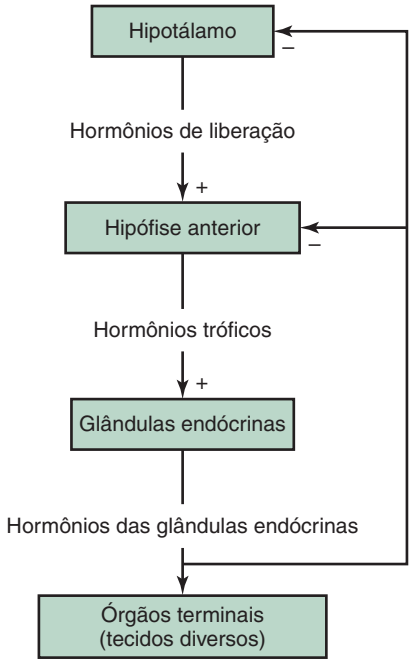
Quando o desequilíbrio metabólico é corrigido, a estimulação da secreção hormonal é interrompida e pode ser até mesmo inibida. A supercorreção do desequilíbrio estimula a secreção de hormônio ou hormônios de contrabalanço, para que a homeostasia seja mantida dentro de limites relativamente estreitos. O controle hipotalâmico-hipofisário da secreção hormonal também é regulado por retroalimentação. A falência terminal dos órgãos (insuficiência da glândula endócrina) leva à redução das concentrações circulantes dos hormônios produzidos pela glândula endócrina e, assim, ao aumento da secreção de hormônios hipotalâmicos de liberação e de hormônios hipofisários (ver Quadro 32-1; Figura 32-1). Caso a concentração circulante normal dos hormônios seja restaurada, a inibição por retroalimentação da hipófise e do hipotálamo resulta na interrupção da secreção anteriormente estimulada dos hormônios de liberação e hipofisários, bem como restauração de suas concentrações circulantes aos níveis normais.

Do mesmo modo, na presença de hiperfunção autônoma da glândula endócrina (p. ex., síndrome de McCune-Albright, doença de Graves ou tumor da glândula suprarrenal), os hormônios hipotalâmicos de liberação e os hormônios hipofisários são suprimidos (ver Figura 32-1).

Bethin K, Fuqua JS: General concepts and physiology. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME (editors): *Pediatric Practice-Endocrinology.* McGraw-Hill, 2010: 1–22.

DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO

Os distúrbios do crescimento e desenvolvimento são os problemas mais comuns avaliados pelos endocrinologistas pediátricos. Enquanto a maioria dos casos representa variantes normais do desenvolvimento, é essencial a identificação de padrões anormais de crescimento, uma vez que desvios do padrão podem ser a primeira ou única manifestação de muitos distúrbios endócrinos. A velocidade de ganho estatural é o parâmetro mais crítico na avaliação do crescimento da criança.



▲ **Figura 32-1** Esquema geral do eixo hipotámalo-hipófise-glândula endócrina. Os hormônios de liberação sintetizados no hipotálamo são secretados na circulação portal hipofisária. Os hormônios tróficos são secretados pela hipófise em resposta, e eles atuam em glândulas endócrinas específicas para estimular a secreção de seus respectivos hormônios. Os hormônios das glândulas endócrinas exercem seus respectivos efeitos sobre diversos tecidos-alvo (órgãos terminais) e exercem retroalimentação negativa (inibição por retroalimentação) sobre suas próprias secreções ao atuarem ao nível da hipófise e do hipotálamo. Este sistema é característico dos hormônios listados no Quadro 32-1 (terceiro nível).

O aumento ou a redução persistente dos percentis de altura entre os 2 anos de idade e o início da puberdade sempre requer avaliação. É mais difícil distinguir entre o crescimento normal e o anormal nos primeiros 2 anos de vida, visto que os lactentes podem apresentar aceleração (*catch-up*) ou desaceleração (*catch-down*) do crescimento nesse período. De forma semelhante, a variabilidade no momento do início da puberdade faz com que a adolescência inicial seja outro período durante o qual a avaliação das anormalidades do crescimento necessita de consideração minuciosa.

Devem-se usar padrões adequados na avaliação do crescimento. O *National Center for Health Statistics* oferece gráficos de crescimento padrão para crianças norte-americanas (ver Capítulo 1). Os padrões de crescimento normal podem variar segundo o país de origem. Os gráficos de crescimento estão disponíveis para alguns grupos étnicos da América do Norte e para algumas síndromes com distúrbios específicos do crescimento, como a síndrome de Turner ou de Down.

ALTURA-ALVO E MATURAÇÃO ESQUELÉTICA

O potencial de crescimento e altura da criança é determinado em grande parte por fatores genéticos. A altura-alvo (média dos pais) de uma criança é calculada por meio da altura média dos pais somada a 6,5 cm, para meninos, ou subtraindo-se 6,5 cm, para meninas. Este cálculo ajuda na identificação do potencial genético de crescimento da criança. A maioria das crianças alcança a altura de adulto dentro de 8 cm da altura média dos pais. Outro parâmetro que determina o potencial de crescimento é a maturação esquelética ou a idade óssea. Após o período neonatal, a idade óssea é avaliada comparando-se a radiografia da mão e do punho esquerdos da criança com os padrões de Greulich e Pyle. A presença de idade óssea retardada ou avançada não é diagnóstica de nenhuma doença específica, mas o grau de maturação esquelética permite a determinação do potencial de crescimento remanescente em porcentagem da altura total e possibilita a previsão da altura final.

BAIXA ESTATURA

É importante diferenciar variantes normais de crescimento (baixa estatura familiar e atraso constitucional do crescimento) de condições patológicas (Quadro 32-2). A baixa estatura patológica é mais provável em crianças cuja velocidade de crescimento é anormal (cruzando os principais percentis de altura na curva de crescimento) ou naquelas que são significativamente baixas para suas famílias. Crianças com doenças crônicas ou deficiências nutricionais podem apresentar um crescimento linear pobre, mas que normalmente está relacionado a ganho de peso inadequado. Em contrapartida, causas endócrinas de baixa estatura estão geralmente associadas a ganho de peso normal ou excessivo.

1. Baixa estatura familiar e atraso constitucional do crescimento

Crianças com baixa estatura familiar normalmente apresentam peso e comprimento normais ao nascimento. Nos primeiros 2 anos de vida, a velocidade de crescimento linear desacelera, ao passo que as crianças se aproximam do percentil geneticamente determinado. Uma vez alcançado o percentil-alvo, a criança retoma o crescimento linear normal paralelo à curva de crescimento. A maturação esquelética e o momento da puberdade são compatíveis com a idade cronológica. A criança cresce ao longo de seu próprio percentil de crescimento, e a altura final é baixa, mas adequada para a família (Figura 32-2). Por exemplo, um lactente do sexo masculino de uma mãe com 1,53 m e um pai com 1,66 m (altura média dos pais calculada de 1,66 m) pode apresentar um comprimento ao nascimento no percentil 50º. Entretanto, o percentil de comprimento desta criança irá sofrer um desvio inferior durante os primeiros 2 anos de vida e se estabelecerá no percentil 5º, onde irá permanecer.

Crianças com atraso constitucional do crescimento não têm necessariamente pais baixos, mas apresentam um padrão de crescimento semelhante àqueles com baixa estatura familiar. A diferença é que crianças com atraso constitucional do crescimento apresentam um retardo na maturação esquelética e no início da

Quadro 32-2 Causas de baixa estatura

A. Baixa estatura genético-familiar

B. Retardo constitucional do crescimento

C. Distúrbios endócrinos
1. Deficiência de hormônio do crescimento (GH)
   a. Hereditária
      (1) Mutação do receptor do hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)
      (2) Deleção do gene GH
      (3) Resistência ao GH
      (4) Hipopituitarismo congênito — deficiência de GH juntamente com deficiência de outros hormônios da hipófise anterior
   b. Idiopática — com ou sem associação a anormalidades de estruturas do SNC da linha média
      (1) Deficiência de GH isolada
      (2) Deficiência de hormônios hipofisários associada
   c. Adquirida
      (1) Transitória — p. ex., baixa estatura psicossocial
      (2) Orgânica — tumor, irradiação do SNC, infecção ou trauma
2. Deficiência do fator I de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)
3. Hipotireoidismo
4. Excesso de cortisol — doença de Cushing ou síndrome de Cushing (incluindo causas iatrogênicas)
5. Puberdade precoce
6. Diabetes melito (pouco controlado)
7. Pseudo-hipoparatireoidismo
8. Raquitismo

D. Crescimento intrauterino restrito
1. Anormalidades fetais intrínsecas — distúrbios cromossômicos
2. Síndromes (p. ex., Russell-Silver, Noonan, Bloom, de Lange, Cockayne)
3. Infecções congênitas
4. Anormalidades placentárias
5. Anormalidades maternas
   a. Hipertensão/toxemia
   b. Uso de drogas
   c. Desnutrição

E. Erros inatos do metabolismo
1. Mucopolissacaridose
2. Outras doenças de depósito

F. Doenças intrínsecas do osso
1. Defeitos do crescimento de ossos tubulares ou da coluna vertebral (p. ex., acondroplasia, nanismo metatrófico, nanismo diastrófico, condrodisplasia metafisária)
2. Desenvolvimento desorganizado da cartilagem e dos componentes fibrosos do esqueleto (p. ex., exostoses cartilaginosas múltiplas, displasia fibrosa com pigmentação cutânea)

G. Baixa estatura associada a defeitos cromossômicos
1. Autossômico (p. ex., síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi)
2. Cromossômico sexual (p. ex., síndrome de Turner — XO)

H. Doenças sistêmicas crônicas, defeitos congênitos e cânceres
(p. ex., infecção crônica e infestação, doença inflamatória intestinal, hepatopatia, miocardiopatia, doença hematológica, doença do sistema nervoso central, doença pulmonar, doença renal, desnutrição, cânceres, doenças vasculares e do colágeno)

I. Baixa estatura psicossocial (nanismo de privação)

puberdade. Nestas crianças, o crescimento continua além do tempo em que a maioria das crianças para de crescer, sendo a altura final adequada para a altura-alvo (Figura 32-3). Muitas vezes, há uma história de familiares com "maturidade tardia".

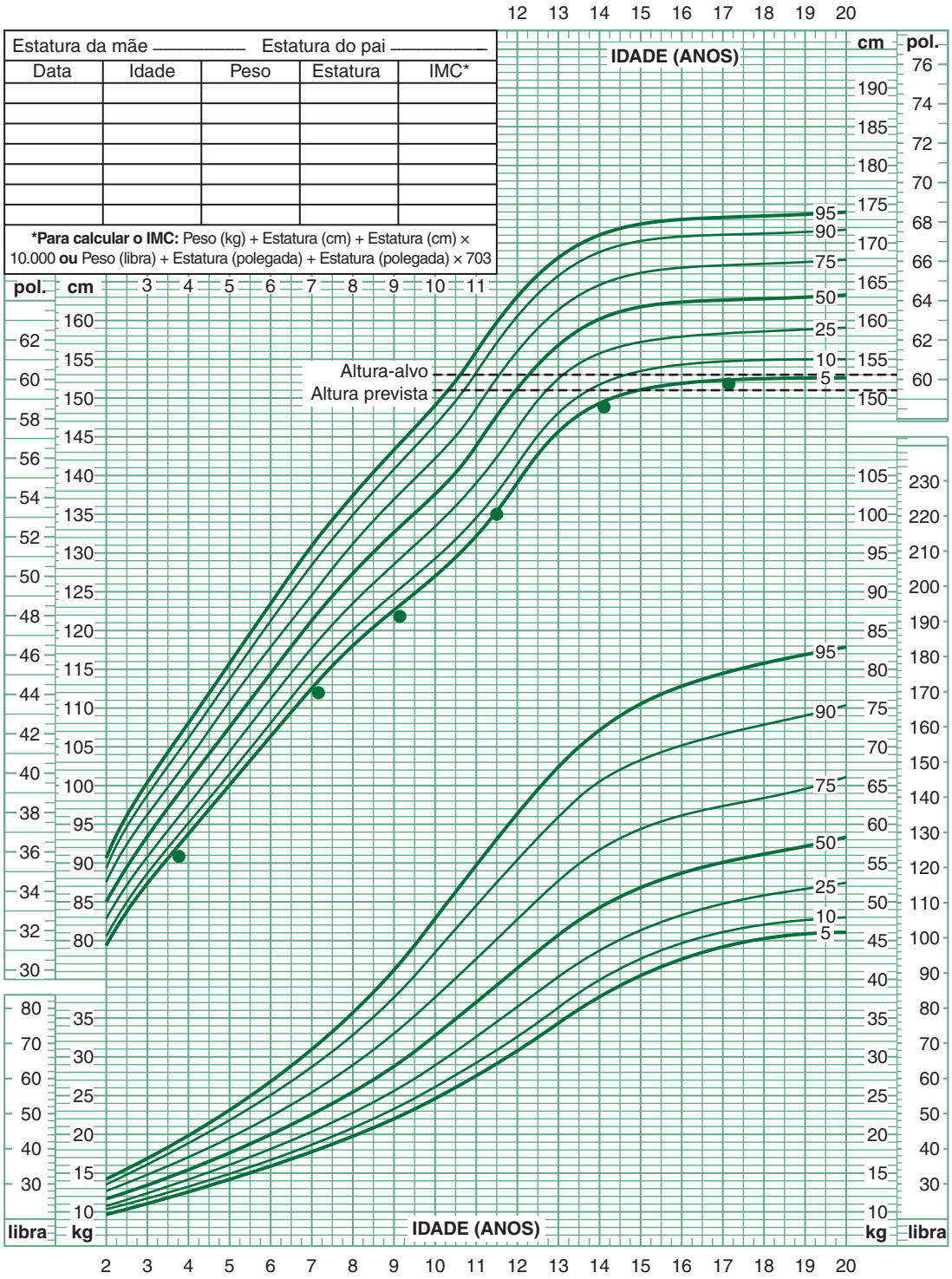
2. Deficiência de hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH) humano é produzido pela hipófise anterior. A secreção é estimulada pelo hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) e inibido pela somatostatina. O GH é secretado de forma pulsátil em resposta ao sono, ao exercício e à hipoglicemia e tem efeitos promotores de crescimento e metabólicos diretos (Figura 32-4). O GH também promove indiretamente o crescimento por meio da estimulação dos fatores de crescimento semelhante à insulina, principalmente o IGF-1.

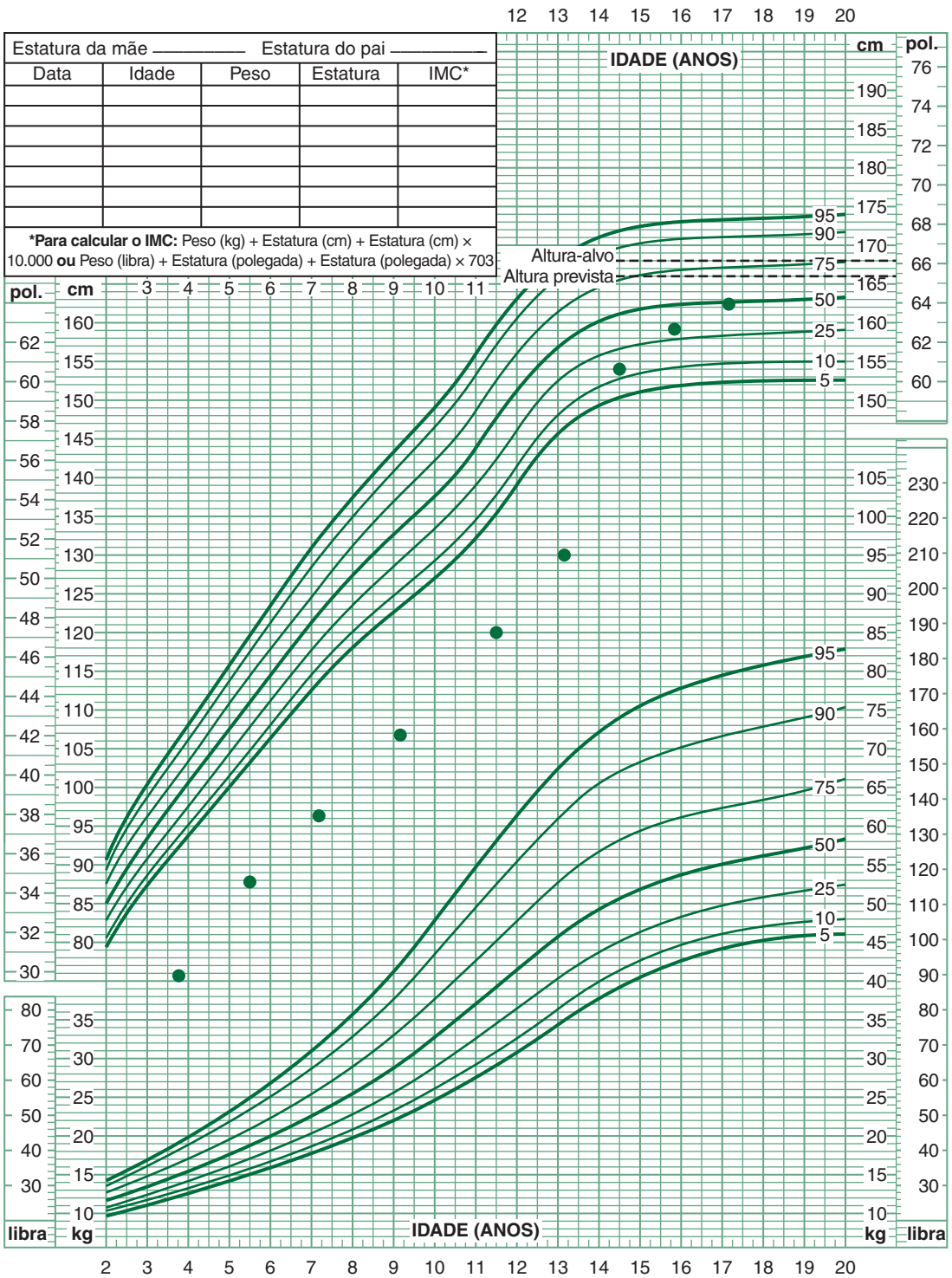
A deficiência de hormônio do crescimento (GHD) é caracterizada por redução da velocidade de crescimento e retardo da maturação esquelética, na ausência de outras explicações. Os exames laboratoriais indicam secreção ou ação subnormal de GH. A GHD pode acontecer isolada ou associada a deficiências de outros hormônios hipofisários, podendo ser congênita (displasia septo-óptica ou hipófise posterior ectópica), genética (mutação dos genes GH ou GHRH), ou adquirida (craniofaringioma, germinoma, histiocitose ou irradiação craniana). A GHD idiopática é o estado de deficiência mais comum, com uma incidência de aproximadamente 1:4.000 crianças. Tem sido descritos pacientes com síndrome de resistência ao GH causada por mutações no receptor de GH ou em outros componentes da via de sinalização do GH. A apresentação da resistência ao GH é semelhante à do GHD, mas a baixa estatura é frequentemente grave, com pouca ou nenhuma resposta à terapia com GH. Algumas mutações, como o nanismo de Laron, são acompanhadas de dismorfia facial e esquelética.

Lactentes com GHD têm peso normal ao nascimento com comprimento apenas um pouco diminuído, sugerindo que o GH contribui pouco para o crescimento intrauterino. Os lactentes com deficiência de GH podem se apresentar como recém-nascidos com hipoglicemia por conta de outras deficiências hipofisárias associadas, como hipotireoidismo central ou insuficiência suprarrenal. Micropênis pode ser uma característica de recém-nascidos do sexo masculino com deficiência de gonadotrofina e GH. A GHD e o hipopituitarismo isolados podem não ser reconhecidos até o fim da primeira ou da segunda infância, uma vez que o atraso do crescimento pode ser retardado até as fases finais da infância. Não obstante ao início, a principal manifestação da GHD idiopática ou adquirida é a velocidade subnormal de crescimento (Figura 32-5). Uma vez que a GH promove lipólise, muitas crianças com deficiência de GH apresentam adiposidade do tronco.

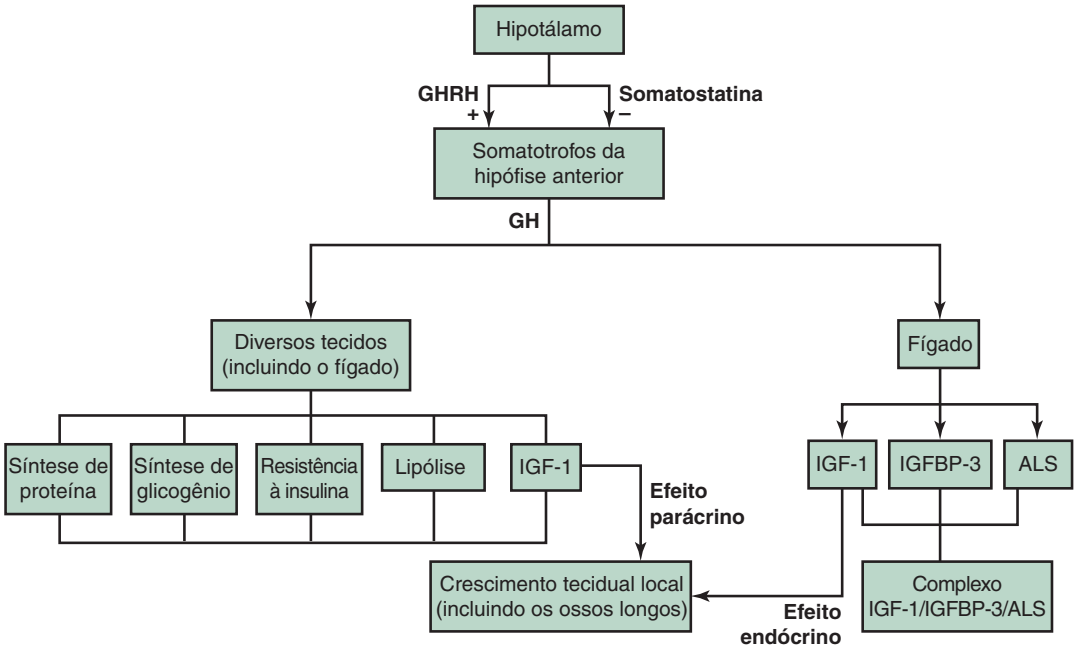
Exames laboratoriais para avaliar o estado do GH podem ser de difícil interpretação. Crianças com estatura normal ou baixa apresentam padrões de secreção de GH com ampla variação, e há uma significativa superposição entre a criança com deficiência de GH e a criança normal. Amostras aleatórias para a medida do GH sérico não têm valor no diagnóstico da GHD, uma vez que a secreção de GH é pulsátil. As concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-1 oferecem estimativas razoáveis da secreção e da ação do GH na criança com nutrição adequada, (ver Figura 32-4) sendo frequentemente usadas como passo inicial na avaliação da GHD. Testes provocativos em uso de tais agentes como hipoglicemia



▲ **Figura 32-2** Padrão de crescimento típico de uma criança com baixa estatura familiar. Após o alcance do percentil adequado durante os primeiros 2 anos de vida, a criança cursa com crescimento linear normal paralelo à curva de crescimento. A maturação esquelética e o momento de início da puberdade são compatíveis com a idade cronológica. O percentil de altura que a criança vem seguindo é mantido, e a altura final é baixa, mas adequada para a família.



▲ **Figura 32-3** Padrão de crescimento típico de uma criança com retardo constitucional do crescimento. O crescimento é lento durante os 2 primeiros anos de vida, de modo semelhante às crianças com baixa estatura familiar. Posteriormente, a criança adota um crescimento linear normal paralelo à curva de crescimento. Entretanto, a maturação esquelética e o início da puberdade são retardados. O crescimento continua além do tempo em que a maioria das crianças para de crescer, sendo a altura final adequada para a altura-alvo.



▲ **Figura 32-4** Sistema GHRH/GH/IGF-1. Os efeitos do GH sobre o crescimento são em parte resultado de seus efeitos anabólicos diretos no músculo, no fígado e no osso. Além disso, o GH estimula vários tecidos a produzirem IGF-1 localmente, o qual induz o crescimento do próprio tecido (efeito parácrino do IGF-1). A ação do GH sobre o fígado resulta na secreção de IGF-1 (IGF-1 circulante), que por sua vez induz crescimento de outros tecidos (efeito endócrino do IGF-1). A ação do hormônio de crescimento no fígado também aumenta a secreção da proteína 3 de ligação do IGF (IGFBP-3) e da subunidade ácido-lábil (ALS), que formam um complexo de alto peso molecular com o IGF-1. A função deste complexo é transportar o IGF-1 até seus tecidos-alvo, mas o complexo também atua como reservatório e possível inibidor da ação do IGF-1. Em várias doenças crônicas, os efeitos metabólicos diretos do GH são inibidos; a secreção de IGF-1 em resposta ao GH é bloqueada e, em alguns casos, a síntese de IGFBP-3 é aumentada, resultando em forte inibição do crescimento da criança. IGF-1, fator I de crescimento semelhante à insulina; GH, hormônio do crescimento; GHRH, hormônio liberador de hormônio do crescimento.

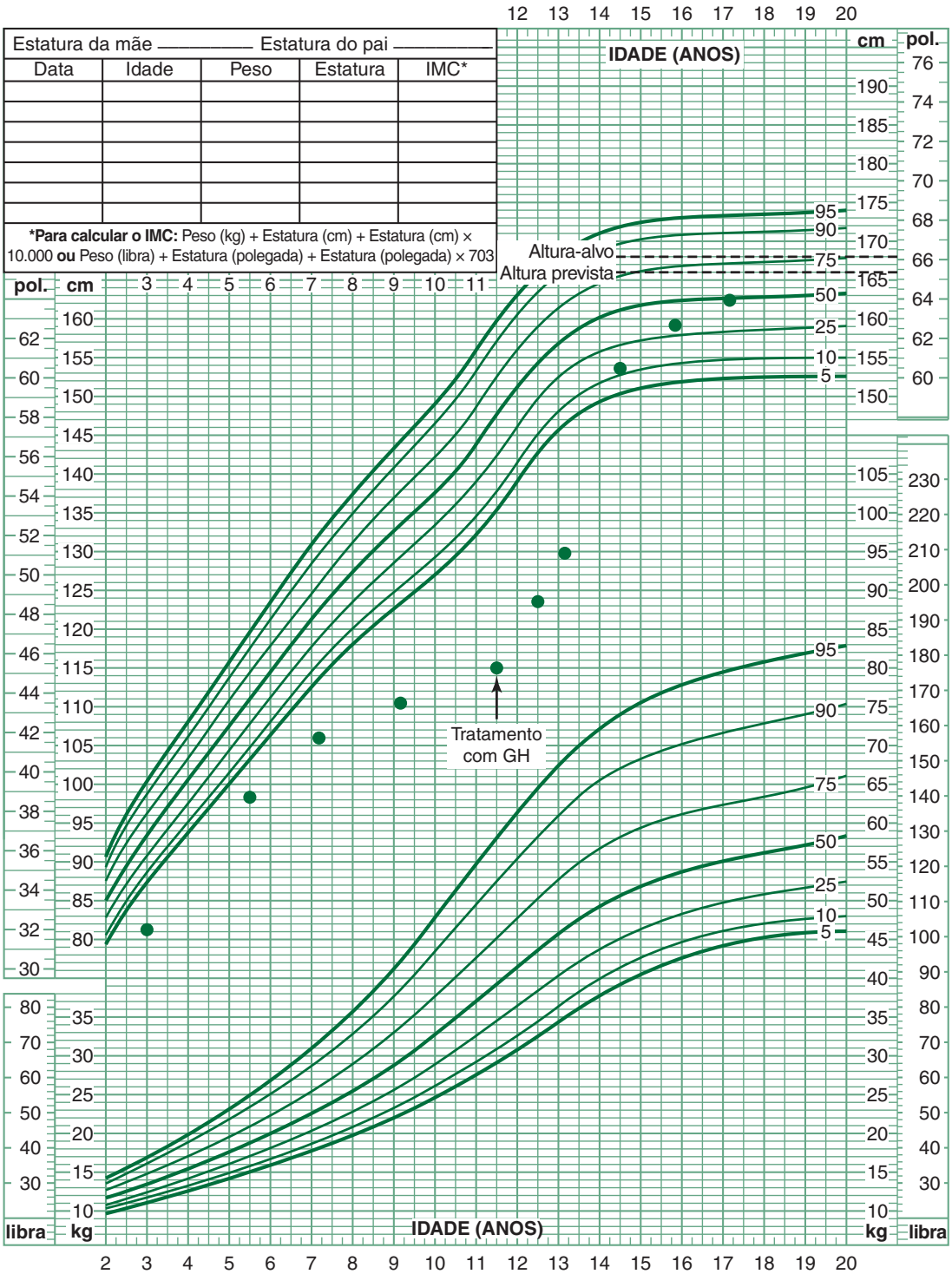
induzida por insulina, arginina, levodopa, clonidina ou glucacon não são fisiológicos e são geralmente de difícil reprodução, limitando seus valores no esclarecimento da secreção de GH. Quando os resultados dos exames de GH são duvidosos, a prova terapêutica com GH pode ajudar a determinar se a criança anormalmente baixa se beneficiará do GH. Hoje em dia, o esquema de tratamento recomendado para a GHD é GH recombinante subcutâneo administrado 7 dias por semana com uma dose semanal total de 0,15–0,3 mg/kg.

A terapia com GH é aprovada pelo FDA para crianças com GHD e crescimento restrito associado à insuficiência renal crônica, para meninas com síndrome de Turner, crianças com síndrome de Prader-Willi e crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG) e não conseguem ter o *catch-up* de crescimento até os 4 anos de idade. A terapia com GH também foi aprovada para crianças com baixa estatura idiopática cuja altura atual é mais que 2,25 desvios-padrão abaixo do normal para a idade. O aumento final da altura pode ser de 5-7 cm na população. Esta última indicação é controversa, e o papel do GH para a baixa estatura idiopática ainda não foi esclarecido. Efeitos colaterais do GH recombinante não são comuns, mas consistem em hipertensão intracraniana benigna e luxação epifisária femoral. Com diagnóstico e tratamento precoces, crianças com GHD alcançam a altura adulta normal ou próxima ao normal. O IGF-1 recombinante é usado para tratar crianças com resistência ao GH ou deficiência de IGF-1.

3. Pequeno para a idade gestacional/ Crescimento intrauterino restrito

Lactentes PIG têm o peso abaixo do percentil 10º para a relação peso ao nascimento-idade gestacional da população. Lactentes PIG incluem lactentes constitucionalmente pequenos crescendo segundo suas capacidades e lactentes com crescimento intrauterino retardado (CIUR).

PIG/CIUR são consequências de ambiente materno precário, anormalidades fetais intrínsecas, infecções congênitas ou desnutrição fetal. Anormalidades fetais intrínsecas que causam PIG/CIUR compreendem as síndromes de Russell-Silver, Seckel, Noonan, Bloom e Cockayne e a progeria. Muitas crianças com PIG/CIUR leve e sem anormalidades fetais intrínsecas exibem *catch-up* de crescimento durante os primeiros 3 anos. Contudo, 15-20% permanecem baixos ao longo da vida, particularmente aqueles cujo retardo do crescimento *in utero* ocorreu por vários meses e não apenas nos últimos 2-3 meses de gestação. O *catch-up* de crescimento também pode ser inadequado em lactentes



▲ **Figura 32-5** Padrão de crescimento típico de uma criança com deficiência de hormônio do crescimento (GHD) adquirida. Crianças com GHD adquirida apresentam velocidade de crescimento anormal e não conseguem manter o percentil de altura durante a infância. Outras características fenotípicas (adiposidade central e fácies imatura) podem estar presentes. Crianças com GHD congênita cruzam percentis durante os primeiros 2 anos de vida, de modo semelhante ao padrão observado na baixa estatura familiar e no retardo constitucional, mas depois falham em alcançar um percentil de altura estável.

PIG/CIUR pré-termo com nutrição pós-natal deficiente. Crianças que não apresentam *catch-up* de crescimento têm velocidade de crescimento normal, mas seguem um percentil de altura inferior ao esperado para a família. Diferentemente das crianças com atraso constitucional do crescimento, as crianças com PIG/CIUR têm maturação esquelética correspondente à idade cronológica ou levemente retardada.

A terapia com GH para crianças PIG/CIUR com retardo do crescimento é aprovada pelo FDA e parece ser eficaz no aumento da velocidade de crescimento e da altura adulta final.

4. Baixa estatura desproporcional

Existem mais de 200 displasias esqueléticas esporádicas e genéticas que podem causar baixa estatura desproporcional. A medida da envergadura e da razão entre o segmento corporal superior e inferior é útil em determinar se a criança tem proporções corporais normais. Caso seja encontrada baixa estatura desproporcional, pode-se fazer uso do levantamento ósseo para detectar achados radiográficos específicos característicos de determinados distúrbios. O efeito do GH sobre a maioria desses distúrbios raros é desconhecido.

5. Baixa estatura associada a síndromes

A baixa estatura está associada a várias síndromes, incluindo de Turner, Down e Prader-Willi. Meninas com síndrome de Turner frequentemente apresentam características reconhecíveis, como micrognatia, pescoço curto e alado, baixa implantação posterior dos cabelos, edema das mãos e dos pés, múltiplos nevos pigmentados e aumento do ângulo de sustentação. Em algumas meninas, a baixa estatura é a única manifestação evidente. Assim, qualquer menina com baixa estatura sem causa aparente deve ser submetida à avaliação cromossômica. Embora as meninas com síndrome de Turner geralmente não tenham deficiência de GH, a terapia com GH pode melhorar a altura final em média de 6,0 cm. A duração da terapia com GH é um significante preditor de ganho de peso a longo prazo; por isso, é importante que a síndrome de Turner seja diagnosticada precocemente, e o GH iniciado, assim que possível.

O GH é aprovado para o tratamento do deficit de crescimento na síndrome de Prader-Willi. Muitos indivíduos acometidos são GH-deficientes, e o GH melhora o crescimento, a composição corporal e a atividade física. Há relatos de algumas mortes de crianças com Prader-Willi em tratamento com GH, sendo que todas ocorreram em crianças muito obesas, crianças com disfunções respiratórias, apneia do sono ou infecções respiratórias não identificadas. Caso haja, o papel do GH nestas mortes é desconhecido. Como precaução, recomenda-se que todos os pacientes com Prader-Willi sejam avaliados quanto à obstrução das vias respiratórias superiores e apneia do sono antes de se iniciar terapia com GH. Crianças com síndrome de Down devem ser avaliadas quanto a GHD, apenas se o crescimento linear for anormal quando comparado ao gráfico de crescimento da síndrome de Down.

6. Baixa estatura psicossocial (nanismo psicossocial)

Baixa estatura psicossocial trata-se do retardo do crescimento associado à privação emocional. A subnutrição provavelmente contribui para o retardo do crescimento em algumas dessas crianças. Outros sintomas consistem em hábitos alimentares e de bebida bizarros, incontinência intestinal e vesical, isolamento social e atraso de aquisição e desenvolvimento da fala. A secreção de GH em crianças com baixa estatura psicossocial está diminuída, mas a terapia com GH em geral não traz benefícios. Lar de adoção ou mudanças no ambiente psicológico em casa geralmente resultam em melhora do crescimento e normalização da secreção de GH, da personalidade e dos hábitos alimentares.

Avaliação clínica

A investigação laboratorial deve ser guiada pela anamnese e pelo exame físico. Dados presentes na história e no exame físico compreendem tamanho ao nascimento, padrão de crescimento desde o nascimento, padrões de crescimento familiar, fase puberal, manifestações dismórficas, proporção dos segmentos corporais e saúde psicológica. Em crianças em que o principal distúrbio é a deficiência no ganho de peso, história de doença crônica e avaliação nutricional são indicadas. Os exames laboratoriais a seguir podem ser úteis quando direcionados pela anamnese e pelo raciocínio clínico:

1. Radiografia da mão e do punho esquerdos para determinação da idade óssea
2. Hemograma (para detectar anemia crônica ou infecção)
3. Velocidade de hemossedimentação (frequentemente elevada em doenças vasculares e do colágeno, câncer, infecção crônica e doença inflamatória intestinal)
4. Exame de urina, ureia e creatinina séricas (doença renal oculta)
5. Níveis séricos de eletrólitos, cálcio e fósforo (doença renal tubular e doença metabólica óssea)
6. Exame de gordura nas fezes, transglutaminase tecidual sérica ou anticorpo endomisial (doença celíaca ou disabsortiva)
7. Cariótipo (em meninas)
8. Testes de função tireoidiana: tiroxina livre (FT_4) e hormônio estimulante da tireoide (TSH)
9. IGF-1 e proteína 3 de ligação do IGF (IGFBP-3)

Clayton PE et al.: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:804 [PMID: 17200164].

Hardin DS et al.: Twenty years of recombinant human growth hormone in children: Relevance to pediatric care providers. Clin Pediatr (Phila) 2007;46:279 [PMID: 17475983].

Rosenbloom AL: The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child. Curr Opin Pediatr 2007;19:458 [PMID: 17630612].

ESTATURA ALTA

Embora os distúrbios do crescimento estejam geralmente associados à baixa estatura, condições patológicas potencialmente graves podem estar associadas à alta estatura e ao excesso de

Quadro 32-3 Causas de estatura alta

A. Constitucional (familiar)
B. Causas endócrinas
1. Excesso de hormônio do crescimento (gigantismo hipofisário)
2. Puberdade precoce
3. Hipogonadismo
C. Causas não endócrinas
1. Síndrome de Klinefelter
2. Homens XYY
3. Síndrome de Marfan
4. Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos)
5. Homocistinúria

crescimento (Quadro 32-3). A secreção em excesso do GH é rara, geralmente associada ao adenoma hipofisário funcionante. O excesso de GH causa gigantismo, se as epífises estiverem abertas, ou acromegalia, se as epífises estiverem fechadas. O diagnóstico é confirmado com o achado de níveis elevados de GH e IGF-1 ao acaso e falha na supressão de GH durante o teste oral de tolerância à glicose.

Considerando que o limite superior da altura aceitável está aumentando em ambos os sexos, a preocupação acerca do crescimento excessivo em meninas é menos frequente atualmente do que no passado. Quando tal preocupação surge, a história familiar, a curva de crescimento, a fase puberal e a avaliação da maturação esquelética permitem uma previsão da altura adulta final. Assistência, aconselhamento e educação podem aliviar as preocupações pessoais e da família. Raramente, quando a altura prevista é excessiva e inaceitável, pode-se usar a terapia estrogênica para acelerar a maturação óssea e encurtar o período de crescimento.

Sotos JF, Argente J: Overgrowth disorders associated with tall stature. Adv Pediatr 2008;55:213 [PMID: 19048732].

DISTÚRBIOS DA HIPÓFISE POSTERIOR

A hipófise posterior (neuro-hipófise) é uma extensão do hipotálamo ventral. Seus dois hormônios principais — ocitocina e arginina-vasopressina — são sintetizados nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo ventral. Após a síntese, estes hormônios peptídeos são acondicionados em grânulos com neurofisinas específicas e transportados via axônios para seus sítios de armazenamento na hipófise posterior. A vasopressina é essencial para o equilíbrio hídrico, atuando primariamente sobre os rins, para promover reabsorção tubular de água. A ocitocina é mais ativa durante o parto e o aleitamento materno e não será abordada aqui com mais detalhes.

FISIOLOGIA DA ARGININA-VASOPRESSINA (HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO)

A liberação de vasopressina é controlada principalmente pela osmolalidade sérica e pelo volume intravascular. A liberação é estimulada por mínimos aumentos da osmolalidade plasmática (detectados por osmorreceptores presentes no hipotálamo anterolateral) e grandes reduções do volume intravascular (detectados por barorreceptores presentes nos átrios cardíacos). Os distúrbios de liberação e ação da vasopressina consistem em (1) diabetes insípido central (neurogênico); (2) diabetes insípido nefrogênico (ver Capítulo 22); e (3) síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

DIABETES INSÍPIDO CENTRAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Polidipsia, poliúria (> 2 L/m^2/dia), noctúria, desidratação e hipernatremia.
- Incapacidade em concentrar urina após a restrição de líquidos (densidade da urina < 1,010; osmolalidade < 300 mOsm/kg).
- Osmolalidade plasmática > 300 mOsm/kg com osmolalidade da urina < 600 mOsm/kg.
- Vasopressina plasmática baixa com resposta antidiurética à vasopressina exógena.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Pacientes com diabetes insípido (DI) central são incapazes de sintetizar e liberar vasopressina. Com sua ausência, os rins não conseguem concentrar a urina, e há perda excessiva de água na urina. As causas genéticas de DI central são raras e incluem mutações do gene da vasopressina (principalmente na porção neurofisina do precursor da vasopressina) e do gene *WFS1* que causa DI, diabetes melito, atrofia óptica e surdez (síndrome de Wolfram ou DIDMOAD). Anormalidades cerebrais da linha média, como displasia septo-óptica e holoprosencefalia, também estão associadas ao DI central. Lesão cerebral traumática ou neurocirurgia no hipotálamo e na hipófise (ou próxima aos mesmos) pode causar DI transitório ou permanente. O DI traumático em geral tem duas fases. Inicialmente, o DI transitório é causado por edema no hipotálamo ou na hipófise. Em 2-5 dias, a liberação desregulada de vasopressina por neurônios em processo de morte causa SIADH. No final, o DI permanente ocorre quando há destruição de um número suficiente de neurônios produtores de vasopressina.

Tumores e doenças infiltrativas do hipotálamo e da hipófise podem causar DI. Em crianças com craniofaringioma, o DI geralmente ocorre após a intervenção neurocirúrgica. Em contrapartida, crianças com germinoma com frequência apresentam DI. Os germinomas podem permanecer indetectáveis por muitos anos. Assim, crianças com DI inexplicável devem ser submetidas à RM regularmente. Doenças infiltrativas, como histiocitose e hipofisite linfocítica, podem causar DI. Nestas condições, assim como nos germinomas, imagens de RM caracteristicamente evidenciam espessamento da haste hipofisária. Infecções envolvendo a base do crânio podem causar DI transitório.

Achados clínicos

O início do DI é frequentemente súbito, caracterizado por poliúria, noctúria, enurese e sede intensa. Crianças com DI costumam desejar água fria. Hipernatremia, hiperosmolalidade e desidratação estão presentes quando a ingestão hídrica não acompanha as perdas urinárias. Em lactentes, os sintomas também podem incluir retardo do desenvolvimento (*failure to thrive*), vômitos, constipação e febre sem causa aparente. Alguns lactentes apresentam desidratação grave, colapso circulatório e convulsões. A deficiência de vasopressina pode estar oculta em pacientes com pan-hipopituitarismo por conta da diminuição da excreção de água livre associada à insuficiência suprarrenal. O tratamento desses pacientes com glicocorticoides pode desmascarar o DI.

O DI é confirmado quando a hiperosmolalidade sérica está associada à hipo-osmolalidade urinária. Caso a criança com suspeita de DI consiga passar a noite confortavelmente sem beber, a avaliação ambulatorial é adequada. A ingestão hídrica oral é proibida após a meia-noite. A osmolalidade, o sódio e a densidade da primeira micção da manhã são obtidos. O DI é descartado em pacientes com densidade urinária da manhã maior que 1,015. Se a urina não estiver concentrada, deve-se obter uma amostra de sangue poucos minutos após a coleta de urina para avaliação da osmolalidade e da concentração de sódio, de creatinina e de cálcio.

Caso os resultados da triagem sejam inconclusivos ou os sintomas impeçam a suspensão segura de líquidos em casa, deve-se realizar o teste de privação de água no hospital. Neste teste, a ingestão de líquidos é suspensa enquanto a criança é monitorada. Osmolalidade sérica maior que 290 mOsm/kg associada à urina inadequadamente diluída (osmolalidade < 600 mOsm/kg) é diagnóstica de DI. A baixa concentração de vasopressina sérica e a presença de resposta antidiurética à administração de vasopressina ao final do teste diferenciam o DI central do nefrogênico. Crianças com DI central devem ser submetidas à RM com contraste da cabeça para a pesquisa de tumores ou processos infiltrativos. O "ponto brilhante" da hipófise posterior na RM está geralmente ausente no DI. A capacidade diminuída de concentrar a urina também está presente em distúrbios hipercalcêmicos e anormalidades tubulares (p. ex., síndrome de Fanconi). A polidipsia primária deve ser diferenciada do DI. Crianças com polidipsia primária tendem a apresentar níveis séricos de sódio mais baixos e geralmente podem concentrar a urina com privação noturna de líquido. Alguns podem ter DI nefrogênico secundário por conta da diluição do interstício medular renal e da redução na capacidade renal de concentração, mas ele regride com a restrição de ingestão de líquidos.

Tratamento

O DI central é tratado com acetato de desmopressina (DDAVP) oral ou intranasal. O objetivo do tratamento é fornecer antidiurese que permita sono sem interrupções e aproximadamente 1 hora de diurese antes da dose seguinte. Crianças hospitalizadas com DI de início agudo podem ser tratadas com vasopressina intravenosa. Por conta da significante antidiurese, deve-se restringir o aporte hídrico intravenoso para dois terços da taxa de manutenção, e os eletrólitos devem ser monitorados rigorosamente em crianças que estão recebendo vasopressina intravenosa para se evitar intoxicação hídrica. Lactentes com DI não devem ser tratados com DDAVP. O tratamento com DDAVP em associação ao volume de fórmula ou leite materno necessário para assegurar uma quota calórica adequada poderia causar intoxicação hídrica. Por esta razão, os lactentes são tratados com água livre suplementar, em vez de DDAVP, para manter a hidratação normal. Uma fórmula com baixa carga de soluto renal e clorotiazídicos pode ser útil no tratamento de lactentes com DI central.

Cheetham T, Baylis PH: Diabetes insipidus in children: Pathophysiology, diagnosis and management. Paediatr Drugs 2002;4:785 [PMID: 12431131].

Ghirardello S et al.: The diagnosis of children with central diabetes insipidus. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:359 [PMID: 17451074].

Rivkees SA et al.: The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:459 [PMID: 17550208].

Wise-Faberowski L et al.: Perioperative management of diabetes insipidus in children. J Neurosurg Anesthesiol 2004;16:14 [PMID: 14676564].

GLÂNDULA TIREOIDE

DESENVOLVIMENTO FETAL DA TIREOIDE

A tireoide fetal sintetiza os hormônios tireoidianos na 10ª semana de gestação. Eles aparecem no soro fetal pela 11ª semana de gestação e aumentam progressivamente durante toda a gestação. Em grande parte, o eixo hipófise-tireoide fetal funciona de forma independente do eixo hipófise-tireoide materno, porque o TSH materno não atravessa a placenta. Entretanto, o hormônio tireoidiano materno pode atravessar a placenta em quantidades limitadas.

Ao nascimento, há um pico de TSH de aproximadamente 70 mU/L dentro de 30-60 minutos. O nível sérico dos hormônios tireoidianos aumenta rapidamente durante os primeiros dias de vida em resposta ao aumento de TSH. O nível de TSH diminui para os níveis característicos da infância dentro de poucas semanas. O pico neonatal fisiológico de TSH pode gerar uma triagem neonatal falso-positiva para hipotireoidismo (i.e., TSH elevado) caso a amostra de sangue para triagem seja coletada no primeiro dia de vida.

FISIOLOGIA

O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) hipotalâmico estimula a hipófise anterior a liberar TSH. Por sua vez, o TSH estimula a glândula tireoide a captar o iodo e a sintetizar e liberar os hormônios ativos, tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3). Este processo é regulado por retroalimentação negativa envolvendo o hipotálamo, a hipófise e a tireoide (ver Figura 32-1).

O T_4 é o hormônio tireoidiano predominante secretado pela glândula tireoide. A maioria dos T_3 e T_4 circulantes está ligada

à globulina de ligação da tiroxina (TBG), albumina e pré-albumina. Menos de 1% dos T_3 e T_4 existem como T_3 livre (FT_3) e T_4 livre (FT_4). O T_4 é desiodado em tecidos para T_3 (ativa) ou T_3 reversa (inativa). Nos tecidos periféricos, o T_3 liga-se a receptores nucleares dos hormônios tireoidianos de alta afinidade no citoplasma e é translocado para o núcleo, exercendo seus efeitos biológicos por meio da modificação da expressão gênica.

O nível de T_4 está baixo no hipotireoidismo. Ele pode estar baixo também em lactentes prematuros, desnutrição, doença grave e após terapia com T_3. Ainda não está claro se lactentes prematuros com T_4 baixo se beneficiam do tratamento. O T_4 também está baixo em situações que afetam a TBG. Os níveis de TBG estão reduzidos na deficiência familiar de TBG, nefrose e em pacientes recebendo androgênios. Na sepse, a clivagem de TBG está aumentada. O tratamento com determinados fármacos (varfarina, furosemida, salicilato e fenitoína) causa ligação anormal à TBG. Contudo, uma vez que estes afetam essencialmente os níveis de TBG, e não a função tireoidiana *per se*, os níveis de TSH e FT_4 permanecem normais.

Os níveis de T_3 e T_4 estão altos no hipertireoidismo e podem estar elevados em condições associadas ao aumento dos níveis de TBG (excesso congênito de TBG, gravidez, terapia estrogênica) e ao aumento da ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas de transporte.

HIPOTIREOIDISMO (CONGÊNITO E ADQUIRIDO)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Retardo do crescimento, redução da atividade física, ganho de peso, constipação, pele seca, intolerância ao frio e puberdade tardia.
- Neonatos com hipotireoidismo congênito geralmente parecem normais, mas apresentam língua espessa, fontanelas grandes, tônus muscular baixo, rouquidão, hérnia umbilical, icterícia e retardo intelectual.
- T_4, FT_4 e captação de T_3 por resina estão baixos; os níveis de TSH estão elevados no hipotireoidismo primário.

Considerações gerais

A deficiência de hormônios tireoidianos pode ser congênita ou adquirida (Quadro 32-4). Ela pode ser consequência de defeitos na glândula tireoide (hipotireoidismo primário) ou no hipotálamo ou hipófise (hipotireoidismo central).

O hipotireoidismo central ocorre em aproximadamente 1:3.000-1:4.000 lactentes. Se não tratado, ele pode causar dano neurocognitivo grave. A maioria dos casos é esporádica, resultante de hipoplasia ou aplasia da glândula tireoide ou falha da glândula em migrar para sua localização anatômica normal (i.e., glândula tireoide lingual ou sublingual). Outra causa de hipotireoidismo congênito é a dis-hormonogênese causada por defeitos enzimáticos na síntese dos hormônios tireoidianos.

Quadro 32-4 Causas de hipotireoidismo

A. Congênitas
1. Aplasia, hipoplasia ou descida incompleta da tireoide
2. Erros inatos da síntese, secreção ou reciclagem dos hormônios tireoidianos (devido a mutações autossômicas recessivas)
   a. Defeito no transporte de iodo
   b. Defeito de organificação
      (1) Mutação da iodoperoxidase
      (2) Mutação da pendrina: síndrome de Pendred, associada à surdez neurossensorial congênita
   c. Defeitos de acoplamento
   d. Defeito da iodotirosina desiodase
   e. Polipeptídeo iodado (tiroglobulina) anormal
   f. Incapacidade de converter T_4 em T_3
3. Mediada por anticorpo materno (inibe a ligação do TSH ao receptor)
4. Defeito do receptor de TSH
5. Defeito do receptor dos hormônios tireoidianos
6. Exposição intraútero
   a. Radioiodo
   b. Bociogênicos (propiltiouracila, metilmazol)
   c. Excesso de iodo
7. Deficiência de iodo (cretinismo endêmico)

B. Adquiridas (hipotireoidismo juvenil)
1. Tireoidite autoimune (linfocítica)
2. Tireoidectomia ou terapia com radioiodo para
   a. Tireotoxicose
   b. Câncer de tireoide
3. Irradiação da tireoide
4. Deficiência de tireotrofina
   a. Isolada
   b. Associada a outras deficiências de hormônios da hipófise anterior
5. Deficiência de TRH devido a lesão ou doença hipotalâmica
6. Medicamentos
   a. Iodados
      (1) Excesso (p. ex., amiodarona)
      (2) Deficiência
   b. Lítio
   c. Cobalto
7. Grandes hemangiomas
8. Idiopática

T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

Uma vez que fármacos antitireoidianos, incluindo propiltiouracila (PTU) e metimazol, atravessam livremente a placenta, recém-nascidos podem nascer com hipotireoidismo e bócio de mães com hipertireoidismo tratadas com esses fármacos durante a gravidez.

Níveis baixos de T_4 também podem ser causados pela redução da secreção de TSH associada ao uso crônico de glicocorticoides, dopamina ou somatostatina. Repolho, soja, ácido aminosalicílico, derivados de tioureia, resorcinol, fenilbutazona, cobalto e consumo excessivo de iodo podem causar bócio e hipotireoidismo durante a gravidez. Muitos destes agentes atravessam a placenta e devem ser usados com cautela durante a gestação. A deficiência de iodo também causa hipotireoidismo. Na deficiência materna grave de iodo, ambos, o feto e a mãe,

são T4-deficientes, sendo o feto acometido com dano cerebral irreversível.

O hipotireoidismo juvenil, principalmente na presença de bócio, é geralmente resultado da tireoidite linfocítica crônica (de Hashimoto). Vários casos de pacientes com resistência ao hormônio tireoidiano têm sido descritos, os quais apresentam aumento do T_4 e/ou do FT_4, com TSH normal. Há geralmente uma história familiar da doença. As manifestações clínicas são altamente variáveis devido à expressão diferencial das isoformas do receptor de hormônios tireoidianos nos diferentes tecidos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Até mesmo quando a glândula tireoide está completamente ausente, a maioria dos recém-nascidos com hipotireoidismo congênito parece normal ao nascimento e ganha peso normalmente nos primeiros meses de vida sem tratamento. Uma vez que o hipotireoidismo congênito deve ser tratado o mais cedo possível para prevenir prejuízo intelectual, o diagnóstico deve basear-se na triagem neonatal, e não em sinais ou sintomas. A icterícia associada à hiperbilirrubinemia não conjugada pode estar presente em recém-nascidos com hipotireoidismo congênito. Alguns lactentes podem apresentar achados evidentes de língua espessa, hipotonia, fontanelas grandes, constipação, hérnia umbilical, choro rouco e pele seca.

A criança com hipotireoidismo juvenil frequentemente apresenta baixa estatura e ganho de peso anormal. Outros achados consistem em retardo no desenvolvimento epifisário, fechamento tardio das fontanelas e retardo na erupção dentária. A pele pode ser seca, espessa, escamosa, áspera, pálida, fria, sarapintada ou de um aspecto amarelado. O cabelo pode ser seco, grosso ou quebradiço. Pode haver afinamento lateral das sobrancelhas. Achados musculoesqueléticos incluem hipotonia e relaxamento lento dos reflexos tendíneos profundos (mais notável nos tornozelos). A hipertrofia muscular (síndrome de Kocher-Debré-Semélaigne) não é comumente observada no hipotireoidismo congênito. Outros achados incluem lentidão física e mental, mixedema não depressível, constipação, macroglossia, hipotermia, bradicardia, voz ou choro rouco, hérnia umbilical e surdez transitória. A puberdade pode ser tardia. Metromenorragia pode estar presente em garotas maiores. Às vezes, o hipotireoidismo induz à pseudopuberdade. Também pode haver galactorreia devido à estimulação da secreção de prolactina.

No hipotireoidismo causado por defeitos enzimáticos, ingestão de bociogênicos ou tireoidite linfocítica crônica, a glândula tireoide pode estar aumentada. O aumento da tireoide em crianças é em geral simétrico, e a glândula encontra-se moderadamente firme, e não nodular. Contudo, na tireoidite linfocítica crônica, a tireoide normalmente apresenta uma superfície irregular.

B. Achados laboratoriais

Os níveis de T_4 total e FT_4 estão diminuídos. A captação de T_3 por resina (T_3RU) é lenta. No hipotireoidismo primário, o nível sérico de TSH está elevado. No hipotireoidismo central, o nível de TSH pode estar baixo ou normal, porém inadequado. Podem estar presentes autoanticorpos circulantes contra a tireoide peroxidase e a tireoglobulina. A prolactina sérica pode estar elevada, resultando em galactorreia. O GH sérico pode estar diminuído, com resposta subnormal do GH à estimulação em crianças com hipotireoidismo primário grave, bem como níveis baixos de IGF-1 ou IGFBP-3, ou ambos.

C. Exame de imagem

A análise radiológica da tireoide, útil no estabelecimento da causa do hipotireoidismo congênito, não interfere no plano terapêutico e não é necessária. A idade óssea está retardada. Os centros de ossificação, principalmente da pelve, podem apresentar múltiplos centros pequenos ou um único centro pontilhado, poroso ou fragmentado (disgenesia epifisária). Cardiomegalia está geralmente presente. O hipotireoidismo primário de longa duração pode estar associado à hiperplasia tireotrófica caracterizada por aumento selar ou hipofisário.

D. Programas de triagem para o hipotireoidismo neonatal

Todos os recém-nascidos devem ser triados para o hipotireoidismo congênito logo após o nascimento, uma vez que a maioria não apresenta achados físicos sugestivos. Dependendo do estado, a triagem neonatal avalia o nível de T_4 total ou de TSH. Resultados anormais da triagem neonatal devem ser confirmados imediatamente com o nível de T_4 e TSH. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível. Nos casos de início de tratamento no primeiro mês de vida acompanhado de boa adesão terapêutica durante a infância, observa-se, geralmente, um prognóstico neurocognitivo normal.

Diagnóstico diferencial

O hipotireoidismo primário causado por defeitos intrínsecos da tireoide deve ser diferenciado do hipotireoidismo central causado por deficiência hormonal hipofisária ou hipotalâmica de TSH ou TRH. Os níveis de TSH e T_4 em associação são os parâmetros mais úteis. Quando o hipotireoidismo central é diagnosticado, a pesquisa de outras deficiências hormonais hipofisárias e a RM da cabeça são necessárias.

Tratamento

A levotiroxina (75-100 mcg/m^2/dia) é o fármaco de escolha para o hipotireoidismo adquirido. Em neonatos com hipotireoidismo congênito, a dose inicial é 10-15 mcg/m^2/dia. Concentrações séricas de T_4 total ou FT_4 são usadas para monitorar a adequação da terapia inicial, porque o TSH neonatal fisiologicamente alto pode não normalizar após vários dias ou semanas. Posteriormente, o T_4 e o TSH são usados em associação, visto que a elevação do TSH sérico é um indicador precoce sensível da necessidade de aumento da medicação ou de melhora da adesão terapêutica.

American Academy of Pediatrics et al.: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006;117:2290 [PMID: 16740880].

LaFranchi SH, Austin J: How should we be treating children with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:559 [PMID: 17642417].

Kempers MJ et al.: Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:418 [PMID: 16303842].

Ng SM, Anand D, Weindling AM: High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2009;21:CD006972 [PMID: 19160309].

Obregon MJ et al.: The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. Thyroid 2005;15:917 [PMID: 16131334].

Park SM, Chatterjee VK: Genetics of congenital hypothyroidism. J Med Genet 2005;42:379 [PMID: 15863666].

Rovet JF: Children with congenital hypothyroidism and their siblings: Do they really differ? Pediatrics 2005;115:e52 [PMID: 15629966].

Selva KA et al.: Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: Comparison of initial T_4 dose and time to reach target T_4 and TSH. J Pediatr 2005;147:775 [PMID: 16356430].

TIREOIDITE

1. Tireoidite linfocítica crônica (tireoidite autoimune crônica, tireoidite de Hashimoto)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Glândula tireoide firme, livremente móvel, indolor e difusamente aumentada.
- A função tireoidiana está geralmente normal, mas pode estar elevada ou diminuída, dependendo do estágio da doença.

Considerações gerais

A tireoidite linfocítica crônica é a causa mais comum de bócio e hipotireoidismo adquirido na infância. É mais comum em meninas, e sua incidência alcança o pico durante a puberdade. A doença é causada pelo ataque autoimune da tireoide. O maior risco de autoimunidade tireoidiana (e outros distúrbios endócrinos autoimunes) está associado a certos alelos de histocompatibilidade.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A tireoide encontra-se caracteristicamente aumentada, firme, livremente móvel, indolor e simétrica, podendo ser nodular. O início é insidioso. Algumas vezes, os pacientes apresentam uma sensação de compressão ou volume traqueal, rouquidão e disfasia. Não há sinais locais de inflamação ou infecção sistêmica. A maioria dos pacientes é eutireoidiana. Alguns pacientes são sintomaticamente hipotireoidianos, e poucos são sintomaticamente hipertireoidianos.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais variam. As concentrações séricas de TSH, T_4, FT_4 e T_3RU são em geral normais. Alguns pacientes são hipotireoidianos com níveis elevados de TSH e baixos de hormônios tireoidianos. Poucos pacientes são hipertireoidianos com supressão do TSH e níveis elevados dos hormônios tireoidianos. Os anticorpos contra a tireoide (antitireoglobulina, antitireoide peroxidase) estão frequentemente elevados. A cintigrafia da tireoide é de pouca ajuda para o diagnóstico. A biópsia cirúrgica ou por agulha é um procedimento diagnóstico, mas raramente necessário.

Tratamento

Há controvérsias quanto à necessidade de se tratar a tireoidite linfocítica crônica com função tireoidiana normal. A reposição total dos hormônios tireoidianos pode diminuir o tamanho da tireoide, mas também pode causar hipertireoidismo. O hipotireoidismo geralmente se desenvolve com o tempo. Em razão disso, os pacientes necessitam de vigilância por toda a vida. Crianças com hipotireoidismo confirmado devem receber reposição dos hormônios tireoidianos.

2. Tireoidite aguda (supurativa)

A tireoidite aguda é rara. As causas mais comuns são estreptococos do grupo A, pneumococos, *Staphylococcus aureus* e anaeróbios. Acredita-se que os organismos da orofaringe alcancem a tireoide por meio do forame cego patente e de vestígios do ducto tireoglosso. Pode haver formação de abscessos tireoidianos. O paciente apresenta-se intoxicado, com febre e calafrios. A glândula tireoide encontra-se aumentada e extremamente dolorosa, com eritema, rouquidão e disfagia associados. No geral, os testes de função tireoidiana são normais. Os pacientes apresentam leucocitose, desvio à esquerda e aumento da velocidade de hemossedimentação. A antibioticoterapia específica deve ser administrada.

3. Tireoidite subaguda (não supurativa)

A tireoidite subaguda (tireoidite de Quervain) é rara. Acredita-se que seja consequência de infecção viral por caxumba, *influenza*, ecovírus, vírus Coxsackie, vírus Epstein-Barr ou adenovírus. Os sintomas de apresentação são semelhantes aos da tireoidite aguda — febre, astenia, garganta inflamada, disfagia e dor na tireoide, que pode irradiar para a orelha. A tireoide encontra-se firme e aumentada. A velocidade de hemossedimentação está elevada. Diferentemente da tireoidite aguda, o início costuma ser insidioso, e as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos podem estar elevadas.

HIPERTIREOIDISMO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Nervosismo, instabilidade emocional, hiperatividade, fadiga, tremor, palpitação, excesso de apetite, perda de peso, diaforese e intolerância ao calor.
- Bócio, exoftalmia, taquicardia, pressão de pulso alargada, hipertensão sistólica, fraqueza e pele lisa, úmida e quente.
- O TSH está suprimido. Os níveis dos hormônios tireoidianos (T_4, FT_4, T_3 e T_3RU) estão elevados.

Considerações gerais

Em crianças, a maioria dos casos de hipertireoidismo é causada pela doença de Graves, na qual anticorpos direcionados ao receptor de TSH estimulam a produção de hormônios tireoidianos. O hipertireoidismo também pode ser causado por tireoidite aguda, subaguda ou crônica; nódulos tireoidianos funcionantes autônomos, tumores produtores de TSH; síndrome de McCune-Albright; excesso de hormônios tireoidianos exógenos e exposição aguda ao iodo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O hipertireoidismo é mais comum em mulheres do que em homens. Em crianças, ela ocorre com maior frequência durante a adolescência. A evolução do hipertireoidismo tende a ser cíclica, com remissões e exacerbações espontâneas. Os sintomas consistem em piora no desempenho escolar, dificuldade de concentração, fadiga, hiperatividade, instabilidade emocional, nervosismo, transtornos de personalidade, insônia, perda de peso (apesar do aumento de apetite), palpitação, intolerância ao calor, diaforese, diarreia, poliúria e menstruação irregular. Os sinais consistem em taquicardia, hipertensão sistólica, aumento da pressão de pulso, tremor, fraqueza muscular proximal e pele úmida e quente. Crescimento e desenvolvimento acelerados podem estar presentes. A tempestade tireoidiana é uma condição rara caracterizada por febre, insuficiência cardíaca, êmese, delírio, coma e morte. A maioria dos casos de doença de Graves está associada à presença de um bócio firme e difuso. Sopros e frêmitos tireoidianos podem estar presentes. Muitos casos estão associados à exoftalmia, mas oftalmopatias graves são raras.

B. Achados laboratoriais

O TSH está suprimido. Os níveis de T_4, FT_4, T_3, FT_3 e T_3RU estão elevados, exceto nos casos raros em que apenas o T_3 sérico está elevado (tireotoxicose por T_3). A presença de imunoglobulina tireoestimulante (TSI) confirma o diagnóstico de doença de Graves. Os anticorpos contra o receptor de TSH (TRaB) estão geralmente elevados.

C. Exames de imagem

Na doença de Graves, a captação de iodo radioativo pela tireoide está aumentada, ao passo que nas tireoidites subaguda e crônica está diminuída. Nódulos hiperfuncionantes autônomos captam o iodo e aparecem como "nódulos quentes", ao passo que o tecido adjacente apresenta baixa captação de iodo. Em crianças com hipertireoidismo, a idade óssea pode estar avançada. Em lactentes, a maturação esquelética acelerada pode estar associada à fusão prematura das suturas cranianas. O hipertireoidismo de longa duração causa osteoporose.

Diagnóstico diferencial

Os estados hipermetabólicos (anemia grave, infecções crônicas, feocromocitoma e doenças que cursam com atrofia muscular) podem simular clinicamente o hipotireoidismo, mas diferem nos testes de função tireoidiana.

Tratamento

A. Medidas gerais

No hipertireoidismo não tratado, deve-se evitar atividade física excessiva. O repouso no leito pode ser necessário em casos graves.

B. Tratamento clínico

1. Agentes bloqueadores β-adrenérgicos — Estes agentes são adjuvantes no tratamento. Eles podem aliviar rapidamente sintomas como nervosismo, tremor e palpitações e estão indicados em doenças graves com taquicardia e hipertensão. Os agentes β_1-específicos, como, por exemplo, o atenolol, são preferíveis porque são cardiosseletivos.

2. Agentes antitireoidianos (PTU e metimazol) — Os agentes antitireoidianos são com frequência usados no tratamento inicial do hipertireoidismo na infância. Estes fármacos interferem na síntese dos hormônios tireoidianos e normalmente demoram algumas semanas para produzirem uma resposta clínica. O controle adequado em geral é alcançado dentro de alguns meses. Caso o tratamento clínico não obtenha sucesso, terapias mais definitivas, como radioablação da tireoide ou tireoidectomia, devem ser consideradas. Com base em relatos de hepatotoxicidade grave relacionada ao uso de PTU, recomendações recentes estabelecem que o PTU não deve ser usado em lactentes, crianças ou adolescentes, exceto quando o metimazol é contraindicado em casos de hipersensibilidade ou gravidez.

a. Dosagem inicial — O metimazol é iniciado na dose de 10-60 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia), administrado um vez ao dia. A dosagem inicial é mantida até que o FT_4 ou o T_4 normalize e os sinais e sintomas diminuam.

b. Manutenção — A dose ideal do agente antitireoidiano para o tratamento de manutenção ainda não está estabelecida. Estudos

recentes sugerem que o metimazol na dose de 1-15 mg/dia oferece controle a longo prazo com o mínimo de efeitos colaterais para a maioria dos pacientes. Em caso de aumento do TSH, muitos profissionais reduzem a dose do agente antitireoidiano. Alguns mantêm a mesma dose de agente antitireoidiano e adicionam a reposição exógena de hormônios tireoidianos. O tratamento geralmente é feito por 2 anos com o objetivo de induzir remissão. Caso os níveis de hormônios tireoidianos estejam estáveis, pode-se considerar a cessação das medicações.

c. Toxicidade — Na presença de exantema, vasculite, artralgia, granulocitopenia ou hepatite, o fármaco deve ser interrompido.

3. Iodo — Altas doses de iodo geralmente produzem um bloqueio rápido, mas de curta duração, da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. Esta abordagem é recomendada apenas para o manejo agudo de pacientes gravemente tireotóxicos.

C. Radioterapia

A ablação da tireoide com iodo radioativo é geralmente reservada para crianças com doença de Graves que não respondem aos agentes antitireoidianos, desenvolvem efeitos adversos com o uso destes, não alcançam remissão após vários anos de tratamento clínico ou apresentam pouca adesão terapêutica. Com as preocupações recentes acerca da possível hepatotoxicidade dos fármacos antitireoidianos, alguns endocrinologistas pediátricos preconizam a radioablação como tratamento de primeira linha para crianças com doença de Graves. Os agentes antitireoidianos devem ser interrompidos 4-7 dias antes da radioablação para permitir a captação de iodo radioativo pela tireoide. O I^{131} é administrado via oral, concentra-se na tireoide e causa ablação gradual da glândula. Nas primeiras 2 semanas após a radioablação, o hipertireoidismo pode piorar com a destruição do tecido tireoidiano e a liberação de hormônios tireoidianos. O tratamento com agonistas β-adrenérgicos pode ser necessário por alguns meses até que o FT_4 e o T_4 diminuam a níveis normais. Na maioria dos casos, a criança desenvolve hipotireoidismo, sendo necessária a reposição dos hormônios tireoidianos. Estudos de acompanhamento a longo prazo não evidenciam aumento da incidência de câncer de tireoide, leucemia, infertilidade ou defeitos ao nascimento quando doses ablativas do I^{131} são utilizadas.

D. Tratamento cirúrgico

A tireoidectomia subtotal e total é pouco usada em crianças com doença de Graves. A cirurgia está indicada para casos de bócio extremamente grande, bócio com nódulo suspeito, pacientes muitos jovens, gestantes ou pacientes que recusam a ablação com iodo radioativo. Antes da cirurgia, agentes bloqueadores β-adrenérgicos são administrados para tratar os sintomas, e os agentes antitireoidianos são dados por várias semanas para minimizar os riscos cirúrgicos associados ao hipertireoidismo. Iodeto (p. ex., solução de Lugol, 1 gota a cada 8 h, ou solução saturada de iodeto de potássio, 1-2 gotas ao dia) é administrado por 1-2 semanas antes da cirurgia para reduzir a vascularização da tireoide e inibir a liberação de hormônio tireoidiano. As complicações cirúrgicas incluem hipoparatireoidismo, lesão do nervo laríngeo recorrente e, raramente, morte. É crucial que o cirurgião de tireoide seja experiente, para que se alcance um bom resultado cirúrgico. Após a tireoidectomia, os pacientes tornam-se hipotireoidianos e necessitam de reposição dos hormônios tireoidianos.

Evolução e prognóstico

As remissões e exacerbações parciais podem ocorrer por vários anos. O tratamento com agente antitireoidiano resulta em prolongamento das remissões em um a dois terços das crianças.

Rivkees SA: The treatment of Graves' disease in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19:1095 [PMID:17128557].

Lee JA et al.: The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:80 [PMID: 17341575].

Rivkees SA, Dinauer C: An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:797 [PMID: 17341574].

Rivkees SA, Mattison DR: Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. N Engl J Med 2009;360:1574 [PMID: 19357418].

Doença de Graves neonatal

O hipertireoidismo congênito transitório (doença de Graves neonatal) ocorre em cerca de 1% dos lactentes nascidos de mães com doença de Graves. Ele acontece quando as imunoglobulinas tireoestimulantes maternas atravessam a placenta e estimulam a produção em excesso dos hormônios tireoidianos no feto e no recém-nascido. A doença de Graves neonatal pode estar associada a irritabilidade, CIUR, baixo ganho de peso, rubor, icterícia, hepatoesplenomegalia e trombocitopenia. Casos graves podem causar insuficiência cardíaca e morte. O hipertireoidismo pode ocorrer vários dias após o nascimento, especialmente se a mãe tiver sido tratada com PTU (que atravessa a placenta). Os sintomas se desenvolvem, ao passo que os níveis de PTU diminuem, no recém-nascido. Testes tireoidianos devem ser realizados ao nascimento e repetidos na primeira semana de vida. A conduta imediata deve focar as manifestações cardíacas. Pode ser necessário o tratamento temporário com iodeto, agentes antitireoidianos, antagonistas β-adrenérgicos ou corticosteroides. O hipertireoidismo regride gradualmente em 1-3 meses com o declínio das imunoglobulinas maternas. Uma vez que as imunoglobulinas tireoestimulantes ainda podem estar presentes no soro de mães hipertireoidianas tratadas com tireoidectomia ou radioablação, a doença de Graves neonatal deve ser considerada em todos os lactentes de mães com história de hipertireoidismo.

Papendieck P et al.: Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22:547 [PMID: 19694202].

Polak M et al.: Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:289 [PMID: 15157841].

CÂNCER DE TIREOIDE

O câncer de tireoide é raro na infância. As crianças acometidas geralmente apresentam nódulo tireoidiano ou massa assimétrica e assintomática no pescoço. Disfagia e rouquidão são sintomas incomuns. Os testes de função tireoidiana costumam ser normais. Observa-se, com frequência, um nódulo "frio" na cintigrafia da tireoide com tecnécio ou iodo radioativo. A biópsia com punção aspirativa por agulha fina do nódulo ajuda no diagnóstico.

O câncer de tireoide mais comum é o carcinoma papilífero — um carcinoma bem diferenciado originado a partir da célula folicular da tireoide. As crianças com frequência apresentam metástases locais para os linfonodos cervicais e, às vezes, metástases pulmonares. Apesar de sua apresentação agressiva, as crianças com carcinoma papilífero têm um prognóstico relativamente positivo, com taxa de sobrevivência de 20 anos maior que 90%. O tratamento consiste na tireoidectomia total e na remoção de todos os linfonodos acometidos, geralmente seguido de ablação com iodo radioativo para destruir os vestígios tireoidianos residuais e o tecido metastástico não abordado na cirurgia. A reposição dos hormônios tireoidianos é iniciada para suprimir a secreção de TSH e a estimulação do tecido tireoidiano remanescente. Uma vez que o carcinoma papilífero em crianças está associado a altas taxas de recidiva, deve-se realizar um acompanhamento regular com mensuração dos níveis séricos de tireoglobulina (um marcador tumoral), ultrassonografia cervical e varredura de corpo inteiro com iodo radioativo.

Os carcinomas folicular, medular, anaplásico e o linfoma são neoplasias malignas tireoidianas menos comuns. O carcinoma medular, resultado de mutações autossômicas dominantes no proto-oncogene RET, origina-se das células C da tireoide, as quais secretam calcitonina. Este câncer pode ocorrer esporadicamente ou ser herdado na neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2 e no carcinoma medular familiar. Está associado a níveis elevados de calcitonina sérica. Nas famílias acometidas, a mutação deve ser rastreada em todos os membros, e aqueles identificados com a mutação devem ser tratados com tireoidectomia profilática no início da infância.

Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA: Differentiated thyroid cancer in children: Diagnosis and management. Curr Opin Oncol 2008; 20:59 [PMID: 18043257].

Dotto J, Nose V: Familia thyroid carcinoma: A diagnostic algorithm. Adv Anat Pathol 2008;15:332 [PMID: 18948764].

Halac I, Zimmerman D: Thyroid nodules and cancers in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:725 [PMID: 16085168].

Kloos RT et al.: Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19:565 [PMID: 19469690].

Leboulleux S et al.: Follicular cell-derived thyroid cancer in children. Horm Res 2005;63:145 [PMID: 15802922].

Rachmiel M et al.: Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19:1377 [PMID: 17252690].

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO CÁLCIO E DO FÓSFORO

A concentração de cálcio sérico é rigorosamente regulada por ações coordenadas das glândulas paratireoides, do rim, do fígado e do intestino delgado. Baixas concentrações de cálcio sérico, detectadas pelos receptores sensíveis ao cálcio presentes na superfície das células da paratireoide, estimulam a liberação de PTH. O PTH, por sua vez, promove liberação de cálcio e fósforo do osso, reabsorção de cálcio do filtrado urinário e excreção de fósforo na urina. Outro cofator essencial na homeostasia do cálcio é a 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol). O primeiro passo na produção desta forma ativa da vitamina D ocorre no fígado, onde a vitamina D proveniente da dieta é hidroxilada à 25-hidroxivitamina D. O passo final na formação do calcitriol é a 1-hidroxilação, que acontece nos rins, sob controle do PTH. O principal efeito do calcitriol é promover a absorção de cálcio dos intestinos. Juntamente com o PTH, contudo, ele também facilita a mobilização de cálcio e fósforo dos ossos. Deficiências ou excessos de PTH ou calcitriol, distúrbios nos seus receptores ou distúrbios do metabolismo da vitamina D causam anormalidades clinicamente significantes na homeostasia do cálcio. Embora a calcitonina, liberada pelas células C da tireoide, também reduza a concentração de cálcio sérico, mudanças na sua concentração sérica raramente causam distúrbios clinicamente relevantes.

DISTÚRBIOS HIPOCALCÊMICOS

A concentração normal de cálcio sérico é de cerca de 8,9-10,2 mg/dL. A concentração normal de cálcio ionizado é de aproximadamente 1,1-1,3 mmol/L. O nível de cálcio sérico no recém-nascido é um pouco menor do que o normal e pode chegar a 7 mg/dL em prematuros. Cinquenta a 60% do cálcio no soro encontra-se ligado à proteína e é inativo metabolicamente. Assim, a mensuração do cálcio sérico ionizado, sua forma metabolicamente ativa, é útil em casos em que o nível de proteínas séricas está baixo ou em condições que causam ligação anormal do cálcio às proteínas, como, por exemplo, estados de acidose.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tetania com dormência e formigamento em face e membros, cãibras, contrações musculares espontâneas, espasmo carpopedal, sinais de Trousseau e Chvostek positivos, perda da consciência e convulsões.
- Diarreia, prolongamento da sístole elétrica (intervalo QT) e laringospasmo.
- No hipoparatireoidismo ou PHP: unhas e dentes defeituosos, catarata e calcificação ectópica no tecido subcutâneo e nos gânglios da base.

Considerações gerais

A hipocalcemia é uma manifestação constante de condições como hipoparatireoidismo, PHP, tetania transitória do recém-nascido e raquitismo por deficiência grave de vitamina D, podendo estar presente em doenças raras que envolvem a ação da vitamina D (defeitos nos receptores). A hipocalcemia também pode ocorrer como resultado de má absorção de cálcio, doença renal crônica, síndrome de lise tumoral, rabdomiólise ou como resultado de uma mutação ativadora dos receptores sensíveis ao cálcio da glândula paratireoide e dos rins (hipocalcemia hipercalciúrica) (ver Quadro 32-5).

Os defeitos na secreção de PTH podem ocorrer como consequência de defeitos no tecido paratireoidiano (síndrome de DiGeorge), autoimunidade ou, às vezes, deficiência de magnésio. A redução na *ação* do PTH pode ser devida à deficiência de magnésio, à deficiência de vitamina D ou a defeitos no receptor do PTH (PHP). Ocasionalmente, a deficiência de PTH é idiopática. O Quadro 32-6 resume as características dos distúrbios de secreção e ação do PTH. A destruição autoimune da paratireoide com subsequente hipoparatireoidismo pode acontecer isoladamente ou associada a outros distúrbios autoimunes na síndrome APECED (poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica, ou APS-1). O hipoparatireoidismo também pode ser consequência da remoção cirúrgica inevitável em pacientes com câncer de tireoide. Outras características da síndrome de DiGeorge (deleção do cromossomo 22 q11) são ausência congênita do timo (com deficiência imunológica timo-dependente) e anomalias cardiovasculares, em especial a coarctação da aorta.

A hipocalcemia autossômica dominante, também chamada de hipocalcemia hipercalciúrica familiar, está associada a uma mutação com ganho de função no receptor do cálcio, mutação esta que causa PTH sérico baixo, mesmo com hipocalcemia, e perda excessiva de cálcio na urina. A presença de história familiar de hipocalcemia pode ser o indício que diferencia esta condição de outras causas de hipocalcemia.

O hipoparatireoidismo neonatal transitório (tetania transitória do recém-nascido) é causado pela deficiência parcial de secreção e ação do PTH (ver Quadro 32-6). A forma precoce desta condição (primeiras 2 semanas de vida) ocorre em recém-nascidos com asfixia ao nascimento. Em mães com hiperparatireoidismo, a hipercalcemia materna pode suprimir a secreção fetal de PTH e causar hipoparatireoidismo neonatal transitório precoce. Do mesmo modo, mulheres com diabetes gestacional podem ter hiperparatireoidismo parcial no terceiro trimestre, e seus filhos podem apresentar hipoparatireoidismo transitório. A hipomagnesemia associada frequentemente agrava os sintomas associados à hipocalcemia. A forma tardia do hipoparatireoidismo neonatal (após as 2 semanas de vida) ocorre em lactentes que tomam fórmulas com altas taxas de fosfato (o leite de vaca integral é um exemplo bem conhecido). O fosfato liga-se ao cálcio e causa hipocalcemia funcional.

A síndrome de lise tumoral e a rabdomiólise causam destruição celular, liberando grandes quantidades de fosfato intracelular, que, por sua vez, formam complexos com o cálcio sérico, produzindo hipocalcemia funcional. Nos estados de má absorção, como na doença celíaca, há redução da absorção de cálcio, vitamina D e magnésio, sendo que todos causam hipocalcemia (ver Quadro 32-6). A hipomagnesemia devido a perdas do trato gastrintestinal e do rim pode causar ou aumentar a gravidade da hipocalcemia ao diminuir a liberação de PTH. Raquitismo é o termo que descreve as manifestações clínicas e os achados ósseos radiológicos característicos da deficiência de vitamina D (ver Capítulo 10). A deficiência de vitamina D, ocasionada pela falta de exposição à luz solar ou pela deficiência na dieta, é a causa mais comum de raquitismo. A deficiência de vitamina D oculta é provavelmente mais comum do que em geral reconhecida. Esta preocupação serviu de base para a recomendação da AAP, que, em 2008, preconizou que lactentes em aleitamento materno recebessem suplementação de vitamina D na dose de 400 UI/dia. O raquitismo também pode ser causado por defeitos no metabolismo da vitamina D (ver Quadro 32-5), incluindo doença hepática (25-hidroxilação prejudicada), doença renal [1-hidroxilação da 25-(OH) vitamina D prejudicada], deficiência genética da 1α-hidroxilase (raquitismo dependente de vitamina D), ou resistência dos órgãos-alvo à vitamina D (raquitismo resistente à vitamina D).

O raquitismo hipofosfatêmico familiar apresenta achados esqueléticos semelhantes àqueles observados no raquitismo relacionado à vitamina D. O defeito nesta condição é a perda anormal de fosfato pelos rins. A deficiência de cálcio na dieta também pode causar raquitismo, mas causa, com maior frequência, osteopenia.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A hipocalcemia prolongada, seja qual for a causa, está associada à tetania, à fotofobia, ao blefaroespasmo e à diarreia. Os sintomas de tetania consistem em dormência, cãibra muscular, espasmo dos membros, espasmo carpopedal e laringospasmo. Batidas na região em frente à orelha causam espasmos faciais (sinal de Chvostek). Alguns pacientes com hipocalcemia apresentam comportamentos bizarros, irritabilidade, perda da consciência e convulsões, podendo estar presentes retardo no desenvolvimento físico e mental, cefaleia, vômitos, aumento da pressão intracraniana e papiledema. No início da infância, dificuldade respiratória pode ser o sintoma de apresentação.

B. Achados laboratoriais

No raquitismo, os níveis de cálcio podem estar baixos ou normais (ver Quadros 32-5 e 32-6). Os níveis de fosfato nos distúrbios hipocalcêmicos podem estar baixos, normais ou altos, dependendo da causa de hipocalcemia. Os níveis de magnésio também podem estar baixos. Os níveis de PTH estão reduzidos em muitas condições que cursam com hipocalcemia, mas podem estar elevados no PHP ou na deficiência de vitamina D grave. A avaliação da excreção urinária de cálcio, como a razão cálcio-creatinina, pode ajudar no diagnóstico e na monitoração do tratamento de crianças em uso de terapia com calcitriol.

C. Exames de imagem

Calcificações dos tecidos moles e dos gânglios da base podem estar presentes no hipoparatireoidismo idiopático e no PHP.

Quadro 32-5 Hipocalcemia associada ao raquitismo e outros distúrbios

Condição	Patogênese	Estados da doença / Hereditariedade	Aspectos clínicos	Achados bioquímicos iniciais			
				Cálcio sérico	Fósforo sérico	Fosfatase alcalina sérica	Outros
Má absorção	Redução da absorção intestinal de qualquer ou todos os seguintes: cálcio, vitamina D e magnésio	Fibrose cística, doença celíaca, síndrome de Shwachman	Retardo do desenvolvimento, baixo ganho de peso, esteatorreia, associação a raquitismo por deficiência de vitamina D	Baixo ou normal	Baixo ou normal	Variável: geralmente alta na deficiência de vitamina D, mas pode estar baixa quando acompanhada de deficiência de zinco	Níveis potencialmente baixos de magnésio, 25-OH vitamina D potencialmente baixa
Insuficiência renal crônica	Redução da excreção renal de potássio, redução da atividade da 1-hidroxilase	Obstrução, glomerulonefrite, rins displásicos	Uremia, deficit de crescimento, acidose	Baixo ou normal	Elevado	Elevada ou normal	Níveis elevados de PTH em casos de longa duração, 1,25-OH vitamina D baixa
Rabdomiólise	Lesão muscular com liberação de grandes quantidades de fosfato intracelular	Lesão por esmagamento dos músculos, doença de Pompe, deficiência de carnitina	Tetania hipocalcêmica, arritmia cardíaca, risco de insuficiência renal	Baixo	Elevado	Normal	Mioglobinúria
Síndrome de lise tumoral	Liberação de fosfato e potássio intracelular	Início de quimioterapia para LLA, linfoma de Burkitt ou outras neoplasias malignas	Tetania hipocalcêmica, arritmia cardíaca, risco de insuficiência renal	Baixo	Elevado	Normal	Hiperpotassemia, ácido úrico elevado
Raquitismo por deficiência de vitamina D	Ingestão deficiente de vitamina D, má absorção de vitamina D; outros fatores de risco incluem pele escura ou falta de exposição à luz solar	Pode acometer vários membros da mesma família devido aos fatores de risco compartilhados	As alterações esqueléticas características aparecem precocemente, deficit de crescimento, a hipocalcemia sintomática é um achado tardio	Normal até a fase terminal	Baixo ou normal	Elevada	Níveis de PTH elevados, vitamina D 25-OH baixo
Raquitismo dependente de vitamina D	Mutação na enzima 1-hidroxilase necessária para a síntese da vitamina D 1,25-OH completamente ativa	Herança autossômica recessiva	Alterações esqueléticas do raquitismo, hipocalcemia sintomática	Baixo	Baixo ou normal	Elevada	PTH elevado, vitamina D 1,25-H baixa
Raquitismo resistente à vitamina D	Mutação no receptor da vitamina D 1,25-OH	Herança autossômica recessiva	Alterações esqueléticas graves do raquitismo, alopecia total, hipocalcemia sintomática	Baixo	Baixo ou normal	Elevada	PTH elevado, vitamina D 1,25-H elevada
Raquitismo hipofosfatêmico	Perda excessiva de fosfato na urina (devido a fator humoral anormal?)	Dominante ligada ao X	Alterações esqueléticas, principalmente nos membros inferiores — geno varo ou valgo, baixa estatura	Normal ou baixo	Muito baixo	Geralmente alto	PTH normal inicialmente, excreção urinária de fosfato anormalmente alta

LLA, leucemia linfoblástica aguda; PTH, paratormônio.

Quadro 32-6 Hipocalcemia associada a distúrbios da secreção e ação do paratormônio

Condição	Patogênese	Hereditariedade	Aspectos clínicos	Achados bioquímicos iniciais[a]			
				Cálcio sérico	Fósforo sérico	Fosfatase alcalina sérica	PTH sérico
Hipoparatireoidismo isolado	Trauma, destruição cirúrgica, destruição autoimune isolada, formas familiares raras	Nenhuma; relatos de formas familiares de herança recessiva ligada ao X, autossômica recessiva ou autossômica dominante	Sintomas de hipocalcemia	Baixo	Alto	Normal/baixa	Baixo
Síndrome de DiGeorge	Deleção do cromossomo 22	A maioria representa mutações novas	Sintomas de hipocalcemia, anomalias cardíacas, doença imune	Baixo	Alto	Normal/baixa	Baixo
SPA tipo 1	Destruição autoimune	Autossômica recessiva	Candidíase mucocutânea, doença de Addison; potencial para destruição autoimune nas outras glândulas endócrinas	Baixo	Alto	Normal/baixa	Baixo
PHP tipo IA	Mutação da proteína G estimulatória; resistência à ação do PTH	Autossômica dominante	Fenótipo AOH, hipocalcemia variável, pode ter resistência a outros hormônios que usam a sinalização com a proteína G	Baixo ou normal	Elevado ou nomal	Variável	Elevado
PPHP	Mutação da proteína G estimulatória	Autossômica dominante — frequentemente encontrada nas mesmas famílias com PHP tipo IA	Fenótipo AHO, parâmetros bioquímicos normais	Normal	Normal	Normal	N Normal
Tetania transitória do recém-nascido — início precoce	Deficiência da secreção ou ação do PTH	Esporádica — associada a partos difíceis, filhos de mães diabéticas ou hiperparatireoidismo materno	Início dos sintomas de hipocalcemia dentro de 2 semanas após o nascimento	Baixo	Normal ou baixo	Normal ou baixa	Normal ou baixo
Tetania transitória do recém-nascido — início tardio	Deficiência da secreção ou ação do PTH	Esporádica — associada a fórmulas infantis que têm alto teor de fosfato	Início dos sintomas de hipocalcemia após 2 semanas de idade	Baixo	Normal ou baixo	Normal ou baixa	Normal ou baixo
Hipocalcemia hipercalciúrica familiar	Ganho de mutação funcional do receptor sensível ao cálcio	Autossômica dominante	Sintomas de hipocalcemia, história familiar	Baixo	Alto	Normal/baixa	Baixo

[a]Excreção urinária de cálcio (razão cálcio-creatinina) está baixa em todos, exceto na hipocalcemia hipercalciúrica familiar.
AHO, osteodistrofia hereditária de Albright; APS, síndrome poliglandular autoimune; PHP, pseudo-hipoparatireoidismo; PPHP, pseudopseudo-hipoparatireoidismo; PTH, paratormônio.

Várias alterações esqueléticas estão associadas ao raquitismo, incluindo encurvamento e irregularidades das metáfises de ossos longos. Deformidades em torção podem resultar em geno varo (perna arqueada). A acentuação da junção costocondral dá a aparência de rosário raquítico presente na parede torácica.

Diagnóstico diferencial

Os Quadros 32-5 e 32-6 resumem as características das doenças associadas à hipocalcemia. Em indivíduos com hipoalbuminemia, mesmo com cálcio sérico total baixo, o cálcio ionizado sérico funcional está normal. O cálcio ionizado é o exame de escolha para a detecção de hipocalcemia em pacientes com baixo nível de albumina sérica.

Tratamento

A. Tetania aguda ou grave

A hipocalcemia é corrigida agudamente com a administração de gliconato de cálcio ou cloreto de cálcio via intravenosa; 10 mg/kg é a dose padrão no tratamento agudo. As infusões intravenosas de cálcio não devem exceder 50 mg/min, pelo risco de arritmia cardíaca. Deve-se manter uma monitoração cardíaca durante a infusão de cálcio.

B. Tratamento de manutenção do hipoparatireoidismo ou da hipocalcemia crônica

O objetivo do tratamento é manter o cálcio e o fosfato sérico em níveis próximos ao normal sem excesso de excreção de cálcio na urina.

1. Dieta — A dieta deve ser rica em cálcio com suplementos adicionais de cálcio na dose inicial de 50-75 mg de cálcio elementar por quilograma de peso corporal por dia, dividida em três a quatro doses. A dose pode ser alterada segundo a resposta do nível sérico e da excreção urinária de cálcio. O tratamento deve ser monitorado para se evitar hipercalcemia. Geralmente, o cálcio suplementar pode ser interrompido em pacientes com raquitismo após a estabilização com o uso de vitamina D.

2. Suplementação de vitamina D — Há várias preparações de vitamina D disponíveis. Ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3) são as preparações orais mais comumente usadas. O calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D3) também está disponível. O colecalciferol é um pouco mais ativo do que o ergocalciferol no tratamento da maioria dos estados de deficiência de vitamina D. Caso haja prejuízo na transformação da vitamina D proveniente da dieta em seu produto ativo final, a 1,25-di-hidroxivitamina D, ou deficit na função do PTH, recomenda-se a suplementação com calcitriol. A seleção e a dosagem dos suplementos de vitamina D variam segundo a doença subjacente e a resposta ao tratamento. A monitoração do tratamento é essencial para se evitar toxicidade.

3. Monitoração — A dosagem de cálcio e de vitamina D deve ser adaptada para cada paciente. A monitoração dos níveis de cálcio sérico, cálcio urinário e fosfatase alcalina sérica no intervalo de 1 a 3 meses é necessária para se garantir um tratamento adequado e para prevenir hipercalcemia e nefrocalcinose.

Os principais objetivos da monitoração na deficiência de vitamina D são assegurar (1) a manutenção das concentrações séricas de cálcio e fósforo nos níveis normais, (2) a normalização da atividade da fosfatase alcalina para a idade, (3) a regressão das alterações esqueléticas e (4) a manutenção da razão cálcio-creatinina na urina adequada para a idade. A razão deve ser menor do que 0,8 em recém-nascidos, 0,3-0,6, em crianças, e menor do que 0,25 em adolescentes (a creatinina e o cálcio são medidos em miligramas por decilitro).

Os objetivos da monitoração são relativamente diferentes no raquitismo hipofosfatêmico. O cálcio sérico e a fosfatase alcalina sérica devem ser mantidos dentro dos limites normais. Os níveis de fósforo devem ser corrigidos somente até os níveis normais inferiores. A monitoração do PTH sérico é necessária para assegurar que não ocorra hiperparatireoidismo secundário como consequência do excesso de tratamento com fosfato ou da reposição inadequada com calcitriol.

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (RESISTÊNCIA À AÇÃO DO PARATORMÔNIO)

No PHP, a produção de PTH está adequada, mas os órgãos-alvo (túbulo renal, osso ou ambos) não respondem em razão da resistência do receptor. A resistência à ação do PTH é consequência de uma mutação heterozigótica de inativação na subunidade estimuladora da proteína G relacionada ao receptor de PTH, o que causa prejuízo da sinalização. A resistência a outros hormônios dependentes da proteína G, como TSH, GHRH, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), também pode estar presente.

Há vários tipos de PHP com características bioquímicas e fenotípicas variáveis (ver Quadro 32-6). As anormalidades bioquímicas no PHP (hipocalcemia e hiperfosfatemia) são semelhantes àquelas observadas no hipoparatireoidismo, mas os níveis de PTH estão elevados. O PHP pode ser acompanhado de um fenótipo característico conhecido como osteodistrofia hereditária de Albright (OHA), que consiste em baixa estatura; fácies arredondada e em lua cheia; quarto metacarpo irregularmente encurtado; corpo curto e atarracado; atraso ou defeito na dentição; e retardo mental leve. Podem estar presentes opacidades da córnea e do cristalino, bem como calcificação ectópica dos gânglios da base e tecido subcutâneo (osteoma cútis) com ou sem níveis anormais de cálcio sérico. O tratamento é o mesmo do hipoparatireoidismo.

O pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP) caracteriza indivíduos com o fenótipo OHA, mas com homeostasia do cálcio normal. O PHP e o PPHP podem ocorrer no mesmo grupo. A impressão genômica é provavelmente a responsável pela expressão fenotípica diferente das doenças. A perda heterozigótica do alelo materno causa PHP, e a perda heterozigótica do alelo paterno causa PPHP.

Gelfand IM, DiMeglio LA: Hypocalcemia as a presenting feature of celiac disease in a patient with DiGeorge syndrome. J Ped Endocrinol Metab 2007;20:253.[PMID: 17396443].

Iyer P, Diamond F: Shedding light on hypovitaminosis D and rickets. Adv Pediatr 2007;54:115 [PMID: 17918469].

Koo WWK: Neonatal calcium, magnesium and phosphorus disorders. In Lifshitz F (editor): *Pediatric Endocrinology,* 5th ed. Informa Healthcare, 2007:497.

Levine M, Kappy MS, Zapalowski C: Disorders of calcium, phosphate parathyroid hormone and vitamin D. In Kappy MS, Allen DB, Geffner ME (editors): *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology.* Charles C Thomas, 2007:695.

ESTADOS HIPERCALCÊMICOS

Hipercalcemia é definida como níveis de cálcio sérico > 11 mg/dL. A hipercalcemia grave ocorre quando o nível se encontra > 13,5 mg/dL.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor abdominal, poliúria, polidipsia, hipertensão, nefrocalcinose, retardo do desenvolvimento, litíase renal, úlcera péptica intratável, constipação, uremia e pancreatite.
- Dor óssea e fraturas patológicas, reabsorção óssea subperiosteal, calcificação e litíase do parênquima renal e osteíte fibrosa cística.
- Deficit de concentração, alteração do estado mental, humor lábil e coma.

Considerações gerais

Mais de 80% das crianças e adolescentes hipercalcêmicos têm hiperparatireoidismo ou tumor maligno. O Quadro 32-7 resume o diagnóstico diferencial da hipercalcemia infantil.

O hiperparatireoidismo é raro na infância e pode ser primário ou secundário. A causa mais comum de hiperparatireoidismo primário é o adenoma da paratireoide. A hiperplasia difusa da paratireoide ou adenomas múltiplos podem estar presentes em famílias. O hiperparatireoidismo familiar pode ser uma doença isolada ou estar associado à NEM tipo 1, ou raramente ao tipo 2A. A hipercalcemia de doenças malignas está associada a neoplasias sólidas ou hematológicas e é consequência da destruição local do osso ou da secreção ectópica da proteína relacionada ao PTH. Quando a proteína relacionada ao PTH está presente, o cálcio está elevado, o PTH sérico está suprimido e a proteína relacionada ao PTH sérico está elevada. A doença renal crônica com prejuízo da excreção de fosfato é a causa secundária mais comum de hiperparatireoidismo.

Kollars J et al.: Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. Pediatrics 2005;115:974 [PMID: 15805373].

Quadro 32-7 Estados hipercalcêmicos

A. Hiperparatireoidismo primário
1. Hiperplasia da paratireoide
2. Adenoma da paratireoide
3. Familiar, incluindo as NEM tipo 1 e tipo 2
4. Secreção ectópica de PTH

B. Estados hipercalcêmicos diferentes do hiperparatireoidismo primário associados ao aumento da absorção intestinal ou renal de cálcio
1. Hipervitaminose D (incluindo a hipercalcemia idiopática da infância)
2. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
3. Terapia com lítio
4. Sarcoidose
5. Depleção de fosfato
6. Intoxicação por alumínio

C. Estados hipercalcêmicos diferentes do hiperparatireoidismo associados ao aumento da mobilização de minerais ósseos
1. Hipertireoidismo
2. Imobilização
3. Tiazídicos
4. Intoxicação por vitamina A
5. Neoplasias malignas
   a. Secreção ectópica de PTH ou proteína relacionada ao PTH (PTHRP)
   b. Tumores secretores de prostaglandina e, talvez, liberação de prostaglandinas da necrose do tecido adiposo subcutâneo
   c. Tumores com metástases ósseas
   d. Mieloma

NEM, neoplasia endócrina múltipla; PTH, paratormônio.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Devido à hipercalcemia — As manifestações consistem em hipotonicidade e fraqueza muscular; apatia, mudanças de humor e comportamento bizarro; náusea, vômitos, dor abdominal, constipação e perda de peso; hiperextensividade das articulações; e hipertensão, irregularidades cardíacas, bradicardia e encurtamento do intervalo QT. O coma ocorre raramente. Há depósitos de cálcio na córnea ou na conjuntiva (ceratopatia em faixa) que são detectados pelo exame com lâmpada de fenda. A úlcera péptica intratável e a pancreatite podem estar presentes em adultos, mas raramente em crianças.

2. Devido ao aumento da excreção de cálcio e fosfato — A perda da capacidade renal de concentração da urina causa poliúria, polidipsia e deposição de fosfato de cálcio no parênquima renal ou na forma de cálculos urinários com lesão renal progressiva.

3. Devido a alterações esqueléticas — Os achados iniciais incluem dor óssea, osteíte fibrosa cística, absorção óssea subperiosteal nas clavículas e falanges distais, ausência de lâmina dura ao redor dos dentes, fraturas espontâneas e aparência de "roído por traças" do crânio na radiografia. Posteriormente, ocorre desmineralização generalizada com alto risco de osso cortical subperiosteal.

B. Exames de imagem

As alterações ósseas podem ser sutis em crianças. É preferível o uso da cintigrafia com tecnécio sestamibi, em vez dos procedimentos convencionais (ultrassonografia, TC e RNM) para a localização de tumores da paratireoide.

Tratamento

A. Sintomático

O tratamento inicial é hidratação vigorosa com soro fisiológico e diurese forçada de cálcio com diuréticos de alça, como furosemida (1 mg/kg a cada 6 h). Caso a resposta seja inadequada, deve-se usar glicocorticoides ou calcitonina. Os bisfosfonatos, agentes-padrão para o tratamento da hipercalcemia aguda em adultos, estão sendo usados mais frequentemente na hipercalcemia pediátrica refratária.

B. Crônico

As opções terapêuticas variam segundo a causa subjacente. A ressecção do adenoma paratireoidiano ou a remoção subtotal das glândulas paratireoides hiperplásicas é o método preferível. No período pós-operatório, pode haver hipocalcemia por conta da rápida remineralização dos ossos com privação crônica de cálcio. Recomenda-se uma dieta rica em cálcio e vitamina D imediatamente após a cirurgia, a qual deve ser mantida até que as concentrações séricas de cálcio estejam normais ou estáveis. O tratamento do hiperparatireoidismo secundário por doença renal crônica é direcionado primariamente no controle dos níveis séricos de fósforo com ligadores de fosfato. Doses farmacológicas de calcitriol são usadas para suprimir a secreção de PTH. A terapia a longo prazo da hipercalcemia por neoplasia maligna é o tratamento do distúrbio subjacente.

Evolução e prognóstico

O prognóstico após a ressecção de um adenoma isolado é excelente. O prognóstico após a paratireoidectomia subtotal para a hiperplasia difusa ou a remoção de múltiplos adenomas é geralmente bom e depende da correção do defeito de base. É provável que a NEM esteja presente em pacientes com sítios múltiplos de adenoma ou hiperplasia paratireoidiana, deixando outros membros da família possivelmente em risco. Para a determinação do defeito gênico específico, indica-se aconselhamento genético e análise de DNA.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HIPERCALCEMIA BENIGNA FAMILIAR)

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é caracterizada pela excreção urinária de cálcio baixa a normal como resultado da alta reabsorção renal de cálcio. O PTH está normal ou levemente elevado. Na maioria dos casos, o defeito genético é uma mutação no receptor sensor de cálcio ligado à membrana, expressado nas células paratireoidanas e dos túbulos renais. É herdada como um traço autossômico dominante com alta penetrância. Há uma baixa taxa de novas mutações. A maioria dos pacientes é assintomática, e o tratamento não é necessário. Em lactentes homozigotos para a mutação do receptor, uma forma grave do hiperparatireoidismo neonatal sintomático pode estar presente.

HIPERVITAMINOSE D

A intoxicação com vitamina D é quase sempre o resultado da ingestão de quantidades excessivas de vitamina D. Os sinais, os sintomas e o tratamento da hipercalcemia induzida por vitamina D são os mesmos que os das outras doenças hipercalcêmicas. O tratamento depende do estágio da hipercalcemia. A hipercalcemia grave requer hospitalização e intervenção intensiva. Por conta da reserva de vitamina D no tecido adiposo, podem ser necessários vários meses de dieta pobre em cálcio e vitamina D.

HIPERCALCEMIA IDIOPÁTICA DA INFÂNCIA (SÍNDROME DE WILLIAMS)

A síndrome de Williams é um distúrbio incomum da infância, caracterizado por fácies de duende e hipercalcemia na infância. Outras características consistem em atraso no desenvolvimento, retardo mental e motor, anormalidades cardiovasculares (principalmente estenose aórtica supravalvar), irritabilidade, movimentos despropositados, constipação, hipotonia, poliúria, polidipsia e hipertensão. Em crianças com esta síndrome, é regra a presença de uma personalidade gregária e afetuosa. A hipercalcemia pode aparecer somente vários meses após o nascimento. O tratamento consiste em restrição de cálcio e vitamina D na dieta (fórmula Calcilo) e, em casos graves, doses moderadas de glicocorticoides.

Pressupõe-se que a causa da síndrome de Williams seja um defeito no metabolismo da vitamina D ou na resposta a ela. Deleções da elastina localizadas no cromossomo 7 têm sido identificadas em mais de 90% dos pacientes. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) pode ser a melhor ferramenta inicial no diagnóstico. O risco de hipercalcemia geralmente regride por volta dos 4 anos de idade, e, assim, as restrições na dieta podem ser reduzidas.

HIPERCALCEMIA POR IMOBILIZAÇÃO

A imobilização súbita, particularmente no adolescente com crescimento acelerado, pode causar hipercalcemia e hipercalciúria. As anormalidades geralmente aparecem 1-3 semanas após a imobilização. Intervenções medicamentosas ou na dieta podem ser necessárias em casos graves.

HIPOFOSFATASIA

A hipofosfatasia é um distúrbio autossômico recessivo raro, caracterizado por deficiência da atividade da fosfatase alcalina no soro, nos ossos e nos tecidos. A deficiência enzimática cursa com redução da mineralização esquelética caracterizada por manifestações clínicas e radiográficas semelhantes ao raquitismo. Seis formas clínicas diferentes são identificadas. A forma perinatal é caracterizada por deformidade esquelética grave e morte poucos dias após o nascimento. A forma lactente consiste em retardo do desenvolvimento, hipotonia e craniossinostose. A forma infantil manifesta-se com achados esqueléticos variáveis, redução da

densidade mineral óssea e perda prematura dos dentes decíduos. Os níveis de cálcio sérico podem estar elevados. O diagnóstico de hipofosfatasia é feito com a demonstração do aumento da fosfoetanolamina urinária associado ao baixo nível de fosfatase alcalina sérica. O tratamento é geralmente de suporte. As crianças que sobrevivem ao período neonatal podem apresentar melhora gradual. A calcitonina pode ser útil no tratamento agudo da hipercalcemia.

Diaz R: Calcium disorders in children and adolescents. In Lifshitz F (editor): *Pediatric Endocrinology,* 5th ed. Informa Healthcare, 2007:475.

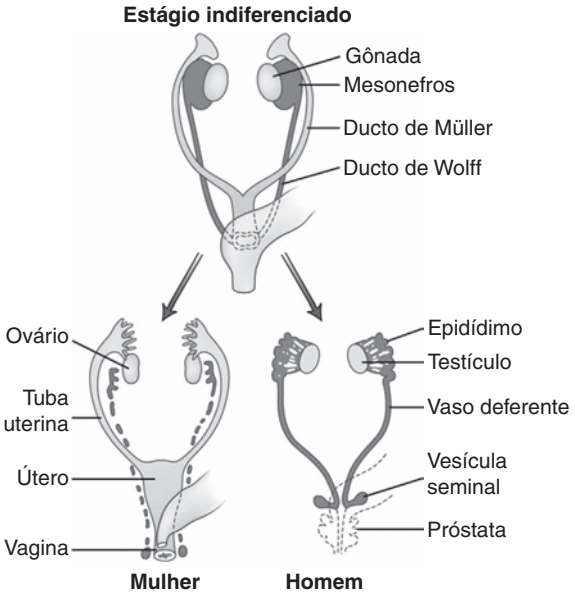
Potts JT Jr: Diseases of the parathyroid glands and other hyperand hypocalcemic disorders. In Lameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology.* McGraw-Hill, 2006:431.

Zajickova K et al.: Identification and functional characterization of a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2616 [PMID: 17473068].

GÔNADAS (OVÁRIOS E TESTÍCULOS)

DESENVOLVIMENTO E FISIOLOGIA

As gônadas fetais desenvolvem-se a partir do primórdio bipotencial na crista genital. Em lactentes com cromossomo Y, o fator de transcrição SRY localizado no braço curto do Y na posição YP11,3 direciona a formação dos testículos a partir das gônadas bipotenciais. Sem a expressão do SRY, os ovários se desenvolvem; contudo, é necessário um complemento 46,XX de cromossomos para que haja desenvolvimento de ovários normais. WT1 e outros fatores de transcrição, como SF1, DAX1, WNT4 e SOX9, também são importantes para a diferenciação gonadal. Dois pares de estruturas reprodutivas internas, os ductos de Müller e de Wolff, desenvolvem-se em ambos os sexos (Figura 32-6). Uma vez determinada a diferenciação testicular, os testículos fetais produzem duas substâncias essenciais para a diferenciação masculina destes ductos. O hormônio antimülleriano (AMH) promove a regressão das estruturas müllerianas, e a alta concentração local de testosterona produzida nas células de Leydig dos testículos estimula o crescimento das estruturas wolffianas. Estas estruturas dão origem ao epidídimo, ao vaso deferente e à vesícula seminal. Na ausência dos testículos, como no feto XX, a falta de produção de AMH permite que as estruturas müllerianas dêem origem às tubas uterinas, ao útero e à porção superior da vagina. As estruturas wolffianas, sem exposição às altas concentrações locais de testosterona, regridem. A genitália externa (Figura 32-7) desenvolve-se a partir de estruturas sexualmente indiferenciadas, denominadas tubérculo genital (precursor do pênis ou clitóris), intumescências labioescrotais (precursores do escroto ou grandes lábios) e pregas uretrais (precursores da uretra peniana ou pequenos lábios). O desenvolvimento normal da genitália externa masculina depende da concentração circulante adequada de testosterona, a qual é convertida em di-hidrotestosterona (DHT) nos tecidos-alvo pela 5α-redutase. A diferenciação sexual da genitália externa está completa por volta da 12ª semana de gestação. A exposição androgênica excessiva do feto do sexo feminino antes da 12ª semana de gestação causa níveis variáveis de masculinização da genitália externa, incluindo fusão labial posterior e formação de uretra peniana. A exposição após a 12ª semana resulta apenas em clitoromegalia.



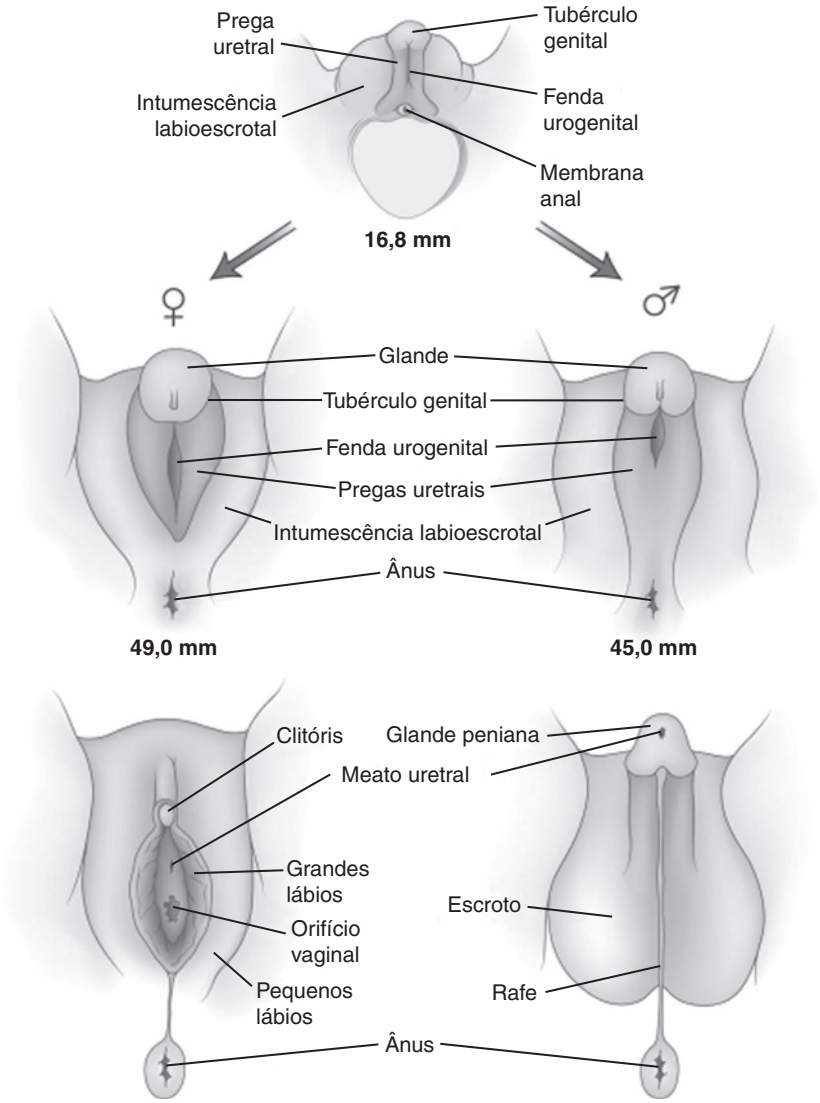
▲ **Figura 32-6** Diferenciação dos ductos reprodutivos internos. (Reimpressa, com permissão, de Kronenberg H [editor]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders Elsevier, 2008.)

GENITÁLIA AMBÍGUA

A genitália ambígua é resultado do desenvolvimento incompleto ou desordenado da genitália ou gônada que causa discordância entre o sexo genético, o sexo gonadal e o sexo fenotípico. Quando um lactente nasce com ambiguidade, é necessária consulta imediata com endocrinologista, urologista e, se possível, psiquiatra pediátricos. Os distúrbios de diferenciação sexual originam-se de alterações em três processos principais: diferenciação gonadal, esteroidogênese ou ação androgênica.

1. Distúrbios da diferenciação gonadal

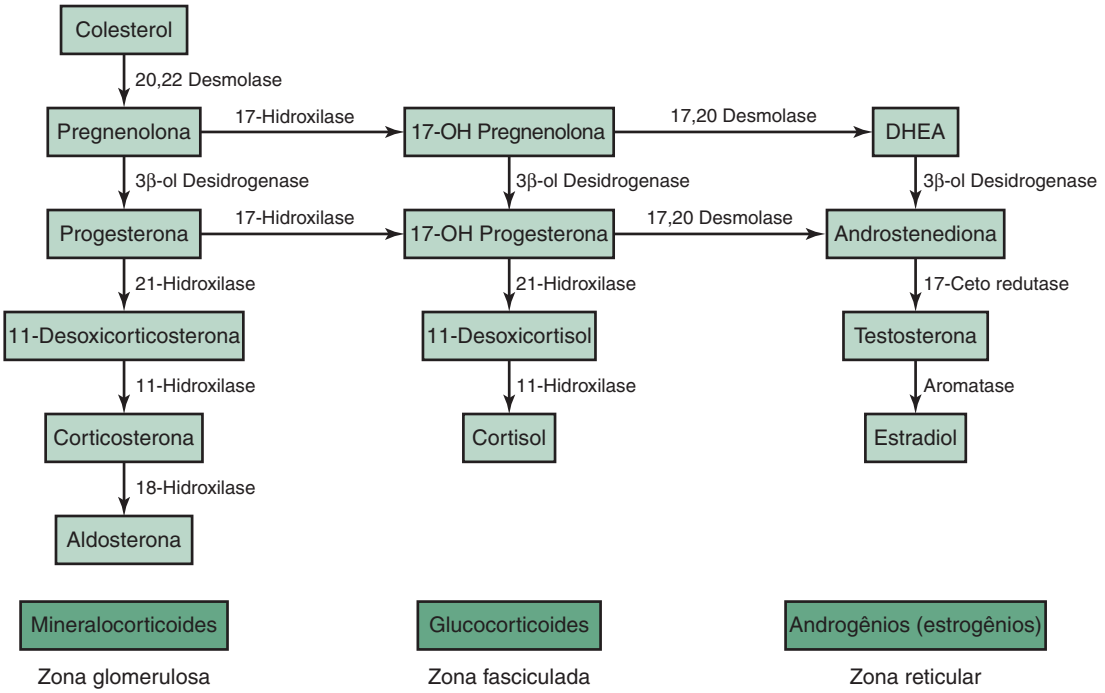
Estas anormalidades incluem disgenesia gonadal XY, mosaicismo acometendo o cromossomo Y, reversão sexual XX e hermafroditismo verdadeiro. Indivíduos com disgenesia gonadal 46,XY possuem genitália externa feminina normal e traços de gônadas. Como não há produção de AMH nem de testosterona, as estruturas reprodutivas internas também são femininas. Indivíduos acometidos se apresentam como meninas com puberdade e amenorreia tardias. A disgenesia gonadal



▲ **Figura 32-7** Diferenciação dos ductos da genitália externa. (Reimpressa, com permissão, de Kronenberg H [editor]: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders Elsevier, 2008.)

XY parcial está relacionada à determinação testicular incompleta, resultando em genitália ambígua com graus variados de virilização.

Todas as mutações nos fatores de transcrição SRY, WT1, SF1 e SOX9 têm implicado a disgenesia gonadal 46,XY. Mutações no WT1 também estão associadas ao aumento no risco de tumor de Wilms e neuropatia. O mosaicismo ocorre quando células com dois ou mais cariótipos estão presentes no mesmo indivíduo. A forma mais comum de mosaicismo é 45,X/46,XY. A maioria destes indivíduos tem genitália externa masculina, mas alguns podem apresentar ambiguidade devido à formação testicular anormal. Estes indivíduos também podem compartilhar algumas características da síndrome de Turner, como baixa estatura. A inversão sexual XX, caracterizada por desenvolvimento genital masculino ou ambíguo em indivíduos XX, pode ser causada por translocação do gene *SRY* para o cromossomo X. O hermafrodita verdadeiro deve ter tanto tecido ovariano quanto testicular e frequentemente possui um cariótipo de 46,XX. As gônadas disgênicas apresentam maior risco de transformação neoplásica. Por isso, caso as gônadas estejam em localização intra-abdominal, recomenda-se gonadectomia.



▲ **Figura 32-8** A via sintética do hormônio corticosteroide. As vias ilustradas estão presentes em diferentes quantidades nos tecidos produtores de esteroides: glândulas suprarrenais, ovários e testículos. Nas glândulas suprarrenais, são produzidos os mineralocorticoides na zona glomerulosa, os glicocorticoides na zona fasciculada e os androgênios (e estrogênios) na zona reticular. O principal androgênio suprarrenal é a androstenediona, porque a atividade da 17-ceto redutase é relativamente baixa. No entanto, a glândula suprarrenal também secreta certa quantidade de testosterona e estrogênio. As vias que levam à síntese de mineralocorticoides e glicocorticoides não estão presentes de forma significativa nas gônadas; contudo, os testículos e os ovários produzem tanto androgênios quanto estrogênios. O metabolismo subsequente da testosterona em di-hidrotestosterona ocorre nos tecidos-alvo com a ação da enzima 5α-redutase. DHEA, de-hidroepiandrosterona.

2. Distúrbios de esteroidogênese

No indivíduo XY, os distúrbios de esteroidogênese (Figura 32-8) geralmente se apresentam com genitália externa subvirilizada ou feminina. O tecido testicular está presente e produz AMH; assim, as estruturas internas são masculinas e normais. Os distúrbios nesta categoria consistem em defeitos enzimáticos na síntese de testosterona (deficiência de StAR, deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase e deficiência de P-450 C17 hidroxilase) e defeitos na conversão da testosterona à DHT (deficiência da 5α-redutase). Caso o defeito enzimático seja incompleto, a genitália externa pode masculinizar na puberdade, quando a produção de testosterona aumenta. Considerando que as gônadas e a glândula suprarrenal compartilham enzimas comuns de produção de hormônios esteroides, alguns dos defeitos enzimáticos com ambiguidade genital masculina também podem afetar a produção de cortisol e aldosterona, causando deficiência de cortisol e perda de sal (ver seção sobre Córtex Suprarrenal a seguir). No indivíduo XX, o distúrbio mais comum nesta categoria é a hiperplasia suprarrenal congênita (HAC) secundária à deficiência de 21-hidroxilase. Na forma clássica deste distúrbio caracterizada por perda de sal, as meninas apresentam ambiguidade genital, mas possuem útero e ovários normais.

3. Distúrbios da ação androgênica

A SIA — síndrome de insensibilidade aos androgênios — é causada por uma mutação no gene do receptor de androgênios localizado no braço proximal longo do cromossomo X em Xq11-12. Na síndrome de insensibilidade aos androgênios completa (SIAC), não há ação androgênica; dessa forma, os indivíduos 46,XY afetados possuem genitália externa feminina com vagina curta e em fundo cego. A produção de AMH nestes indivíduos causa regressão mülleriana, e a ausência de ação da testosterona ocasiona estruturas ausentes ou rudimentares. As gônadas estão localizadas no abdome ou no canal inguinal. Alguns destes casos são descobertos quando cirurgias de hérnia inguinal revelam o testículo no saco herniário. Na síndrome de insensibilidade aos androgênios parcial (SIAP), o grau de virilização ou ambiguidade depende do grau de anormalidade na ligação androgênica.

4. Outras síndromes

Síndromes como VATER (defeitos vertebrais, atresia anal, fístula traqueoesofágica com atresia esofágica e anomalias radiais e renais), WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformações geniturinárias e retardo mental) e Smith-Lemli-Opitz produzem uma ampla variedade de anomalias congênitas, incluindo ambiguidade genital. A exposição materna a androgênios ou antagonistas androgênicos é uma causa rara de ambiguidade genital em recém-nascidos.

5. Avaliação

Deve-se colher a história familiar e materna detalhadamente, dando ênfase na presença de prole anterior afetada, morte neonatal, história de consanguinidade e exposição materna a fármacos ou hormônios. No exame físico geral dos lactentes, deve-se observar características dismórficas, outras anomalias do congênitas e hiperpigmentação da papila mamária e dos lábios/escroto. O exame genital deve incluir a mensuração da largura e do comprimento do falo esticado e a observação da posição do meato uretral. O comprimento do pênis flácido esticado (SPL) é maior que 2,5 cm (e o diâmetro maior que 0,9 cm) em lactentes a termo, maior que 2 cm em lactentes de 34 semanas, maior que 1,5 cm em lactentes de 30 semanas e maior que 0,8 cm em lactentes de 25 semanas. As regiões labioescrotal e inguinal devem ser palpadas para determinar a presença de gônadas. A área labioescrotal também deve ser avaliada para determinar o grau de fusão e enrugamento.

Em todos os lactentes, estudos de cariótipos e FISH para a triagem de SRY devem ser realizados inicialmente. A avaliação laboratorial adicional geralmente se baseia nestes resultados. A ultrassonografia pélvica também deve ser realizada para avaliar a presença de útero e gônadas. Na suspeita de fêmea virilizada, devem ser realizados estudos para determinação de deficiência da 21-hidroxilase, a forma mais comum de hiperplasia suprarrenal congênita.

Houk CP, Lee PA: Intersexed states: Diagnosis and management. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 791[PMID: 16085171].

MacGillivray MH, Mazur T: Intersex. Adv Pediatr 2005;52:295 [PMID: 16124345].

Szarras-Czapnik M, Lew-Starowicz Z, Zucker KJ: A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. J Pediatr Adolesc Gynecol 2007;20:333 [PMID: 18082854].

ANORMALIDADES DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL FEMININO E DA FUNÇÃO OVARIANA

1. Puberdade precoce em meninas

A puberdade precoce é definida como o desenvolvimento puberal que ocorre antes do limite de idade estabelecido como início normal de puberdade. A puberdade é considerada precoce em meninas se o aparecimento das características sexuais secundárias ocorre antes dos 8 anos (7 anos para meninas afro-americanas e hispânicas). A puberdade precoce é mais comum em meninos do que em meninas. Esta disparidade é explicada pelo grande número de meninas com precocidade central idiopática, uma condição rara em meninos. Meninas entre 6 e 8 anos de idade também podem apresentar sinais de puberdade, mas pode ser uma forma benigna de progressão lenta que não requer intervenção. A idade do início da puberdade pode ser antecipada pela obesidade.

A puberdade precoce central (hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH]-dependente) envolve a ativação do gerador hipotalâmico de pulso de GnRH, o aumento da secreção de gonadotrofina e o resultante aumento na produção de esteroides sexuais (Quadro 32-8). A sequência dos eventos hormonais e físicos na puberdade precoce central é idêntica à sequência da puberdade normal. A puberdade precoce central em meninas é geralmente idiopática, mas pode ser secundária a anormalidades do SNC que interrompem a restrição pré-puberal sobre o gerador de pulso de GnRH. Estas anormalidades do SNC incluem, mas não estão limitadas a, hamartomas hipotalâmicos, tumores do SNC, irradiação craniana, hidrocefalia e trauma. A puberdade precoce periférica (GnRH-indepedente) ocorre independentemente da secreção. Em meninas, a puberdade precoce periférica é causada por tumores ovarianos ou das suprarrenais, cistos ovarianos, hiperplasia suprarrenal congênita, síndrome de McCune-Albright ou estrogênio exógeno. Tumores ovarianos ou das suprarrenais secretores de estrogênios apresentam níveis acentuados de estrogênios e alterações puberais rapidamente progressivas. A síndrome de McCune-Albright é uma tríade caracterizada por lesões café com leite, displasia fibrosa poliostótica e puberdade precoce GnRH-independente. É causada por uma mutação ativadora no gene que codifica a subunidade α de G_s, a proteína G que estimula a adenilciclase. As células endócrinas com esta mutação

Quadro 32-8 Causas de desenvolvimento puberal precoce

A. Puberdade precoce central (GnRH-dependente)
1. Idiopática
2. Anormalidades do sistema nervoso central
   a. Adquiridas — abscesso, quimioterapia, radioterapia, trauma cirúrgico
   b. Congênitos — cisto aracnoide, hidrocefalia, hamartoma hipotalâmico, displasia septo-óptica, cisto suprasselar
   c. Tumores — astrocitoma, craniofaringioma, glioma

B. Puberdade precoce periférica (GnRH-independente)
1. Hiperplasia suprarrenal congênita
2. Tumores das suprarrenais
3. Síndrome de McCune-Albright
4. Puberdade precoce familiar independente da gonadotrofina, limitada ao sexo masculino
5. Tumores gonadais
6. Estrogênio exógeno — oral (pílulas anticoncepcionais) ou tópico
7. Cistos ovarianos (sexo feminino)
8. Tumores secretores de hCG (p. ex., hepatoblastomas, coriocarcinomas) (sexo masculino)

GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; hCG, gonadotrofina coriônica humana.

possuem hiperfuncionamento autônomo e secretam seus respectivos hormônios em quantidades excessivas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A puberdade precoce central feminina geralmente começa com o desenvolvimento das mamas, seguido de crescimento dos pelos pubianos e menarca. A ordem pode variar. As meninas com cistos ou tumores ovarianos geralmente apresentam sinais de hiperestrogenismo, como desenvolvimento das mamas e possivelmente sangramento vaginal. Os tumores das suprarrenais e a HSC produzem sinais de adrenarca (i.e., pelos pubianos, pelos axilares, acne e, às vezes, aumento do odor corporal). As crianças com puberdade precoce em geral cursam com crescimento acelerado e podem estar temporariamente altas para a idade. Contudo, considerando que a maturação esquelética avança mais rápido do que o crescimento linear, a estatura adulta final pode ser comprometida.

B. Achados laboratoriais

Um dos primeiros passos na avaliação de uma criança com desenvolvimento puberal precoce é a realização de uma radiografia da mão e do punho esquerdos para determinar a maturidade esquelética (idade óssea). Pode-se também avaliar o nível de estradiol para a exclusão de tumor ou cisto ovariano. Caso a idade óssea esteja avançada, avaliação adicional é necessária. Na puberdade precoce central, as concentrações séricas basais de FSH e LH podem ainda estar em níveis pré-puberais. Assim, a determinação da maturidade do eixo hipotálamo-hipófise depende da demonstração de resposta puberal do LH após estimulação com agonistas de GnRH. Na puberdade precoce periférica, os níveis séricos basais de FSH e LH estão baixos, e a resposta do LH à estimulação do GnRH é suprimida pela inibição por retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise pelos esteroides gonadais secretados de forma autônoma (ver Figura 32-1). Em meninas com cisto ou tumor ovariano, os níveis de estradiol estão marcadamente elevados. Em meninas com sinais de adrenarca e idade óssea avançada, deve-se avaliar os níveis de androgênios (testosterona, androstenediona, de-hidroepiandrosterona) e de possíveis metabólicos suprarrenais intermediários (como a 17-hidroxiprogesterona).

C. Exames de imagem

Quando o diagnóstico de puberdade precoce central é feito, deve-se realizar RNM cerebral para avaliação de lesões do SNC. É improvável que anormalidades sejam encontradas em meninas com 6-8 anos de idade; por isso, a necessidade de RNM nesta faixa etária deve ser avaliada individualmente. Em meninas cujos exames laboratoriais sugerem puberdade precoce, recomenda-se a realização de ultrassonografia dos ovários e da glândula suprarrenal.

Tratamento

Meninas com puberdade precoce central podem ser tratadas com análogos de GnRH que dessensibilizam os receptores de GnRH na hipófise, reduzindo, assim, a secreção de gonadotrofinas. Atualmente, os dois análogos de GnRH mais usados são (1) leuprolida, que é administrado na forma de injeção intramuscular mensalmente, ou (2) implante subdérmico de histrelina, que é reposto anualmente. Com o tratamento, as alterações físicas da puberdade regridem ou param de progredir, e a velocidade do crescimento linear é reduzida a taxas pré-puberais. A altura final projetada em geral aumenta em consequência da redução da velocidade de maturação esquelética. Após a interrupção da terapia, a progressão puberal é retomada, e há relatos de ovulação e gravidez. O tratamento é instituído tanto por questões psicossociais quanto pela altura final.

O tratamento da puberdade precoce periférica depende da causa subjacente. Em meninas com cisto ovariano, a intervenção em geral não é necessária, uma vez que os cistos tendem a regredir espontaneamente. O tratamento com glicocorticoides está indicado para casos de HSC. A ressecção cirúrgica é indicada para os tumores suprarrenais e ovarianos raros.

Na síndrome de McCune-Albright, o tratamento com fármacos antiestrogênicos (p. ex., tamoxifeno), agentes que bloqueiam a síntese de estrogênios (cetoconazol) ou inibidores da aromatase (p. ex., latrozol) podem ser eficazes. Independentemente da causa de puberdade precoce ou do tratamento clínico estabelecido, atenção às necessidades psicológicas da paciente e da família é essencial.

2. Variantes benignas da puberdade precoce

A telarca prematura benigna (desenvolvimento precoce benigno das mamas) ocorre mais comumente em meninas com menos de 2 anos de idade. Elas apresentam desenvolvimento mamário isolado sem outros sinais de puberdade, como aceleração do crescimento linear ou desenvolvimento de pelos pubianos. O desenvolvimento das mamas normalmente está presente desde o nascimento e em geral varia de tamanho. Pode ser uni ou bilateral. Acredita-se que a telarca benigna seja causada pela maior produção de hormônios ovarianos durante a infância. O tratamento consiste na orientação dos pais acerca da natureza autolimitada da condição. Recomenda-se também observação da criança por alguns meses. A telarca com início antes dos 36 meses de vida ou em associação a outros sinais de puberdade requer avaliação.

A adrenarca prematura benigna (maturação suprarrenal precoce benigna) manifesta-se com o desenvolvimento precoce dos pelos pubianos e axilares, acne e/ou odor corporal. A adrenarca prematura benigna é caracterizada por crescimento linear normal e nenhum, ou mínimo, avanço da idade óssea. O ritmo da puberdade real não é afetado, e não há necessidade de tratamento. Aproximadamente 15% das meninas com adrenarca prematura estão em risco para desenvolver síndrome dos ovários policísticos durante a puberdade.

Eugster EA et al.: Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: A multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1697 [PMID: 17327379].

Nathan BM, Palmert MR: Regulation and disorders of pubertal timing. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:617 [PMID: 16085163].

Pasquino AM et al.: Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropinreleasing hormone analogs: Impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:190 [PMID: 7940112].

3. Puberdade tardia

A puberdade tardia em meninas deve ser avaliada quando não há sinais puberais até os 13 anos de idade ou menarca até os 16 anos. A deficiência em completar o desenvolvimento puberal até o estágio V de Tanner após quatro anos do início é considerada puberdade tardia. A amenorreia primária refere-se à ausência de menarca, e a amenorreia secundária refere-se à interrupção do ciclo menstrual já estabelecido por pelo menos seis meses.

A causa mais comum de puberdade tardia é o atraso constitucional do crescimento (Quadro 32-9). Este padrão de crescimento, caracterizado por baixa estatura, velocidade de crescimento normal e atraso na maturação óssea, já foi descrito em detalhes neste capítulo. O início da puberdade está relacionado à idade óssea, e não à idade cronológica. As meninas também podem apresentar puberdade tardia em qualquer condição que atrase o crescimento e a maturação óssea, como o hipotireoidismo e a GHD.

O hipogonadismo primário em meninas trata-se de uma anormalidade primária dos ovários. O diagnóstico mais comum nesta categoria é a síndrome de Turner, em que a ausência do segundo cromossomo X ou a presença de um cromossomo X anormal ocasiona perda precoce de oócitos e fibrose acelerada do estroma. Outros tipos de insuficiência ovariana primária são menos comuns, incluindo disgenesia gonadal 46,XY, disgenesia gonadal 46,XX, galactosemia e insuficiência ovariana autoimune. Radiação e quimioterapia também podem causar insuficiência ovariana primária. Meninas portadoras de pré-mutação para a síndrome do X frágil também estão em maior risco para insuficiência ovariana prematura.

O hipogonadismo central refere-se à deficiência hipotalâmica ou hipofisária de GnRH ou FSH/LH, respectivamente. Pode ser funcional (reversível), causado por estresse, subnutrição, prolactinemia, excesso de exercício ou doença crônica. O hipogonadismo central permanente está em geral associado a condições que causam múltiplas deficiências hormonais hipofisárias, como hipopituitarismo congênito, tumores do SNC ou radiação craniana. A deficiência de gonadotrofina isolada é rara, mas pode ocorrer na síndrome de Kallmann, que também é caracterizada por hiposmia ou anosmia. No hipogonadismo primário e central, os sinais de adrenarca estão geralmente presentes.

A menarca tardia e a amenorreia secundária podem resultar da insuficiência ovariana primária ou do hipogonadismo central, como também podem ser consequência do hiperandrogenismo, obstrução anatômica impedindo o fluxo menstrual ou agenesia mülleriana. Esta última é chamada de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser e é caracterizada por vagina ausente e várias anormalidades uterinas, com ou sem anomalias renais e esqueléticas.

As meninas com SIA completa (defeito do receptor androgênico) normalmente apresentam amenorreia primária, desenvolvimento das mamas e ausência de pilificação sexual. O indivíduo afetado (46,XY) possui testículos funcionantes que produzem hormônio inibidor mülleriano durante a vida fetal. Assim, não há desenvolvimento dos ductos de Müller (oviducto ou útero). A genitália externa é feminina devido à ausência de ação androgênica. Na puberdade, a testosterona produzida nos testículos é aromatizada em estrogênio, resultando no desenvolvimento das mamas.

Quadro 32-9 Causas da puberdade tardia ou amenorreia

A. Atraso constitucional do crescimento
B. Hipogonadismo
1. Insuficiência ovariana primária
   a. Disgenesia gonadal (síndrome de Turner, disgenesia gonadal verdadeira)
   b. Insuficiência ovariana prematura
      (1) Doenças autoimunes
      (2) Cirurgia, radiação, quimioterapia
   c. Galactosemia
2. Hipogonadismo central
   a. Tumor hipotalâmico ou hipofisário, infecção, irradiação
   b. Hipopituitarismo congênito
   c. Síndrome de Kallmann
   d. Funcional (doença crônica, desnutrição, exercício, hiperprolactinemia)

C. Anatômicas
1. Agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)
2. Resistência androgênica completa

Avaliação clínica

A história deve determinar se e quando a puberdade iniciou, o nível de exercício, a ingestão nutricional, os estressores, a sensibilidade olfatória, os sintomas de doença crônica e a história familiar de puberdade tardia. Os registros anteriores de crescimento devem ser avaliados para determinar se a velocidade de altura e peso está adequada. O exame físico deve incluir análise das proporções corporais, desenvolvimento mamário e genital e estigmas da síndrome de Turner. O exame ou a ultrassonografia pélvica devem ser considerados, especialmente em meninas com amenorreia primária.

Deve-se obter inicialmente uma radiografia para avaliação da idade óssea. Caso seja menor do que a esperada no início da puberdade (< 12 anos em meninas), a avaliação deve ser concentrada na busca da causa do atraso da idade óssea. Na presença de baixa estatura e velocidade normal de crescimento, é provável que seja atraso constitucional do crescimento. Se a velocidade de crescimento for anormal, os exames laboratoriais deverão incluir hemograma, velocidade de hemossedimentação, bioquímica e testes de função renal e hepática para a investigação de doença crônica não suspeitada. A avaliação para hipotireoidismo e GHD também está indicada. A medida de FSH e LH pode não ser útil no caso de atraso da idade óssea, visto que os níveis pré-puberais

normalmente estão baixos. A determinação do cariótipo deve ser considerada quando há baixa estatura, ou qualquer sinal de síndrome de Turner.

Se a paciente tiver alcançado uma idade óssea maior que 12 anos e houver pouco ou nenhum sinal de puberdade no exame físico, os níveis de FSH e LH podem diferenciar a insuficiência ovariana primária do hipogonadismo central. A insuficiência ovariana primária é também conhecida como hipogonadismo hipergonadotrófico, pois não há retroalimentação de estrogênio ao cérebro, e os hormônios FSH e LH estão elevados. Caso as gonadotrofinas estejam elevadas, o próximo passo é a determinação do cariótipo, sabendo-se que a síndrome de Turner é a causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrófico feminino. O hipogonadismo central é caracterizado por baixos níveis de gonadotrofinas, e a investigação objetiva determinar se o hipogonadismo é funcional ou permanente. Os exames laboratoriais devem ser realizados para a identificação de uma possível doença crônica ou de hiperprolactinemia. A RM cerebral pode ser útil.

Em meninas com desenvolvimento mamário adequado e amenorreia, o teste da progesterona pode ser útil para determinar se uma quantidade de estrogênios suficiente está sendo produzida. Meninas que estão produzindo estrogênios apresentam sangramento de escape após 5-10 dias de progesterona oral, ao passo que aquelas que têm deficiência de estrogênios apresentam pouco ou nenhum sangramento. A exceção é o caso de meninas sem útero (insensibilidade a androgênios ou síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser). Elas possuem estrogênio suficiente, mas não podem cursar com sangramento de escape. A causa mais comum de amenorreia em meninas com estrogênio suficiente é a síndrome dos ovários policísticos. Meninas com deficiência de estrogênios devem ser avaliadas de forma semelhante àquelas que têm puberdade tardia.

Tratamento

A terapia de reposição em meninas hipogonadais começa com estrogênio isolado na dosagem mais baixa disponível. Preparações orais, como de estradiol, ou adesivos tópicos são usados. A terapia cíclica estrogênio-progesterona é iniciada após 12-18 meses, e posteriormente a paciente passa a usar pílula anticoncepcional por comodidade. A terapia com progesterona é necessária para contrabalançar os efeitos do estrogênio no útero, visto que este, sem oposição, promove hiperplasia endometrial. O estrogênio também é necessário para promover mineralização óssea e prevenir osteoporose.

Bondy CA: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007 92:10 [PMID: 17047017].

Nelson LM: Clinical practice: Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009;360:606 [PMID: 19196677].

4. Amenorreia secundária

Ver discussão sobre amenorreia no Capítulo 3.

ANORMALIDADES DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL MASCULINO E DA FUNÇÃO TESTICULAR

1. Puberdade precoce em meninos

A puberdade é considerada precoce em meninos quando as características sexuais secundárias aparecem antes dos 9 anos de idade. Enquanto a frequência de puberdade precoce central é muito menor em meninos do que em meninas, os meninos têm maior probabilidade de apresentarem anormalidades associadas do SNC (ver Quadro 32-8).

Vários tipos de puberdade precoce gonadotrofina-independente (periférica) ocorrem em meninos (ver Quadro 32-8). O aumento na produção androgênica suprarrenal a partir de tumores das suprarrenais ou formas virilizantes de HSC causa alterações puberais nos meninos. A puberdade precoce familiar independente da gonadotrofina, limitada ao sexo masculino (testotoxicose), é uma condição em que o receptor mutante de LH nas células de Leydig é ativado de forma autônoma, resultando em produção testicular de testosterona mesmo com os níveis pré-puberais de LH. A síndrome de McCune-Albright também pode ocorrer em meninos. Os tumores testiculares de células de Leydig causam rápido início de aumento testicular unilateral e sinais físicos de excesso de testosterona. Os tumores secretores de gonadotrofina coriônica humana (hCG), como teratomas, germinomas do SNC e hepatoblastomas, também causam puberdade precoce em meninos, visto que a hCG pode estimular as células de Leydig a produzir testosterona.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

No desenvolvimento precoce, o aumento na velocidade de crescimento e o crescimento de pelos pubianos são os sinais de apresentação mais comuns. O tamanho testicular pode diferenciar a precocidade central, na qual os testículos aumentam de tamanho, de causas gonadotrofina-independentes, nas quais os testículos geralmente permanecem pequenos (< 2 cm no eixo longitudinal). Tumores do testículo estão associados ao aumento testicular assimétrico ou unilateral.

B. Achados laboratoriais

Níveis elevados de testosterona comprovam estado puberal precoce, mas não determinam a fonte. Assim como nas meninas, as concentrações séricas basais de LH e FSH podem não estar nos níveis puberais nos meninos com puberdade precoce central, mas a resposta do LH ao teste de estimulação com GnRH é puberal. A precocidade sexual causada pela HAC está geralmente associada à alteração do nível plasmático de de-hidroepiandrosterona, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona (na HSC devido à deficiência de 21-hidroxilase), 11-desoxicortisol (na HSC devido à deficiência de 11-hidroxilase), ou combinação destes esteroides (ver a seguir seção sobre o Córtex Suprarrenal). As concentrações de β-hCG sérica podem indicar a presença de tumor produtor de hCG (p. ex., disgerminoma do SNC ou hepatoma) em meninos que apresentam evidente precocidade

isossexual verdadeira (i.e., acompanhada de aumento testicular), mas com gonadotrofinas suprimidas após testes com GnRH.

C. Exames de imagem

Em todos os meninos com puberdade precoce central, deve-se obter RM craniana para investigação de anormalidade do SNC. A ultrassonografia pode ser útil na detecção de tumores hepáticos, das suprarrenais e testiculares.

Tratamento

O tratamento da puberdade precoce central em meninos é semelhante ao das meninas. O tratamento da síndrome de McCune-Albright e da hiperplasia familiar das células de Leydig com agentes que bloqueiam a síntese de esteroides (cetoconazol), antiandrogênicos (espironolactona) ou a combinação dos dois tem sido bem-sucedido. Os bloqueadores dos receptores de estrogênio (tamoxifeno) ou os inibidores da aromatasa (anastrazol ou letrozol) têm sido usados nos casos de retardo da maturação esquelética e fechamento epifisário precoce.

2. Puberdade tardia

Deve-se investigar puberdade tardia em meninos que não apresentam características sexuais secundárias até os 14 anos de idade, ou se mais de cinco anos se passaram desde o aparecimento dos primeiros sinais de puberdade sem conclusão do crescimento genital.

A causa mais comum de puberdade precoce em meninos, assim como em meninas, é o atraso constitucional do crescimento, uma variante normal do crescimento que foi descrita em detalhes anteriormente. A falência ou insuficiência testicular pode ser primária, devido à ausência, ao mau funcionamento ou à destruição do tecido testicular; ou central, devido à insuficiência hipofisária ou hipotalâmica. A insuficiência testicular primária poder ser devido a anorquia, síndrome de Klinefelter (47,XXY) ou outras anormalidades cromossômicas sexuais, defeitos enzimáticos na síntese de testosterona e inflamação ou a destruição dos testículos após infecção (caxumba), distúrbios autoimunes, radiação, trauma ou tumor.

O hipogonadismo central pode acompanhar pan-hipopituitarismo, síndrome de Kallman (deficiência de GnRH com anosmia) ou deficiências isoladas de LH ou FSH. Lesões destrutivas no interior ou próximo à hipófise anterior (especialmente craniofaringomas e gliomas) ou infecções também podem resultar em disfunção hipotalâmica ou hipofisária. A síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Laurence-Moon (síndrome de Bardet-Biedl) estão frequentemente associadas à deficiência de LH e FSH secundária à deficiência de GnRH. Deficiências de gonadotrofinas podem ser parciais ou totais; a deficiência funcional ou reversível pode ocorrer com doenças crônicas, desnutrição, hiperprolactinemia, hipotireoidismo e excesso de exercício.

Avaliação clínica

A história deve investigar principalmente o início da (e se houver) puberdade, descida testicular, sintomas de doença crônica, ingestão nutricional, sensibilidade olfatória e história familiar de puberdade tardia. O exame físico deve incluir proporções corporais, altura e peso, fase puberal e localização, tamanho e consistência testicular. Testículos menores que 2 cm em comprimento são pré-puberais; testículos maiores que 2,5 cm em comprimento sugerem crescimento puberal precoce.

A radiografia da mão e do punho esquerdos para avaliar a idade óssea deve ser o primeiro passo na avaliação de meninos com puberdade tardia. Caso a idade óssea esteja atrasada (< 11-12 anos) e a velocidade de crescimento esteja normal, o atraso constitucional do crescimento é o diagnóstico mais provável.

A avaliação laboratorial inclui os níveis de LH e FSH (especialmente se a idade óssea for > 12 anos). Níveis elevados das gonadotrofinas indicam hipogonadismo primário ou insuficiência testicular. A causa mais comum de hipogonadismo primário em meninos é a síndrome de Klinefelter; contudo, a apresentação usual desta doença não é a puberdade tardia, mas a deficiência em concluir a puberdade, com discrepância observada entre o tamanho testicular (pequeno) e o grau de virilização. No caso de níveis baixos de gonadotrofina, o provável diagnóstico é o hipogonadismo central, e a avaliação adicional deve focar a procura de deficiências hormonais hipofisárias, doença crônica ou subnutrição (ou ambos), hiperprolactinemia e anormalidades do SNC.

Tratamento

Para meninos com atraso constitucional do crescimento simples, pode-se oferecer esquemas curtos (4-6 meses) de cipionato de testosterona em baixa dose (50-75 mg/mês) para estimular a aparência puberal e "intensificar" o desenvolvimento endógeno. Em adolescentes com hipogonadismo permanente, o tratamento com cipionato de testosterona, iniciando com 50-75 mg via intramuscular por mês, pode ser usado até que o crescimento se complete. Posteriormente, a dosagem adulta (150-200 mg a cada 2-3 semanas) pode ser usada. Uma alternativa para a injeção intramuscular é o gel de testosterona, apresentado em pacotes de dose única ou em bombas para administração de doses pré-estabelecidas. O gel é aplicado diariamente após o banho. A terapia específica para a deficiência de GnRH com GnRH pulsátil via subcutânea pode promover fertilidade em pacientes com insuficiência hipotálamo-hipofisária. Entretanto, os inconvenientes do tratamento e a necessidade de doses repetidas por longos períodos têm limitado seu emprego na pediatria.

3. Criptorquidismo

O criptorquidismo (não descida dos testículos) é comum. É mais comum ser unilateral e do lado direito. Ao nascimento, aproximadamente 4% dos recém-nascidos a termo do sexo masculino apresentam criptorquidismo, sendo a maior proporção entre lactentes prematuros (9-30%). Em mais de 50% destes pacientes, o testículo criptorquídico desce até o terceiro mês de vida. Até a idade de 1 ano, a prevalência de criptorquidismo é de aproximadamente 1%. A descida adicional pode ocorrer na puberdade, talvez estimulada pelas gonadotrofinas endógenas.

Infertilidade e neoplasia maligna testicular são os maiores riscos do criptorquidismo. A incidência exata do deficit de

fertilidade é desconhecida, e os dados da incidência são variáveis. No entanto, as alterações histológicas claramente ocorrem logo aos 6 meses de idade em crianças com criptorquidismo. A taxa de malignidade relatada em homens com testículo criptorquídeo é de 48,9 em 100.000, 22 vezes a taxa da população geral. Além disso, os tumores podem desenvolver-se no testículo contralateral, indicando que o desenvolvimento testicular anormal (disgenesia) pode ser bilateral no criptorquidismo unilateral. Na maioria dos casos, acredita-se que o criptorquidismo verdadeiro seja o resultado da disgenesia testicular. Os testículos criptorquídeos frequentemente apresentam uma artéria espermática pequena e/ou suprimento sanguíneo deficiente. Embora o posicionamento escrotal precoce do testículo não descido (orquidopexia) previna danos adicionais associados à localização intra-abdominal, os testículos geralmente permanecem anormais, a espermatogênese é rara e o risco de neoplasia maligna é maior.

O criptorquidismo pode ocorrer de forma isolada ou associado a outros achados. Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal predispõe o criptorquidismo. Defeitos na biossíntese ou no receptor dos androgênios também predispõem criptorquidismo e subvirilização.

O diagnóstico de criptorquidismo bilateral em recém-nascidos do sexo masculino aparentemente normais nunca deve ser feito até que a possibilidade de a criança ser, na verdade, uma menina completamente virilizada com HSC perdedora de sal potencialmente fatal tenha sido considerada.

Achados clínicos

Em lactentes entre 2 e 6 meses de vida, os níveis de LH, FSH e testosterona ajudam a determinar se os testículos estão presentes. Após esse período, o teste de estimulação com hCG é realizado para confirmar a presença ou ausência de testículos anormais. Ultrassonografia, tomografia computadorizada e RNM podem detectar os testículos na região inguinal, mas não são estudos completamente confiáveis para localizar testículos anormais.

Diagnóstico diferencial

Na palpação testicular, o reflexo cremastérico que faz o testículo retrair em direção ao canal inguinal ou abdome (pseudocriptorquidismo) pode ser induzido. Para prevenir retração durante o exame, os dedos devem ser primeiro posicionados obliquamente no anel abdominal e na porção superior do canal inguinal para obstruir a ascensão testicular. A realização do exame enquanto a criança está agachada ou em banheira morna facilita a observação. Não há necessidade de tratamento para testículos retráteis, e o prognóstico quanto a descida e função testiculares é excelente.

Tratamento

A. Tratamento cirúrgico

A recomendação atual para o tratamento de criptorquidismo é que a orquidopexia cirúrgica seja realizada por cirurgiões experientes se a descida não ocorrer até 1 ano de idade.

B. Tratamento hormonal

O hCG em doses entre 250 e 1.000 unidades internacionais semanalmente por 5 semanas tem sido usado para o tratamento. Esta terapia em geral causa descida de testículos retráteis, mas raramente tem êxito no tratamento de criptorquidismo. O tratamento androgênico (cipionato de testosterona) é indicado como terapia de reposição em crianças do sexo masculino que não têm testículos funcionais após a idade normal da puberdade.

4. Ginecomastia

A ginecomastia é uma condição comum e autolimitada que pode ocorrer em até 75% dos meninos saudáveis na puberdade. A ginecomastia adolescente normalmente regride dentro de 2 anos, mas pode não diminuir se o grau de ginecomastia for extremo (> 2 cm de tecido). A ginecomastia pode eventualmente ocorrer como parte da síndrome de Klinefelter, ou em meninos que estão usando drogas, como antidepressivos ou maconha. O tratamento clínico com o uso de antiestrogênicos e inibidores da aromatase pode ser útil, mas não há estudos extensos sobre eles. A intervenção cirúrgica é uma opção racional para casos prolongados e/ou graves (ver Capítulo 3).

TUMORES TESTICULARES

Os tumores malignos do testículo são, na maioria, inseminomas e teratomas. Inseminomas são raros na infância e podem ser produtores de hormônios. O principal tumor produtor de hormônio do testículo é o tumor das células de Leydig, que está frequentemente associado à precocidade sexual. Outros tumores testiculares (coriocarcinomas e disgerminomas) têm sido relatados em associação à precocidade sexual. O tratamento de tumores testiculares é a remoção cirúrgica; a quimioterapia e a radioterapia não são usadas em crianças, a não ser nos casos de malignidade de alto grau ou metástases. O prognóstico de pacientes com tumores das células de Leydig é geralmente bom.

Husmann DA: Testicular descent: A hypothesis and review of current controversies. Pediatr Endocrinol Rev 2009;6:491 [PMID: 19550384].

Layman LC:Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:283 [PMID: 17543719].

CÓRTEX SUPRARRENAL

O córtex suprarrenal adulto apresenta uma distribuição regional de produção terminal de esteroides. A zona glomerulosa — camada mais externa — é a principal fonte de aldosterona. A zona fasciculada — camada média — produz cortisol e pequenas quantidades de mineralocorticoides. A zona reticular — camada mais interna — produz principalmente androgênios e estrogênios. Uma zona fetal, ou córtex provisório, que predomina durante o desenvolvimento fetal produz glicocorticoides, mineralocorticoides, androgênios e estrogênios. A zona fetal é relativamente deficiente em 3β-ol desidrogenase (ver Figura 32-8). Assim a

progesterona produzida na placenta é o principal precursor usado na produção suprarrenal fetal de cortisol e aldosterona.

A produção cortical suprarrenal de cortisol é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH; ver Figura 32-1 e Quadro 32-1), que, por sua vez, é regulado pelo peptídeo hipotalâmico, hormônio liberador de corticotrofina (CRH). A complexa interação das influências do SNC sobre a secreção de CRH, juntamente com a retroalimentação negativa do cortisol sérico, leva ao padrão diurno de liberação do ACTH e do cortisol. A concentração de ACTH é máxima durante as primeiras horas da manhã, com o menor pico ao final da tarde e início da noite. A concentração sérica de cortisol segue este padrão com um atraso de poucas horas. Na ausência de retroalimentação do cortisol, ocorre hipersecreção de CRH e ACTH importante.

Os glicocorticoides são essenciais para a expressão genética em vários tipos de células. Em excesso, os glicocorticoides são tanto catabólicos quanto antianabólicos; isto é, eles promovem a liberação de aminoácidos dos músculos e aumentam a gliconeogênese, ao passo que diminuem a incorporação de aminoácidos nas proteínas musculares. Eles também antagonizam a atividade da insulina e facilitam a lipólise. Os glicocorticoides ajudam a manter a pressão sanguínea por aumentarem o tônus vascular periférico e a retenção de sódio e água. Os mineralocorticoides (principalmente a aldosterona em humanos) estimulam a retenção de sódio e promovem excreção de potássio no túbulo renal distal. Embora o ACTH possa estimular a produção de aldosterona, o principal regulador da secreção de aldosterona é o sistema renina-angiotensina-aldosterona sensível ao volume e ao sódio. O aumento do potássio sérico também influencia diretamente a liberação de aldosterona pelo córtex.

A produção de androgênios (de-hidroepiandrosterona e androstenediona) pela zona reticular é insignificante antes da puberdade. No início da puberdade, a produção de androgênios aumenta e pode ser um importante fator na dinâmica da puberdade em ambos os sexos. A glândula suprarrenal é a principal fonte de androgênios na fêmea puberal e adulta.

INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL (CRISE SUPRARRENAL, DOENÇA DE ADDISON)

As principais causas de insuficiência suprarrenal são defeitos enzimáticos hereditários (hiperplasia suprarrenal congênita), destruição autoimune das glândulas (doença de Addison), insuficiência suprarrenal central causada por neoplasia intracraniana ou seu tratamento e defeitos congênitos em linha média associados à hipoplasia do nervo óptico (displasia septo-óptica). Uma forma rara de insuficiência suprarrenal familiar ocorre em associação a esclerose cerebral e paraplegia espática (adrenoleucodistrofia). A doença de Addison pode ser familiar e tem sido descrita associada a hiperparatireoidismo, candidíase, hipotireoidismo, anemia perniciosa, hipogonadismo e diabetes melito como uma das síndromes autoimunes poliglandulares. Menos comumente, a glândula é destruída por tumor, calcificação ou hemorragia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). A doença suprarrenal secundária a infecções oportunistas (fúngica ou tuberculosa) é relatada na Aids. Em crianças, a insuficiência suprarrenal central devido a tumores da hipófise anterior é rara. Distúrbios temporários perdedores de sal resultantes da deficiência parcial de mineralocorticoides ou da deficiência de resposta renal (pseudo-hipoaldosteronismo) podem ocorrer durante a infância ou com pielonefrite.

Doenças agudas, cirurgia, trauma e hipertermia podem precipitar crise suprarrenal em pacientes com insuficiência suprarrenal. Pacientes com insuficiência suprarrenal primária têm maior risco de desenvolverem crise letal do que pacientes com deficiência central de ACTH, porque a secreção de mineralocorticoides e a secreção autônoma de cortisol em baixo nível são mantidas intactas na deficiência central de ACTH.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Forma aguda (crise suprarrenal) — As manifestações consistem em náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, desidratação, febre (às vezes, seguida de hipotermia), fraqueza, hipotensão, colapso circulatório, confusão e coma. A hiperpigmentação pode estar associada à insuficiência suprarrenal primária devido à atividade estimulante da molécula original hipersecretada, o ACTH, sobre os melanócitos.

2. Forma crônica — Manifestações consistem em fadiga, hipotensão, fraqueza, deficiência em ganhar peso, perda de peso, desejo de sal (insuficiência primária), vômitos e desidratação. Bronzeamento disseminado com hiperpigmentação em áreas de pressão, cicatrizes e membranas mucosas podem estar presentes na insuficiência suprarrenal primária. Na radiografia, pode-se observar tamanho reduzido do coração.

B. Achados laboratoriais

1. Sugestivos de insuficiência adrenocortical — Na insuficiência suprarrenal primária, os níveis séricos de sódio e bicarbonato, a pressão parcial arterial de dióxido de carbono, o pH sanguíneo e o volume sanguíneo estão diminuídos. Os níveis de potássio sérico e ureia estão aumentados. O nível urinário de sódio e a razão entre o sódio e o potássio urinários estão inadequados para o grau de hiponatremia. Na insuficiência suprarrenal central, os níveis séricos de sódio podem estar levemente aumentados como resultado do deficit de excreção de água. Em ambas as formas de insuficiência, eosinofilia e linfopenia moderada estão presentes.

2. Testes confirmatórios

a. Teste de estimulação do ACTH (cosintrofina) — Na insuficiência suprarrenal primária (originada na própria glândula), as concentrações plasmáticas de cortisol e aldosterona não aumentam significativamente nos 60 minutos basais após a dose intravenosa de ACTH (250 mcg). Para diagnosticar insuficiência suprarrenal central, deve-se administrar uma dose baixa de ACTH (1 mcg).

b. Concentração sérica basal de ACTH — Os valores estão elevados na insuficiência suprarrenal primária e baixos na insuficiência suprarrenal central.

c. Excreção urinária de cortisol livre e 17-hidroxicorticosteroide — Os valores estão diminuídos.

d. Teste de CRH — Este teste avalia a resposta de todo o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Após a administração de CRH bovino, as concentrações séricas de ACTH e cortisol são medidas por 2 h. A confirmação da integridade do eixo ou a localização de algum sítio de deficit é possível com a interpretação detalhada dos resultados.

Diagnóstico diferencial

A insuficiência suprarrenal aguda deve ser diferenciada de infecções agudas graves, coma diabético, vários distúrbios do SNC e envenenamento agudo. No período neonatal, a insuficiência suprarrenal pode ser clinicamente idêntica a dificuldade respiratória, hemorragia intracraniana e sepse. A insuficiência adrenocortical crônica deve ser diferenciada de anorexia nervosa, determinados distúrbios musculares (miastenia *gravis*), nefrite perdedora de sal e infecções incapacitantes crônicas, bem como deve ser considerada em casos de hipoglicemia espontânea recorrente.

Tratamento

A. Insuficiência aguda (crise suprarrenal)

1. Succinato sódico de hidrocortisona — O succinato sódico de hidrocortisona é administrado inicialmente na dose de 50 mg/m^2 via intravenosa por 2-5 minutos ou via intramuscular; posteriormente, é administrado via intravenosa na dose de 12,5 mg/m^2 a cada 4-6 h até que se obtenha estabilização e o tratamento oral possa ser tolerado.

2. Líquidos e eletrólitos — Na insuficiência suprarrenal primária, glicose a 5-10% em soro fisiológico, 10-20 mL/kg via intravenosa, é administrada na primeira hora e repetida se necessário para restabilizar o volume vascular. Posteriormente, o soro fisiológico é mantido no volume de 1,5-2 vezes a necessidade hídrica de manutenção. A administração intravenosa em bolo de glicose (glicose a 10%, 2 mL/kg) pode ser necessária a cada 4-6 h para tratar hipoglicemia. Na insuficiência suprarrenal central, a administração hídrica de rotina é geralmente adequada após a restauração do volume vascular e da instituição de reposição de cortisol.

3. Fludrocortisona — Quando a ingestão oral é tolerada, a fludrocortisona, 0,05-0,15 mg/dia, é iniciada e mantida quando necessário a cada 12-24 h para o tratamento da insuficiência suprarrenal primária.

4. Agentes inotrópicos — Raramente, agentes inotrópicos, como dopamina e dobutamina, são necessários. Contudo, a reposição adequada de cortisol é essencial, porque agentes pressores podem ser ineficazes na insuficiência suprarrenal.

5. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen com infecções fulminantes — O uso de adrenocorticosteroides e norepinefrina no tratamento ou profilaxia de infecções fulminantes permanece controverso. Os corticosteroides podem aumentar a reação de Shwartzman generalizada em casos fatais de meningococemia. Entretanto, os corticosteroides devem ser considerados quando há risco de insuficiência suprarrenal, especialmente na presença de hipertensão e colapso circulatório.

B. Tratamento de manutenção

Após a estabilização inicial, a terapia de substituição mais eficaz é a hidrocortisona combinada com fludrocortisona na insuficiência suprarrenal primária. Deve-se evitar o excesso de tratamento, pois pode levar à obesidade, a retardo do crescimento e a outras manifestações cushingoides. Tratamento adicional com hidrocortisona, fludrocortisona ou cloreto de sódio, isoladamente ou em combinação, pode ser necessário nos casos de doença aguda, cirurgia, trauma e outras reações de estresse. A terapia adrenocortical de suporte deve ser feita sempre que cirurgias forem realizadas em pacientes que já receberam tratamento prolongado com adrenocorticosteroides.

1. Glicocorticoides — A dose de manutenção de 6-10 mg/m^2/dia de hidrocortisona (ou equivalentes) é administrada em duas ou três doses divididas. A dosagem de todos os glicocorticoides é aumentada para 30-50 mg/m^2/dia durante doenças intercorrentes e em outros momentos de estresse.

2. Mineralocorticoides — Na insuficiência suprarrenal primária, a fludrocortisona é administrada na dose de 0,05-0,15 mg via oral diariamente em dose única ou em duas doses divididas. Recomenda-se monitoração periódica da pressão sanguínea para prevenir superdosagem.

3. Sal — A criança deve ter fácil acesso ao sal de mesa. A medida da pressão sanguínea em decúbito deve ser realizada periodicamente para avaliar a presença de hipertensão. Em lactentes, a suplementação de 3-5 mEq de Na^+/kg/dia com a adição de solução injetável (4 mg/mL) à formula ou ao leite materno é geralmente necessária até que os alimentos de mesa sejam introduzidos.

C. Corticosteroides em pacientes com insuficiência adrenocortical que são submetidos à cirurgia

1. Antes da cirurgia — Succinato sódico de hidrocortisona, 30-50 mg/m^2/dia via intravenosa 1 hora antes do procedimento.

2. Durante a cirurgia — Succinato sódico de hidrocortisona, 25-100 mg via intravenosa com glicose a 5-10% em soro fisiológico durante todo o procedimento.

3. Na recuperação — Succinato sódico de hidrocortisona, 12,5 mg/m^2 via intravenosa a cada 4-6 h até que as doses orais sejam toleradas. A dose oral de três a cinco vezes a dose de manutenção é mantida até que o estresse agudo acabe, momento este em que o paciente pode retomar a dose de manutenção.

Evolução e prognóstico

A evolução da insuficiência suprarrenal aguda é rápida, e o paciente pode morrer dentro de poucas horas, especialmente se lactente, a não ser que o tratamento adequado seja instituído. A recuperação espontânea é improvável. Pacientes que fizeram tratamento a longo prazo com adrenocorticosteroides podem

apresentar colapso suprarrenal quando são submetidos à cirurgia ou a outros estresses agudos. As doses farmacológicas de glicocorticoides durante estes episódios podem ser necessárias por toda a vida. Em todas as formas de insuficiência suprarrenal aguda, o paciente deve ser observado cuidadosamente após o término da crise e também deve ser avaliado com exames laboratoriais para a determinação do grau de insuficiência suprarrenal permanente. Pacientes com insuficiência adrenocortical crônica que recebem tratamento adequado podem ter uma vida normal.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:2068 [PMID: 15141045].

Ferraz-de-Souza B, Achermann JC: Disorders of adrenal development. Endocr Dev 2008;13:19–32 [PMID: 18493131].

Reisch N, Arlt W: Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38(2):407–418, ix–x [PMID: 19328419].

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Virilização genital em mulheres, com fusão labial, seio urogenital, aumento do clitóris ou outras evidências de ação androgênica.
- Crises perdedoras de sal em lactentes do sexo masculino ou precocidade isossexual em homens mais velhos com testículos infantis.
- Aumento do crescimento linear e maturação esquelética avançada.
- Elevação da concentração plasmática de 17-hidroxiprogesterona na forma mais comum; pode estar associada à hiponatremia, à hipercaliemia e à acidose metabólica, especialmente em recém-nascidos.

Considerações gerais

Mutações autossômicas recessivas nas enzimas da esteroidogênese suprarrenal no feto causam biossíntese anormal de cortisol com aumento da secreção de ACTH. O excesso de ACTH subsequente resulta em hiperplasia suprarrenal com aumento na produção dos precursores de hormônios das suprarrenais, incluindo os androgênios. Hiperpigmentação, especialmente no escroto, nos grandes lábios e nas papilas mamárias, é comum com o excesso da secreção de ACTH. A HSC é mais comumente (> 80% dos pacientes) uma consequência da deficiência homozigótica da 21-hidroxilase (citocromo P-450 C21) (ver Figura 32-8). Nesta forma grave, o excesso de produção suprarrenal de androgênios a partir do primeiro trimestre de desenvolvimento fetal resulta em virilização do feto feminino e choque hipovolêmico hiponatrêmico (crise suprarrenal) letal no recém-nascido. Outros defeitos enzimáticos que com menor frequência causam HSC incluem deficiências de 11-hidroxilase, 3 beta hidroxiesteroide desidrogenase, 20,22-desmolase, 18 hidroxilase e 17,20 demolase. As síndromes clínicas associadas a estes defeitos são apresentadas na Figura 32-8 e no Quadro 32-10.

Estudos em pacientes com deficiência de 21-hidroxilase indicam que o tipo clínico (com perda de sal ou sem perda de sal) é geralmente constante em grupos familiares e que existe uma íntima associação genética entre o gene da 21-hidroxilase e o complexo de antígenos leucocitários humanos no cromossomo 6. Este último achado permitiu detecção mais precisa de heterozigotos e diagnóstico pré-natal. Estudos populacionais indicam que o gene defeituoso está presente em 1:250-1:100 pessoas e que a incidência do distúrbio é de 1:15,000-1:5.000. A triagem em massa deste defeito enzimático com o uso de técnicas de papel microfiltro para medir a 17-hidroxiprogesterona sérica tem sido estabelecido em alguns Estados norte-americanos.

Apresentações atípicas da deficiência de 21-hidroxilase têm sido relatadas com frequências cada vez maiores. Os indivíduos afetados possuem fenótipo normal ao nascimento, mas desenvolvem sinais de virilização na infância tardia, adolescência ou idade adulta inicial. Nestes casos, anteriormente denominados defeitos enzimáticos de início tardio ou adquiridos, resultados de estudos hormonais são característicos da deficiência de 21-hidroxilase. Tem-se identificado também uma forma assintomática, em que os indivíduos não apresentam nenhuma das manifestações fenotípicas do distúrbio, mas cujo resultado de estudos hormonais é idêntico àquele dos pacientes com deficiência atípica de 21-hidroxilase. A forma atípica parece ser menos grave do que a forma clássica. Uma vez que membros da mesma família podem ter formas clássicas, atípicas e assintomáticas, os distúrbios podem ser consequências de variações nos alelos da mesma enzima.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. No sexo feminino — As anormalidades da genitália externa variam de aumento leve do clitóris à fusão completa das pregas labioescrotais, formando escroto, uretra peniana, haste peniana, juntamente com aumento do clitóris suficiente para formar uma glande de tamanho normal (ver Figura 32-7). Sinais de insuficiência suprarrenal (perda de sal) podem ocorrer nos primeiros dias de vida, mas normalmente aparecem na primeira ou segunda semanas. Raramente, a insuficiência suprarrenal não está presente por meses ou anos. Com defeitos enzimáticos mais leves, pode não haver perda de sal, e a virilização predomina (forma virilizante simples). Nos casos não tratados de defeitos de 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase sem perda de sal, a velocidade de crescimento e a maturação esquelética estão aceleradas, e os pacientes parecem musculosos. Os pelos pubianos surgem precocemente (em geral, antes do segundo aniversário), a acne pode ser exagerada e a voz pode ficar mais grave. Pode haver hiperpigmentação. A altura adulta final frequentemente está comprometida.

2. No sexo masculino — Os lactentes do sexo masculino parecem normais ao nascimento, mas podem apresentar crises perdedoras de sal nas primeiras 2-4 semanas de vida. Nas formas mais leves, as crises perdedoras de sal podem não estar presentes. Nesta circunstância, o aumento do pênis e a hiperpigmentação

Quadro 32-10 Achados clínicos e laboratoriais dos defeitos enzimáticos suprarrenais que resultam em hiperplasia suprarrenal congênita

Deficiência enzimática[a]	17-cetoesteroides urinários	Metabólicos plasmáticos elevados	Androgênios plasmáticos	Aldosterona	Hipertensão/ Perda de sal	Genitália externa
20,22-Desmolase	↓↓↓	–	↓↓↓	↓↓↓	–/+	Homens: ambígua Mulheres: normal
3β-Hidroxiesteroide desidrogenase	↑↑ (DHEA)	17-OH pregnenolona (DHEA)	↑ (DHEA)	↓↓↓	–/+	Homens: ambígua Mulheres: possivelmente virilizada
17-Hidroxilase	↓↓↓	Progesterona	↓↓	Normal	+/–	Homens: ambígua Mulheres: normal
21-Hidroxilase[a]	↑↑↑	17-OHP	↑↑	↓↓	–/+	Homens: normal Mulheres: virilizada
11-Hidroxilase	↑↑	11-Desoxicortisol	↑↑↓↓	(↑Desoxicorticosterona)	+/–	Homens: normal Mulheres: virilizada
17,20-Desmolase	↓↓↓	17-Hidroxiesteroides (?)	↓↓	Normal	–/–	Homens: ambígua Mulheres: normal

[a] Crianças com formas "virilizantes simples (não perdedoras de sal)" de hiperplasia suprarrenal congênita (HC) por deficiência de 21-hidroxilase podem ter eletrólitos séricos e produção de aldosterona normais, mas algumas crianças têm eletrólitos séricos e produção de aldosterona normais às custas da atividade elevada da renina plasmática e são, por definição, perdedoras de sal compensadas. Essas crianças geralmente são tratadas com mineralocorticoides e glicocorticoides. Portanto, deve-se ter certeza que crianças com HSC com deficiência de 21-hidroxilase apresentam atividade normal da renina plasmática e níveis séricos normais de eletrólitos antes de serem consideradas perdedoras de sal.
DHEA, de-hidroepiandrosterona; 17-OHP, 17-hidroxiprogestrona.

podem ser observadas durante os primeiros meses de vida. Outros sinais e sintomas são semelhantes aos das fêmeas afetadas. Os testículos não estão aumentados de tamanho, exceto em casos raros em que células suprarrenais aberrantes (restos adrenais) estão presentes nos testículos, produzindo aumento uni ou bilateral assimétrico. No defeito isolado raro da atividade da 17,20-desmolase, pode haver genitália ambígua devido ao deficit de produção androgênica (ver Figura 32-8).

B. Achados laboratoriais

1. Sangue — Estudos hormonais são essenciais para o diagnóstico correto. Os achados característicos dos efeitos enzimáticos são apresentados no Quadro 32-10.

2. Estudos genéticos — Deve-se obter rapidamente o diagnóstico cromossômico em todo recém-nascido com genitália ambígua.

C. Exames de imagem

Ultrassonografia, tomografia computadorizada e RNM das glândulas suprarrenais podem ser úteis em definir a anatomia pélvica, determinar a presença de glândulas suprarrenais aumentadas ou localizar tumores das suprarrenais. A radiografia contrastada da vagina e a ultrassonografia pélvica podem ser úteis na descrição da anatomia interna em recém-nascidos com genitália ambígua.

Tratamento

A. Tratamento clínico

Os objetivos do tratamento na HSC são a normalização da velocidade do crescimento e a maturação esquelética com as menores doses de glicocorticoides que podem suprimir a função suprarrenal. O excesso de glicocorticoides resulta em efeitos colaterais indesejáveis da síndrome de Cushing. A reposição de mineralocorticoides mantém a homeostasia eletrolítica normal, mas seu excesso causa hipertensão.

1. Glicocorticoides — Inicialmente, a hidrocortisona parenteral ou oral (30-50 mg/m^2/dia) suprime a esteroidogênese suprarrenal anormal dentro de 2 semanas. Após o estabelecimento da supressão suprarrenal, evidenciada pela normalização da 17-hidroxiprogesterona sérica, os pacientes passam a receber doses de manutenção de 15-20 mg/m^2/dia divididas em duas ou três doses. Entre 50 e 60% da dose diária deve ser administrada no final da noite para suprimir o aumento de ACTH no início da manhã. A dosagem é ajustada para manter a velocidade de crescimento e a maturação esquelética normais. Vários androgênios séricos e urinários têm sido usados para monitorar o tratamento, incluindo 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e pregnanetriol urinário. Nenhum teste é aceito universalmente. Em meninas adolescentes, a presença de ciclos menstruais normais é um indicador sensível de adequação do tratamento. A terapia deve ser mantida por toda a vida em ambos os sexos, devido à

possibilidade de degeneração maligna da glândula suprarrenal hiperplásica. Nas gestantes com HSC, a supressão da secreção suprarrenal de androgênios é essencial para prevenir virilização do feto, especialmente no feto feminino.

2. Mineralocorticoides — A fludrocortisona, 0,05-0,15 mg é administrada via oral, uma vez ao dia, ou dividida em duas doses. Recomenda-se a monitoração da pressão sanguínea e da renina plasmática para o ajuste da dosagem.

B. Tratamento cirúrgico

Para as mulheres acometidas, deve-se programar consulta com urologista experiente em reconstrução genital feminina logo que possível na infância.

Evolução e prognóstico

Quando o tratamento é instituído no início da infância, efeitos metabólicos anormais e progressão da masculinização podem ser evitados. O tratamento com glicocorticoides permite crescimento, desenvolvimento e maturação sexual normais. Caso não seja controlada adequadamente, a HSC resulta em precocidade sexual e masculinização durante a infância. Indivíduos acometidos são altos enquanto crianças, mas se tornam baixos em razão da rápida velocidade de maturação esquelética e fechamento prematuro das epífises. Se o tratamento for adiado ou inadequado até a conclusão do desenvolvimento somático (12-14 anos, como determinado pela idade óssea), pode haver precocidade sexual central verdadeira em meninos e meninas.

É importante a conscientização do paciente acerca da longevidade do tratamento para que se possa garantir aderência à terapia durante a adolescência e a vida posterior. A virilização e múltiplas reconstruções genitais cirúrgicas estão associadas ao alto risco de distúrbios psicossexuais em pacientes do sexo feminino. Avaliação psicológica e suporte periódico são componentes essenciais no tratamento.

Hindmarsh PC: Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(2):193–208 [PMID: 19500763].

Lin-Su K et al.: Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: Diagnosis and management. Ann N Y Acad Sci 2008;1135:95–98 [PMID: 18574213].

Nimkarn S, New MI: Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Mol Cell Endocrinol 2009;300(1–2):192–196 [PMID: 19101608].

HIPERFUNÇÃO ADRENOCORTICAL (DOENÇA DE CUSHING)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Adiposidade do tronco, extremidades finas, fácies em lua cheia, atrofia muscular, fraqueza, pletora, equimoses, estrias violáceas, diminuição da taxa de crescimento e retardo da maturação óssea.
- Hipertensão arterial, osteoporose e glicosúria.
- Níveis elevados de corticosteroides, potássio sérico baixo, eosinopenia e linfopenia.

Considerações gerais

A síndrome de Cushing pode resultar do excesso de secreção suprarrenal autônoma de esteroides (adenoma ou carcinoma), excesso de secreção hipofisária de ACTH (doença de Cushing), secreção ectópica de ACTH ou exposição crônica a medicamentos de glicocorticoides exógenos. Em crianças menores de 12 anos, a síndrome de Cushing é geralmente iatrogênica (secundária a ACTH exógeno ou glicocorticoides). Raramente pode ser consequência de tumor suprarrenal, hiperplasia suprarrenal, adenoma hipofisário, ou tumores produtores de ACTH extra-hipofisário.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Excesso de glicocorticoides — As manifestações incluem adiposidade mais acentuada na face, no pescoço e no tronco (a presença de coxim gorduroso na região interescapular é característica); fadiga, fácies pletórica; estrias violáceas; equimoses; osteoporose; hipertensão; intolerância à glicose; dorsalgia; perda de massa muscular e fraqueza; e atraso acentuado de crescimento e maturação esquelética.

2. Excesso de mineralocorticoides — Os pacientes apresentam hipocaliemia, hipernatremia leve com retenção de água, aumento do volume sanguíneo, edema e hipertensão.

3. Excesso de androgênios — Hirsutismo, acne e níveis variáveis de virilização estão presentes. Irregularidades menstruais ocorrem em meninas maiores.

B. Achados laboratoriais

1. Sangue

A. Cortisol plasmático — O nível está elevado, com perda da variação diurna normal. A determinação do nível de cortisol entre meia-noite e duas horas da manhã pode ser um indicador sensível da perda da variação diurna.

B. Cloro e potássio sérico — Ambos estão normalmente baixos, mas as concentrações séricas de sódio e bicarbonato podem estar elevadas com alcalose metabólica.

C. ACTH — A concentração de ACTH está diminuída no tumor de suprarrenal e aumentada nos tumores hipofisários ou extra-hipofisários produtores de ACTH.

D. Hemograma — Leucocitose polimorfonuclear com linfopenia e eosinopenia são comuns. Policitemia está presente.

2. Cortisol salivar — É um método menos invasivo para medir valores seriados de cortisol, e os testes podem ser realizados em casa. O cortisol salivar obtido à meia-noite é um teste altamente específico e sensível para o hipercortisolismo.

3. Excreção urinária de cortisol livre em 24 h — Este valor encontra-se elevado. É considerado o teste inicial mais útil para se diagnosticar hipercortisolismo, embora o cortisol salivar à meia-noite seja considerado uma alternativa mais plausível e fácil de ser realizada.

4. Resposta ao teste de supressão com dexametasona — A supressão da função renal com baixas doses (0,5 mg) de dexametasona encontra-se reduzida na hiperfunção suprarrenal; doses maiores (4-16 mg/dL em quatro doses divididas) de dexametasona levam à supressão da atividade das suprarrenais quando a doença é causada por hipersecreção de ACTH, ao passo que o hipercortisolismo de adenomas e carcinomas das suprarrenais raramente é suprimido.

5. Teste do CRH — O teste de estimulação do CRH, juntamente com a amostragem do seio petroso, é eficaz em diferenciar fontes hipofisárias de fontes ectópicas do excesso de ACTH e em lateralizar as fontes hipofisárias antes da cirurgia.

C. Exames de imagem

Exames de imagem da hipófise podem confirmar adenomas hipofisários. Tomografia computadorizada da glândula suprarrenal pode demonstrar adenoma ou hiperplasia bilateral. Os estudos com radionuclídeos das glândulas suprarrenais pode ser útil em casos complexos. Osteoporose, evidente primeiro na coluna vertebral e na pelve, com fraturas por compressão, pode ocorrer em casos avançados. A maturação esquelética encontra-se geralmente atrasada.

Diagnóstico diferencial

Em crianças com obesidade exógena acompanhada de estrias e hipertensão arterial frequentemente há suspeita de síndrome de Cushing. A altura, a velocidade de crescimento e a maturação esquelética da criança são úteis na diferenciação entre as duas situações. Crianças com síndrome de Cushing apresentam baixa velocidade de crescimento, estatura relativamente baixa e retardo na maturação esquelética, ao passo que aquelas com obesidade exógena em geral apresentam velocidade de crescimento normal ou ligeiramente aumentada, estatura normal ou alta e maturação esquelética avançada. A cor das estrias (violáceas na síndrome de Cushing, rosas na obesidade) e a distribuição da obesidade auxiliam na diferenciação. A excreção urinária de cortisol livre (em miligramas por grama de creatinina) pode estar ligeiramente elevada na obesidade, mas o cortisol salivar à meia-noite encontra-se normal.

Tratamento

Em todos os casos de hiperfunção suprarrenal primária por tumor, a remoção cirúrgica é indicada, se for possível. Os glicocorticoides devem ser administrados por via parenteral em doses farmacológicas durante e após a cirurgia até que o paciente esteja estável. Glicocorticoide suplementar oral, potássio, sal e mineralocorticoides podem ser necessários até que a glândula suprarrenal contralateral suprimida se recupere, às vezes durante um período de vários meses. Tem sido sugerido o uso de mitotano, um derivado do DDT que é tóxico ao córtex suprarrenal, e de aminoglutetimida, um inibidor da síntese de esteroides, mas a eficácia deles em crianças com tumores de suprarrenais ainda não foi confirmada. Microadenomas hipofisários podem responder a cirurgia ou irradiação da hipófise.

Prognóstico

No caso de tumor maligno, o prognóstico é ruim se ele não puder ser completamente removido. Se for benigno, espera-se cura após preparação e cirurgia adequadas.

Biller BM et al.: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(7):2454–2462 [PMID: 18413427].

Nieman LK et al.: The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(5):1526–1540 [PMID: 18334580].

Savage MO et al.: Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008;15(4):346–351 [PMID: 18594275].

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Hiperaldosteronismo primário pode ser causado por adenoma ou hiperplasia suprarrenal. É caracterizado por parestesias, tetania, fraqueza, enurese noturna, paralisia periódica, níveis baixos de potássio sérico e elevados de sódio sérico, hipertensão, alcalose metabólica e produção de grande volume de urina alcalina, com baixa densidade. A densidade não responde à vasopressina. O teste de tolerância à glicose está geralmente anormal. A aldosterona plasmática e a urinária estão elevadas. Diferentemente da doença renal ou da síndrome de Bartter, a atividade de renina plasmática está suprimida, criando uma razão renina-aldosterona elevada. Em pacientes com tumor de suprarrenal, o ACTH pode aumentar ainda mais a excreção de aldosterona. A observação de uma melhora acentuada após administração de antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, pode ser de importante valor diagnóstico.

O tratamento é feito com corticoides (hiperaldosteronismo corrigível com glicocorticoide ou hiperaldosteronismo familiar tipo 1), espironolactona (hiperaldosteronismo familiar tipo 2) ou adrenalectomia total ou parcial para hiperplasia, e remoção cirúrgica se um tumor estiver presente.

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC: Primary aldosteronism—part I: Prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling. J Nephrol 2008;21(4):447–454 [PMID: 18651532].

Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC: Primary aldosteronism—part II: Subtype differentiation and treatment. J Nephrol 2008;21(4):455–462 [PMID: 18651533].

USO DE GLICOCORTICOIDES E DE HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NÃO ENDÓCRINAS

Os glicocorticoides são utilizados em várias doenças na infância devido a suas propriedades anti-inflamatórias e

Quadro 32-11 Valores equivalentes de potência para os adrenocorticosteroides

Adrenocorticosteroides	Nome comercial	Potência/mg em comparação ao cortisol (efeito glicocorticoide)	Potência/mg em comparação ao cortisol (efeito de retenção de sódio)
Glicocorticoides			
Hidrocortisona (cortisol)	Cortef	1	1
Cortisona	Cortone Acetate	0,8	1
Prednisona	Meticorten, outros	4-5	04
Metilprednisolona	Medrol, Meprolone	5-6	Mínimo
Triancinolona	Aristocort, Kenalog Kenacort, Atolone	5-6	Mínimo
Dexametasona	Decadron, outros	25-40	Mínimo
Betametasona	Celestone	25	Mínimo
Mineralocorticoide			
Fludrocortisona	Florinef	15-20	300-400

imunossupressoras. Doses farmacológicas são necessárias para atingir esses efeitos, e os efeitos colaterais são comuns. Inúmeras preparações sintéticas que possuem proporções variáveis de atividade glicocorticoide e mineralocorticoide estão disponíveis (Quadro 32-11).

Ações

Os glicocorticoides exercem efeitos diretos ou permissivos em praticamente todos os tecidos do corpo; os principais efeitos conhecidos são os seguintes:

1. Gliconeogênese no fígado
2. Estimulação da quebra de gordura (lipólise) e redistribuição da gordura corporal
3. Catabolismo proteico com o aumento da excreção de nitrogênio e fósforo
4. Diminuição do tecido linfoide e do timo e redução da resposta celular a inflamação e hipersensibilidade
5. Alteração da excitação do SNC
6. Retardo de mitose e migração do tecido conectivo; diminuição do processo de cicatrização
7. Melhora de tônus capilar e aumento do volume no compartimento vascular e da pressão

Efeitos colaterais do tratamento

Quando o uso prolongado de doses farmacológicas de glicocorticoides é necessário, as manifestações clínicas da síndrome de Cushing são comuns. Os efeitos colaterais podem ocorrer com o uso de agentes sintéticos exógenos por qualquer via, incluindo inalação e aplicação tópica, ou com a utilização de ACTH. O uso de doses maiores de glicocorticoides, administrado uma vez a cada 48 h (tratamento em dias alternados), diminui a incidência e a gravidade de alguns dos efeitos colaterais (Quadro 32-12).

Redução das doses farmacológicas de esteroides

O uso prolongado de doses farmacológicas de glicocorticoides causa supressão da secreção de ACTH e a consequente atrofia suprarrenal. A interrupção abrupta dos glicocorticoides pode resultar em insuficiência suprarrenal. A secreção de ACTH geralmente não reinicia até que o esteroide administrado tenha sido administrado em doses subfisiológicas (< 6 mg/m^2/dia via oral) por várias semanas.

Se o tratamento farmacológico com glicocorticoides for realizado por menos de 10-14 dias, o fármaco pode ser interrompido abruptamente (caso a condição para a qual foi prescrito permita), visto que a supressão suprarrenal será de curta duração. No entanto, é aconselhável que o paciente e a família sejam orientados acerca dos sinais e sintomas da insuficiência suprarrenal, caso os problemas apareçam.

Caso a redução seja necessária no tratamento da doença para a qual o glicocorticoide foi prescrito, uma redução de 25-50% a cada 2-7 dias é rápida o suficiente para permitir a observação da sintomatologia clínica. O esquema em dias alternados (dose única, administrada a cada 48 h) permite uma redução de 50% da dose total de 2 dias, proporcionando o efeito farmacológico desejado. Caso a redução não seja necessária para a doença subjacente, a dosagem pode ser reduzida rapidamente de forma segura até a faixa fisiológica. Embora a rápida redução da dose para a faixa fisiológica não cause uma franca insuficiência suprarrenal (visto que está sendo fornecido cortisol exógeno adequado), alguns pacientes podem apresentar síndrome de retirada dos esteroides, caracterizada por mal-estar, insônia, fadiga e perda de apetite. Esses sintomas podem necessitar da redução em duas ou três vezes na dose para a faixa fisiológica.

Uma vez alcançada a dose fisiológica equivalente (8-10 mg/m^2/dia de hidrocortisona ou equivalente) e a estabilização da doença subjacente do paciente, a dose pode ser reduzida para 4-5 mg/m^2/dia administrada somente pela manhã. Isto permite

Quadro 32-12 Efeitos colaterais do uso de glicocorticoides

A. Efeitos endócrinos e metabólicos
1. Hiperglicemia e glicosúria (diabetes químico)
2. Síndrome de Cushing
3. Supressão persistente da resposta hipofisária-suprarrenal ao estresse com hipoadrenocorticismo resultante

B. Efeitos sobre eletrólitos e sais minerais
1. Retenção acentuada de sódio e água, produzindo edema, aumento do volume sanguíneo e hipertensão (mais comum nos estados hiperadrenais endógenos)
2. Perda de potássio com sintomas de hipocaliemia
3. Hipocalcemia, tetania

C. Efeitos sobre o metabolismo de proteínas e maturação esquelética
1. Balanço negativo do nitrogênio com perda de proteína corporal e proteína óssea, resultando em osteoporose, fraturas patológicas e necrose óssea asséptica
2. Supressão do crescimento, retardo da maturação esquelética
3. Fraqueza e atrofia muscular
4. Osteoporose

D. Efeitos sobre o trato gastrintestinal
1. Excesso de apetite e da ingestão de alimentos
2. Ativação ou produção de úlcera péptica
3. Hemorragia gastrintestinal a partir de úlceras ou causas desconhecidas (especialmente em crianças com doença hepática)
4. Esteatose hepática com embolia, pancreatite, paniculite nodular

E. Redução da resistência a agentes infecciosos; infecção inaparente, diminuição da reação inflamatória
1. Suscetibilidade a infecções fúngicas; parasitoses intestinais
2. Ativação de tuberculose; reação tuberculínica falso-negativa
3. Estimulação da atividade do herpes-vírus simples

F. Efeitos neuropsiquiátricos
1. Euforia, excitação, comportamento psicótico e estado de mal epiléptico com alterações eletrencefalográficas
2. Aumento da pressão intracraniana com síndrome do pseudotumor cerebral

G. Efeitos hematológicos e vasculares
1. Sangramento cutâneo como resultado de aumento da fragilidade capilar
2. Trombose, tromboflebite, hemorragia cerebral

H. Outros efeitos
1. Miocardite, pleurite e arterite após interrupção abrupta do tratamento
2. Cardiomegalia
3. Nefroesclerose, proteinúria
4. Acne (em crianças maiores), hirsutismo, amenorreia, menstruação irregular
5. Catarata subcapsular posterior, glaucoma

que o eixo suprarrenal se recupere. Após a administração desta dose por 4-6 semanas, a avaliação da atividade suprarrenal endógena é estimada pela análise da concentração de cortisol de jejum entre 7 e 8 h da manhã antes da dose matinal de esteroides ou por meio do teste de estímulo com dose baixa de ACTH (1 mcg de cosintrofina seguido da medição do cortisol após 45-60 minutos). Quando o esquema em dias alternados é seguido, o cortisol plasmático é medido na manhã antes do tratamento. As concentrações plasmáticas de cortisol na faixa fisiológica (> 10 mg/dL) indicam o retorno do ritmo suprarrenal fisiológico basal. Os esteroides exógenos podem, então, ser interrompidos de forma segura, embora seja aconselhável manter a administração das doses de estresse de glicocorticoides quando necessário até que se confirme a recuperação da resposta ao estresse.

Após o retorno da função suprarrenal fisiológica basal, a reserva ou capacidade suprarrenal para responder ao estresse e à infecção pode ser estimada pelo teste de estímulo com dose baixa de ACTH, em que 1 mcg de ACTH sintético (cosintrofina) é administrado por via intravenosa. O cortisol plasmático é medido antes (tempo zero) e 45-60 minutos após a infusão. A concentração de cortisol plasmático superior a 18 mg/dL após 60 minutos indica a presença de reserva suprarrenal satisfatória.

Mesmo que os resultados dos testes sejam normais, os pacientes que fizeram tratamento prolongado com glicocorticoides podem desenvolver sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante estresse agudo, infecção ou cirurgia por meses ou anos após a interrupção do tratamento. A monitoração cuidadosa e o uso de doses de estresse de glicocorticoides devem ser considerados durante doenças graves e cirurgias.

Allen DB: Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. Adv Pediatr 2006;53:101–110 [PMID: 17089864].

Gulliver T, Eid N: Effects of glucocorticoids on the hypothalamicpituitary-adrenal axis in children and adults. Immunol Allergy Clin North Am 2005;25:541 [PMID: 16054542].

Zöllner EW: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (part 2)—the risk as determined by gold standard adrenal function tests: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2007;18(6):469–474 [PMID: 17680905].

Zöllner EW: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: Part 1. Which test should be used? Pediatr Allergy Immunol 2007;18(5):401–409 [PMID: 17561933].

FEOCROMOCITOMA DA MEDULA SUPRARRENAL

O feocromocitoma é um tumor raro, e apenas 10% dos casos relatados ocorrem em pacientes pediátricos. O tumor pode estar localizado onde tecidos cromafins (medula suprarrenal, gânglios simpáticos e corpo carotídeo) estão presentes, possivelmente devido à diminuição da apoptose das células da crista neural durante o desenvolvimento. Podem ser múltiplos, recorrentes e, às vezes, malignos. As formas familiares incluem feocromocitomas associados a neurofibromatose tipo 1, MEN tipo 2 e às síndromes de von Hippel-Lindau, herdadas de forma dominante, bem como a mutações dos genes da succinato desidrogenase. Neuroblastomas, ganglioneuromas e outros tumores neurais, bem como tumores carcinoides, podem secretar aminas pressoras e simular o feocromocitoma.

Os sintomas do feocromocitoma são geralmente causados por excesso de secreção de epinefrina e norepinefrina e normalmente consistem em cefaleia, sudorese, taquicardia e hipertensão. Outros sintomas são ansiedade, hipertensão, tontura, fraqueza, náuseas e vômitos, diarreia, midríase, visão embaçada, dores abdominais e precordiais e instabilidade vasomotora (rubor e

hipotensão postural). A manutenção dos sintomas pode levar a doenças cardíacas, renais, ópticas ou danos cerebrais.

O diagnóstico laboratorial é possível em mais de 90% dos casos. As catecolaminas séricas e urinárias estão elevadas, mas as anormalidades podem ser períodos limitados de sintomatologia ou paroxismo. O nível plasmático de metanefrina livre (fenoxibenzamina, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores β-adrenérgicos podem gerar resultados falso-positivos) é o teste mais sensível e o padrão-ouro para diagnóstico. Níveis de três vezes o valor normal confirmam o diagnóstico. Valores intermediários podem exigir testes adicionais, sendo que o ácido vanilmandélico urinário e as metanefrinas totais urinárias proporcionam as maiores especificidades. Os testes provocativos com histamina, tiramina ou glucagon e os testes de fentolamina podem estar anormais, mas são perigosos e raramente necessários. Após a confirmação bioquímica da presença de tumor, métodos de imagem, como TC ou RM, são utilizados para localizar o tumor. Quando disponíveis, os exames funcionais, como a tomografia por emissão de pósitrons com (123) I-MIBG [F^{18}] DA e a cintigrafia dos receptores da somatostatina (com [I^{123}] Tir3-octreotída ou [In^{111}]DTPa-octreotida), são úteis na avaliação diagnóstica adicional.

A remoção do tumor via laparoscópica é o tratamento de escolha; no entanto, o procedimento deve ser realizado com muita cautela e com o paciente devidamente estabilizado. Fenoxibenzamina oral ou fentolamina intravenosa é usada no pré-operatório. Pode haver intensa hipotensão durante a remoção do tumor, mas pode ser controlada com infusão de norepinefrina, que pode ter de ser mantida por 1-2 dias.

Exceto nos casos em que alterações vasculares secundárias irreversíveis tenham ocorrido, é de se esperar que o alívio total dos sintomas ocorra após a recuperação da remoção de tumores benignos. No entanto, o prognóstico é ruim em pacientes com metástases, as quais ocorrem com maior frequência nos grandes feocromocitomas extra-adrenal.

Armstrong R et al.: Phaeochromocytoma in children. Arch Dis Child 2008;93(10):899–904 [PMID: 18499773].

Havekes B et al.: Update on pediatric pheochromocytoma. Pediatr Nephrol 2009;24(5):943–950 [PMID: 18566838].

Karagiannis A et al.: Pheochromocytoma: An update on genetics and management. Endocr Relat Cancer 2007;14(4):935–956 [PMID: 18045948].

Kinney MA et al.: Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:359 [PMID: 12073213].

Pozo J et al.: Sporadic pheochromocytoma in childhood: Clinical and molecular variability. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18:527 [PMID: 16042317].

33 Diabetes melito

H. Peter Chase, MD
George S. Eisenbarth, MD, PhD

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Poliúria, polidipsia e ganho ponderal.
- Hiperglicemia e glicosúria com ou sem cetonúria.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Diabetes tipo 1 ou diabetes imunomediado (anteriormente chamado de diabetes juvenil ou diabetes melito dependente de insulina [DMID]) é o tipo de diabetes mais comum em indivíduos com menos de 40 anos. Está associado a anticorpos contra as células das ilhotas pancreáticas (marcadores imunológicos), produção de insulina diminuída e propensão à cetose. O diabetes tipo 1 permanece como causa de aproximadamente 90% do diabetes em jovens abaixo de 18 anos nos EUA.

Diabetes tipo 2 (diabetes melito não dependente de insulina [DMNID], não imunomediado) é o tipo mais comum em pessoas acima dos 40 anos, sendo associado a sobrepeso, resistência à insulina e não propensão à cetose. O diabetes tipo 2 está aumentando a frequência em crianças, sendo encontrado em até metade das crianças negras e hispânicas e em mais de dois terços das crianças indígenas americanas que desenvolvem diabetes. Ele ocorre mais comumente em adolescentes com excesso de peso.

Diabetes tipo MODY (*monogenic and maturity-onset diabetes of youth*) é muito menos comum e compreende diversas formas de diabetes em crianças não obesas com mutações genéticas identificadas (i.e, mutações dos genes da glicocinase ou do fator nuclear hepático 1 ou 2). Ele aparece como um diabetes sem cetose e sem anticorpos anti-ilhota e frequentemente está associado a uma história familiar de diabetes em várias gerações.

Diabetes neonatal, o qual é raro, está associado a diversas etiologias distintas que demandam avaliação de especialista e terapias específicas. Algumas crianças têm diabetes neonatal transitório e raramente associado a autoimunidade grave. Outras têm mutações específicas e são melhor tratadas com sulfonilureias depois de receber insulinoterapia inicialmente.

Patogênese

A. Diabetes tipo 1

O diabetes tipo 1 decorre de um dano imunológico causado às células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas. Esse dano ocorre progressivamente — ao longo de meses ou anos na maioria das pessoas —, e os sintomas não aparecem até cerca de 90% das ilhotas pancreáticas terem sido destruídas. O dano imunológico requer uma predisposição genética e é provavelmente influenciado por fatores ambientais.

A importância da genética é demonstrada pelo fato de que, entre gêmeos idênticos, mais de 50% dos segundos gêmeos desenvolvem diabetes depois que o primeiro gêmeo desenvolve a doença. Aproximadamente 6% dos irmãos ou descendentes de pessoas com diabetes tipo 1 também desenvolvem diabetes (em comparação à prevalência de 0,2-0,3% na população geral). Isto é mais comum entre crianças de cor branca, mas ocorre em todos os grupos raciais. Há uma associação com os antígenos leucocitários humanos HLA-DR3 e HLAQ-DR4, e quase 95% das crianças diabéticas brancas têm pelo menos um desses tipos de HLA. Quarenta por cento têm ambos HLA-DR3 e HLA-DR4 (um de cada um dos pais), em comparação a apenas 3% da população geral.

A importância dos fatores ambientais é sugerida pelo fato de que nem todos os segundos gêmeos idênticos desenvolvem diabetes, e a incidência do tipo 1 (diabetes imunomediado) é significativamente aumentada em países ocidentais. Fatores ambientais importantes podem ser infecções virais ou fatores da dieta.

A base imunológica do diabetes é demonstrada pela habilidade da ciclosporina e de múltiplos agentes imunossupressores de preservar as ilhotas por 1-2 anos quando administrados a pacientes recém-diagnosticados.

Leucócitos são encontrados em ilhotas de pacientes recém-diagnosticados e podem liberar compostos tóxicos (radicais livres, interleucina-1 e fator de necrose tumoral) que lesionam as ilhotas. Anticorpos contra células das ilhotas, insulina, ácido

glutâmico descarboxilase (GAD) ICA512 (IA-2), proteína transportadora do zinco e outros antígenos estão presentes no soro por meses a anos antes do diagnóstico em mais de 90% dos pacientes que desenvolverão diabetes tipo 1. Esses anticorpos são, provavelmente, a consequência, e não a causa, da destruição das células β das ilhotas pancreáticas.

B. Diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 tem um forte componente genético; no entanto, defeitos herdados variam nas diferentes famílias. A obesidade (principalmente a central) e a falta de exercício são frequentemente os principais fatores ambientais que contribuem para o quadro. A resistência à insulina resulta de todas essas circunstâncias. A prevalência é maior entre mulheres, o que pode estar relacionado com sua associação à síndrome dos ovários policísticos. Acantose *nigricans*, um espessamento e escurecimento da pele no dorso do pescoço, nas axilas ou nos cotovelos, pode auxiliar no diagnóstico do diabetes tipo 2.

Prevenção

A. Diabetes tipo 1

Nos EUA, atualmente, está disponível uma triagem grátis de anticorpos para famílias que possuem algum familiar com diabetes tipo 1, bem como pacientes de início recente. Testes de intervenção em familiares de primeiro grau anticorpo-positivos começaram como um esforço para prevenir o diabetes tipo 1.

B. Diabetes tipo 2

A prevenção do diabetes tipo 2 foi avaliada em um amplo estudo, o *Diabetes Prevention Program*. O estudo mostrou que 30 minutos de exercício por dia (5 dias/semana) e uma dieta com baixo teor de gordura reduziram o risco de diabetes em 58%. O uso de metformina também reduziu o risco de diabetes tipo 2 em 31%.

Achados clínicos

Os sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e perda de peso são atualmente tão bem difundidos que amigos ou membros da família muitas vezes suspeitam de diabetes tipo 1 em indivíduos afetados. Outros casos podem ser detectados achando-se glucosúria nos exames de urina de rotina. Até 50% dos novos casos de diabetes eram diagnosticados em pacientes em coma, mas a maioria é diagnosticada antes dos indivíduos desenvolverem cetonúria grave, cetonemia e acidose secundária. As crianças geralmente têm uma doença leve precedente, como um episódio semelhante à gripe. Os níveis de glicose na urina e no sangue podem ser medidos em poucos segundos, o que pode salvar vidas. Nenhuma outra doença senão o diabetes (melito ou insípido) se manifesta com diurese frequente continuamente, apesar de a língua estar seca. Um teste oral de tolerância à glicose raramente é necessário em crianças. Um exame de glicemia randômica acima de 300 mg/dL (16,6 mmol/L) ou uma glicemia de jejum acima de 200 mg/dL (11 mmol/L) é suficiente para obter o diagnóstico de diabetes. As diretrizes revisadas de 1997 para o diagnóstico de diabetes são glicemia de jejum acima de 126 mg/dL (7 mmol/L) ou glicemia ao acaso acima de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (com sintomas de diabetes) ou 2 h após uma ingestão oral de glicose (1,75 g glicose/kg até o máximo de 75 g). É recomendada a confirmação desses achados em mais de uma ocasião, uma vez que hiperglicemia transitória pode ocorrer, principalmente devido à doença. Os valores de glicemia de jejum alterada (indivíduo ainda não diabético) são 100-125 mg/dL (5,5-6,9 mmol/L), e os valores para a tolerância diminuída à glicose são 140-200 mg/dL (7,8–11,1 mmol/L). Se as manifestações clínicas forem leves, geralmente não será necessário hospitalizar.

Tratamento

A maioria das crianças tem diabetes tipo 1. Os cinco principais determinantes no tratamento são (1) tipo de insulina e dosagem, (2) dieta, (3) exercício, (4) controle do estresse e (5) monitoramento da glicemia e cetonemia. Todos devem ser considerados para se obter o controle metabólico seguro e eficaz. Embora adolescentes possam ser orientados a realizar várias tarefas no controle do diabetes, eles o fazem melhor na presença de pais motivadores e envolvidos no tratamento de suas doenças. Crianças com menos de 10 ou 11 anos não podem administrar insulina de forma confiável sem a supervisão dos pais, porque elas não têm controle motor fino e podem não compreender a importância da dosagem precisa.

A. Orientações ao paciente e à família

A educação acerca do diabetes para todos os membros da família é essencial para o cuidado domiciliar do diabetes. A utilização de um livro educacional (ver *Understanding Diabetes* nas Referências) pode ser bastante útil para a família. Todos os que fornecem cuidados precisam aprender sobre o diabetes, saber como dar as injeções de insulina, realizar o monitoramento da glicemia em casa e resolver complicações agudas. A pressão imposta sobre a família quando do diagnóstico inicial pode levar a sentimentos de choque, negação, tristeza, raiva, medo e culpa. Uma consulta com um conselheiro para expressar estes sentimentos na época do diagnóstico ajuda na adaptação a longo prazo.

B. Insulina

A insulina tem três funções principais: (1) permite que a glicose entre na célula; (2) diminui a produção fisiológica de glicose, sobretudo no fígado; e (3) cessa a produção de corpos cetônicos.

1. Tratamento de diabetes recém-diagnosticada — Quanto maior a acidose e a produção de corpos cetônicos, maior é a quantidade de insulina necessária. Se o nível de corpos cetônicos for significativo, o pH do sangue venoso será baixo (< 7,30), e o paciente estará desidratado; insulina intravenosa e terapia de reposição de líquidos devem ser administradas (ver a seção Cetonúria, Cetonemia e Cetoacidose, adiante). Se a criança estiver hidratada adequadamente e o pH do sangue venoso estiver normal, uma ou duas injeções via intramuscular ou subcutânea de 0,1-0,2 U/kg de insulina regular — ou preferencialmente de insulina lispro (Humalog, [H]), insulina aspart (NovoLog, [NL]),

ou insulina glulisine (Apidra, [AP]) — no intervalo de uma hora ajudará a inibir a produção de corpos cetônicos. Se a produção de corpos cetônicos for insignificante ou ausente, este esquema não será necessário e as injeções via subcutânea de rotina podem ser iniciadas.

Quando os corpos cetônicos não estão presentes, a criança geralmente responde melhor à insulina, e uma dose diária total de 0,25-0,5 U/kg/24 h (por injeção via subcutânea) pode ser utilizada. Se os corpos cetônicos estiverem ou estiveram presentes, a criança geralmente não produzirá tanta insulina e precisará de um total de 0,5-1 U/kg de insulina em 24 h.

As crianças costumam receber uma mistura de uma insulina de ação rápida (de modo a cobrir ingestão de alimento ou glicemia alta) com uma insulina de ação lenta (para inibir a produção endógena de glicose hepática). Esta é alcançada por meio da combinação de insulinas de formulações diferentes com as propriedades desejadas (Quadro 33-1). As doses são ajustadas em cada injeção durante a primeira semana. No passado, a maioria dos médicos começava o tratamento de crianças recém-diagnosticadas com duas injeções por dia de uma insulina de ação intermediária (p. ex., protamina neutra Hagedorn [NPH] e uma insulina de ação rápida). Aproximadamente dois terços da dose total são dados antes do café da manhã, e o restante antes do jantar. Se a insulina regular humana for utilizada, as injeções serão administradas 30-60 minutos antes das refeições; quando se utilizar H ou NL ou NL como insulina de ação rápida, as injeções serão dadas 10-20 minutos antes de se alimentar. Em crianças pequenas que comem quantidades irregulares de comida, geralmente é útil esperar até depois da refeição para administrar a injeção e decidir a dose apropriada de insulina de ação rápida para cobrir as refeições. As crianças com idade de 4-10 anos podem requerer até 4 unidades de insulina de ação rápida para cobrir o café da manhã e o jantar, ao passo que doses maiores (em geral, 4-10 unidades) de H ou NL ou AP ou insulina regular são proporcionalmente utilizadas para crianças maiores.

Uma abordagem alternativa utilizando uma de duas insulinas basais, insulina glargina (Lantus) ou insulina detemir (Levemir) está atualmente disponível, e muitos médicos iniciam a terapia com uma dessas insulinas. A insulina basal é administrada uma vez ou duas vezes diariamente pela manhã, ou no jantar ou na hora de se deitar, dependendo do paciente e da vontade da família. A dose é ajustada para mais ou menos dependendo dos níveis de glicemia de jejum pela manhã. O regime mais fisiológico de insulina é adicionar H ou NL ou AP antes de cada refeição ou lanche. Crianças que não podem receber H, NL ou AP constantemente no almoço ou com lanches podem receber H ou NL ou AP com NPH durante o café da manhã. A principal vantagem de Lantus e Levemir sobre o esquema de duas injeções diárias de NPH é que os episódios de hipoglicemia grave (principalmente pela noite) são bastante diminuídos com seu uso.

2. Dose de insulina contínua — A dose diária total de insulina pode precisar ser aumentada gradualmente até 1 U/kg (em especial se houver corpos cetônicos no início). Quando a neoglicogênese e a glicólise estão inibidas pela insulina, um período de "lua de mel" ou "graça" é um fenômeno comum. Frequentemente, há uma diminuição temporária na dose de insulina durante este período. Isto ocorre 1-4 semanas depois do diagnóstico em mais de 50% das crianças e tende a durar mais tempo em crianças maiores.

Para ajudar as famílias com o dia a dia de dosagem da insulina regular ou H ou NL ou AP, alguns médicos no início utilizam escalas "ajustáveis", mais recentemente conhecidas como escalas "inteligentes", para enfatizar que a família deve sempre pensar na comida recentemente ingerida ou a ser ingerida, e nos exercícios recentes ou futuros, em adição ao nível de glicemia. Exemplos de escalas "inteligentes" estão incluídas no *Understanding Diabetes*.

Depois de atingida a dosagem apropriada de insulina de ação intermediária (p. ex., NPH) ou lenta (Lantus ou Levemir), ajustes diários geralmente não são necessários. Contudo, uma diminuição pequena pode ser efetuada para uma atividade intensa (p. ex., esportes durante a tarde ou eventos noturnos). Muitas famílias gradualmente aprendem a fazer pequenos ajustes semanais (0,5-1 unidade) na dose de insulina, baseando-se no exame/na dosagem da glicemia capilar em casa. Entender o início, o pico e a duração da ação da insulina é crucial (ver o Quadro 33-1).

Como citado, quando uma das insulinas basais mais fisiológicas (mais próximo da produção humana de insulina), Lantus ou Levemir, é usada, ela deve ser administrada isoladamente na seringa ou na caneta de insulina. Quando um paciente for mudar do esquema de duas injeções diárias de insulina NPH para o uso de Lantus ou Levemir, a dose total de 24 h de NPH será dividida pela metade para ser utilizada como dose inicial. A dose de Lantus ou Levemir é, depois, aumentada ou diminuída de 1 ou 2 unidades a cada poucos dias, com base nos níveis matinais da glicemia de jejum. As metas de glicemia comuns são 70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L) para pré-adolescentes e 70-150 mg/dL (3,9-8,3 mmol/L) para os adolescentes. A insulina de ação rápida (H, NL ou AP) é então dada antes de refeições e lanches, ou uma mistura de H, NL ou AP e NPH é administrada pela manhã e H, NL ou AP no jantar. As doses de H ou NL ou AP podem

Quadro 33-1 Cinética da ação insulínica

Tipo de insulina	Começa a atuar	Principal efeito	Remoção total
De ação rápida			
Regular	30 min	95 min	6-9 h
Humalog, NovoLog, ou Apidra	10-15 min	55 min	4 h
De ação intermediária			
NPH	2-4 h	6-8 h	12-15 h
De ação prolongada			
Lantus ou Levemir	1-2 h	2-23 h	24-26 h
Combinada			
NPH/Regular	30 min	Variável[a]	12-18 h
NPH/75/25[b]	15 min		12-15 h

[a]Disponível em várias combinações para se adaptar às necessidades individuais.
[b]Uma mistura de 75% de NPH e 25% de Humalog.
NPH, protamina neutra Hagedorn.

inicialmente serem baseadas em uma escala "inteligente" (ver discussão anterior) e, posteriormente, podem basear-se na contagem de carboidratos, contanto que a família se torne mais bem informada (ver seção sobre Dieta).

A terapia com insulina subcutânea contínua (bomba de insulina) está sendo utilizada com mais frequência em crianças, em particular com adolescentes emocionalmente maduros que desejam monitorar a glicemia frequentemente e fazer a contagem de carboidratos. As doses basais de insulina (em geral H ou NL ou AP) são determinadas pelo médico, com doses em bolo antes das refeições, estabelecidas pelo paciente (um adulto responsável), dependendo da quantidade de carboidratos na comida a ser ingerida. A terapia com a bomba de insulina e o monitoramento contínuo da glicemia (CGM- *continous glucose monitoring*) são discutidos com maior profundidade em *Understanding Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors*.

Os esquemas a seguir constituem o controle intensivo do diabetes: (1) três ou mais injeções de insulina por dia, ou terapia com bomba de insulina; (2) quatro ou mais medições da glicemia por dia; (3) atenção cuidadosa à ingestão dietética; e (4) contato assíduo com o fornecedor de cuidados de saúde. Foi demonstrado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) que essa abordagem resulta em uma melhora no controle da glicemia e reduz o risco para as complicações na retina, renais, cardiovasculares e neurológicas do diabetes. Todos os adolescentes com controle da glicemia subótimo dispostos a cumprir as determinações devem ser considerados para o controle intensivo do diabetes.

3. Tratamento do diabetes tipo 2 — O tratamento do diabetes tipo 2 em crianças varia de acordo com a gravidade da doença. Se a fração de hemoglobina glicada (HbA1c) ainda for normal (ou próxima do normal) e os níveis de corpos cetônicos não forem moderada ou significativamente aumentados, modificar o estilo de vida (preferencialmente para a família inteira) será a terapia de primeira linha. Isto deve incluir redução da ingestão calórica e aumento dos exercícios físicos. Se a fração de HbA1c for ligeiramente elevada (6,2-9,0%) e os níveis de corpos cetônicos não forem moderada ou significativamente aumentados, um agente hipoglicemiante oral pode ser testado. A metformina é em geral utilizada junto com a modificação do estilo de vida, começando com uma dose de 250-500 mg uma vez por dia. Se necessário, e se a adaptação digestiva já tiver ocorrido, a dose pode ser gradualmente aumentada para 1 g, 2 vezes/dia. Se as manifestações forem mais graves, com níveis de cetonas na urina moderada ou significativamente aumentados, ou o β-hidroxibutirato no sangue for superior a 1,0 mmol/L, o tratamento inicial será semelhante ao do diabetes tipo 1 (incluindo a insulina por via intravenosa ou subcutânea). Hipoglicemiantes orais podem ser utilizados posteriormente, principalmente se a perda de peso tiver sido bem-sucedida.

C. Dieta

Os pilares do tratamento dietético são discutidos em detalhe no *Understanding Diabetes*. A American Diabetes Association não recomenda mais uma dieta para o diabético. Em vez disso, a terapia nutricional para pessoas com diabetes deve ser individualizada, considerando hábitos alimentares culturais de costume do paciente e outras circunstâncias do estilo de vida. Algumas famílias e crianças (principalmente aquelas com problemas de peso) consideram equivalentes dietéticos úteis, de início, enquanto estão aprendendo as categorias dos alimentos. Diminuição da quantidade por porção e da gordura e das comidas *fast-food* são especialmente importantes para os jovens com diabetes tipo 2. A maioria dos centros de referência utiliza hoje a troca de carboidratos, de agora em diante designada como "conta de carboidratos", a fim de ajudar a determinar a dose de insulina para abranger a comida. A DCCT considerou que quatro fatores nutricionais contribuíram para melhorar o controle da glicemia (baixos valores de HbA1c): (1) aderir ao plano alimentar; (2) evitar lanches extras; (3) evitar o tratamento excessivo para baixos níveis de glicose no sangue (hipoglicemia); e (4) iniciar o tratamento para altos níveis de glicose no sangue. Outros dois fatores nutricionais incluem ajustar a dose de insulina de acordo com as refeições e manter uma rotina consistente de lanches noturnos. O DCCT popularizou o plano dietético de "contagem de carboidratos", no qual a dosagem de H ou NL ou AP ou de insulina regular é alterada em cada injeção para ajustar a quantidade de carboidrato a ser consumido e a quantidade de exercício físico. Uma contagem de carboidratos é de 15 g de glicose nos EUA (10 g no Reino Unido). Uma fórmula comum é usar 1 unidade de H ou NL ou AP para cada 15 g de carboidratos ingerida, embora essa proporção deva ser ajustada (usando os níveis de glicose no sangue duas horas após as refeições) para cada pessoa.

D. Exercício

Exercício aeróbico regular — pelo menos 30 minutos por dia — é importante para crianças com diabetes. O exercício promove uma sensação de bem-estar, ajuda a aumentar a sensibilidade à insulina e ajuda a manter o peso, a pressão arterial e os níveis de gordura no sangue adequados. O exercício pode também ajudar a manter a circulação periférica normal nos anos futuros. Isto é particularmente importante para crianças com diabetes tipo 2. Hipoglicemia durante o exercício ou nas 2-12 h após o exercício (hipoglicemia tardia) pode ser evitada pelo monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea antes, durante e após o exercício; às vezes, pela redução da dose da insulina ativa no momento (ou depois) do exercício; e pelo fornecimento de lanche extra. Crianças que usam bombas de insulina devem reduzir a dose de insulina "em bolo" pré-exercício, bem como a dose basal durante o (e às vezes depois do) exercício. Em geral, quanto maior e mais cansativa a atividade, maior a redução da dose de insulina. Lanches extras também devem ser ingeridos. Quinze gramas de glicose geralmente cobrem cerca de 30 minutos de exercício. Utilizar bebidas contendo 5-10% de glicose, como Gatorade, durante o período de exercício é muitas vezes benéfico.

E. Controle do estresse

Controlar o estresse é importante a curto prazo, pois os hormônios do estresse aumentam a glicemia. Perturbações emocionais crônicas podem levar ao esquecimento de injeções e outros problemas de adesão. Quando isto acontece, o aconselhamento para a família e para a criança torna-se uma importante parte do cuidado com o diabetes.

Quadro 33-2 Glicemia ideal após 2 ou mais horas de jejum[a]

Idade (anos)	Glicemia
4 ou menos	80-200 mg/dL (4,6-11 mmol/L)
5-11	70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L)
12 ou mais	70-150 mg/dL (3,9-8,3 mmol/L)

[a]Pelo menos metade dos valores devem estar abaixo do limite superior para se ter um bom valor de HbA1c. O valor também deve estar abaixo dos limites superiores quando testados 2 h após alimentação.

F. Medida domiciliar da glicemia

Todas as famílias devem ser capazes de monitorar os níveis de glicemia três ou quatro vezes por dia — e com maior frequência em crianças pequenas e pacientes que têm problemas para controlar a glicose ou doenças intercorrentes. Os níveis de glicose no sangue podem ser monitorados usando-se qualquer um dos medidores disponíveis, que geralmente têm uma precisão de 90% ou mais. Os níveis almejados quando nenhum alimento tiver sido ingerido por 2 ou mais horas variam de acordo com a idade (Quadro 33-2).

Os resultados da glicemia devem ser registrados e avaliados periodicamente pela família para procurar por padrões e fazer alterações na dose de insulina. Se mais de 50% dos valores estão acima do desejável para a idade ou mais de 14% abaixo dos níveis desejados, a dose de insulina geralmente precisa ser ajustada. Algumas famílias são capazes de fazer essas alterações de forma independente (sobretudo após o primeiro ano), e outras precisam de ajuda do profissional da saúde. Crianças com diabetes devem ser avaliadas por um médico a cada 3 meses, o que fornece uma oportunidade para ajustar as doses de insulina de acordo com as alterações no crescimento e nos níveis de glicose no sangue, bem como para verificar se há alterações no exame físico (p. ex., olhos e tireoide). CGM está, agora, sendo usado em algumas crianças e adolescentes. Os níveis de glicose subcutânea são obtidos a cada 1-5 minutos a partir de um sensor colocado sob a pele. Como ocorre com a terapia com a bomba de insulina, educação/orientação adicional, geralmente em um centro especializado em diabetes, é necessária.

G. Avaliação laboratorial

Juntamente às medições domiciliares de glicemia e dos níveis de corpos cetônicos no sangue e na urina, a HbA1c deve ser medida a cada 3 meses. Este exame reflete a frequência de episódios de hiperglicemia ao longo dos 3 meses anteriores. Os valores normais variam de acordo com o laboratório do teste, mas geralmente são abaixo de 6,2% HbA1c. Os valores desejados baseiam-se na idade. Para o método da HbAc1, os valores são os seguintes: 12-19 anos, menor que 7,5%; 6-11 anos, menor que 8,0%; e menos de 5 anos, 1,5-8,5%. Valores maiores são permitidos em crianças mais jovens para diminuir as chances de hipoglicemia, pois o cérebro ainda está se desenvolvendo e elas podem não relacionar os sintomas de hipoglicemia com a necessidade de tratamento. Baixos valores de HbA1c estão geralmente associados a um risco maior de hipoglicemia (ver na próxima seção). Médias "longitudinais" maiores que 33% acima do limite superior da normalidade estão associadas a um maior risco para complicações tardias dos rins e da retina. No grupo de controle rígido do DCCT, os baixos valores de HbA1c resultaram em uma redução de mais de 50% nas complicações diabéticas da retina, renais, cardiovasculares e neurológicas.

Como a aterosclerose é a maior causa de morte nos pacientes idosos com diabetes, é importante medir o colesterol sérico, o colesterol LDL e o colesterol HDL uma vez por ano. Os níveis de colesterol devem estar abaixo de 200 mg/dL, e os de LDL, abaixo de 100 mg/dL, em pacientes diabéticos após a puberdade.

Quando se chega à puberdade e o indivíduo já tem diabetes há 3 anos ou mais, a albuminúria deve ser medida (assim como a microalbuminúria) em duas amostras de urina separadas, uma vez por ano (ver a seção Complicações Crônicas, mais adiante). Isto pode ser feito utilizando-se coletas de "urina de uma noite" ou "primeira urina da manhã" (expresso por miligrama de creatinina). Os valores normais diferem de acordo com o método do laboratório, mas geralmente são abaixo de 20 mcg/min (ou 30 mcg/mg de creatinina). Pessoas com diabetes tipo 2 devem fazer esse exame o mais rápido possível depois do diagnóstico e então anualmente.

Os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) devem ser medidos anualmente. Em geral, este é o primeiro exame a se tornar anormal na tireoidite autoimune, comumente associada a diabetes tipo 1. Nos últimos anos, demonstrou-se que os anticorpos transglutaminase, confiáveis preditores de doença celíaca, são mais comuns em crianças com diabetes, bem como em seus irmãos. O risco para doença celíaca está associado a HLA-DR3 e é mais frequente em crianças com diabetes (a doença celíaca ocorre em cerca de 5%). Os anticorpos da doença celíaca devem ser pesquisados em crianças com baixo crescimento (sobretudo quando não há relação com um controle precário da glicose) ou naquelas que manifestam sintomas gastrintestinais. O autoanticorpo contra a 21-hidroxilase, um marcador de risco aumentado para doença de Addison, está presente em aproximadamente 1,3% dos pacientes com diabetes tipo 1, apesar de a doença de Addison se desenvolver em apenas um terço dos indivíduos anticorpo-positivos.

Diabetes tipo 2 é uma doença não autoimune, e os exames de anticorpos anti-ilhotas são negativos. Insulina elevada e o nível de peptídeo C também são úteis, indicando que a produção de insulina está normal ou elevada. Deve-se suspeitar de formas monogenéticas de diabetes em crianças não obesas nas quais não há sinais de resistência à insulina, em diabetes que iniciou depois da puberdade.

Uma lista das contribuições do médico para um bom cuidado com o diabetes é mostrada no Quadro 33-3.

Complicações agudas

A. Hipoglicemia

Hipoglicemia (ou reação da insulina) é definida como um nível de glicose no sangue menor que 60 mg/dL (3,3 mmol/L). Em pré-escolares, valores abaixo de 70 mg/dL (3,9 mmol/L) devem

Quadro 33-3 Lista das contribuições do médico para um bom controle da diabetes

Variável	Frequência da medida	Testes e valores
Glicemia	3-4 vezes ao dia	Ver Quadro 33-2
Hemoglobina A1c	A cada 3 meses	Ver texto
Microalbumina na urina	Anualmente após 3 anos de diabetes (pacientes na puberdade)	< 20 mcg/min
Encaminhamento ao oftalmologista	Anualmente após 3 anos de diabetes (aos 10 anos de idade ou mais)	Imagem da retina
Sinais de outras endocrinopatias	Avaliar pelo menos anualmente (p. ex., aumento da tireoide)	(p. ex., TSH: 0,5-5,0 UI/mL)
Lipidograma	Anualmente	Colesterol < 200 mg/dL; LDL < 100 mg/dL

LDL, lipoproteína de baixa densidade; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

ser motivo de preocupação. Os sintomas comuns de hipoglicemia são fome, fraqueza, tremores, sudorese, sonolência (em momento inapropriado), cefaleia e mudanças de comportamento. As crianças aprendem a reconhecer episódios de hipoglicemia em diferentes idades, mas podem muitas vezes relatar que se sentem "estranhas" na idade de 4-5 anos. Se a hipoglicemia não for tratada imediatamente com açúcar comum, a hipoglicemia poderá resultar na perda da consciência ou em convulsões. Se a hipoglicemia permanecer não tratada por várias horas, pode ocorrer dano ao cérebro ou morte.

Rotina diária uniforme, dose correta de insulina, monitoramento constante da glicemia, controle dos lanches, compromisso dos pacientes e dos pais e boa orientação são importantes para prevenir hipoglicemia grave. A insulina não deve ser injetada antes do banho. O calor aumenta a circulação da pele e causa a absorção acelerada da insulina. Utilização de insulina H, ou NL ou AP ou Lantus também ajuda a diminuir a ocorrência de hipoglicemia.

O tratamento de um episódio de hipoglicemia leve inclui dar 120 mL de suco, um refrigerante contendo açúcar, ou leite e aguardar 10 minutos. Se a glicemia ainda permanece abaixo de 60 mg/dL (3,3 mmol/L), repetem-se as bebidas. Se o nível de glicose no sangue está acima de 60 mg/dL, alimentos sólidos são oferecidos. Hipoglicemia moderada, na qual a pessoa está consciente, mas é incoerente, é tratada com meio frasco de glicose concentrada (p. ex., Insta-Glicose ou bolo congelado) apertada entre os lábios e a gengiva e atingindo a garganta para estimular a deglutição.

No estudo DCCT, 10% dos pacientes com o tratamento padrão e 25% dos com controle rigoroso de insulina — bombas de insulina ou três ou mais injeções de insulina por dia — tiveram um ou mais episódios de hipoglicemia a cada ano. As famílias são aconselhadas a ter glucagon em casa e a tratar a hipoglicemia com a administração via subcutânea ou intramuscular de injeções de 0,3 mL (30 unidades em uma seringa de insulina) para crianças menores que 5 anos, e 0,5 mL (50 unidades) para as com mais de 5 anos. Alguns pacientes (geralmente aqueles que têm diabetes por mais de 10 anos) não conseguem reconhecer os sintomas da baixa glicose no sangue (hipoglicemia inadvertida). Para esses indivíduos, o controle da glicose deve ser mais liberal, para prevenir os episódios de hipoglicemia graves. A utilização do monitoramento contínuo da glicose/glicemia deve ser considerada. A equipe escolar, os treinadores de esportes e as babás devem ser treinados para identificar e tratar a hipoglicemia.

B. Cetonúria, cetonemia e cetoacidose

As famílias devem ser orientadas a examinar os níveis de corpos cetônicos no sangue e na urina durante qualquer doença (incluindo episódio único de vômito) ou em qualquer ocasião em que a glicemia de jejum esteja acima de 240 mg/dL (13,3 mmol/L), ou em que a glicemia randômica esteja acima de 300 mg/dL (16,6 mmol/L). Se for detectada cetonúria moderada ou significativa, ou os corpos cetônicos no sangue (β-hidroxibutirato — usando o medidor "Precision Xtra") estiverem acima de 1,0 mmol/L, o profissional de saúde deverá ser chamado. Em geral, 10-20% da dose diária total de insulina é dada via subcutânea como insulina H ou NL ou AP (ou insulina regular) a cada 2-3 h, até que os corpos cetônicos diminuam. Isto previne que a cetonúria e a cetonemia progridam para a cetoacidose e permite que a maioria dos pacientes receba tratamento em casa por meio do telefone. É encorajado o uso de sucos e outras bebidas para ajudar a excretar os corpos cetônicos e evitar desidratação. Se ocorrerem respirações profundas (ritmo de Kussmaul) ou fraqueza excessiva, o paciente deverá ser prontamente avaliado por um médico.

Acidose (pH venoso < 7,30) atualmente está presente em menos de 25% das crianças recém-diagnosticadas. A acidose também pode ocorrer naquelas com diabetes diagnosticado cujos níveis sanguíneos ou urinários de corpos cetônicos não são medidos ou cujos pais ou responsáveis deixam de contatar o profissional de saúde quando os níveis de corpos cetônicos estão elevados. Episódios repetidos de cetoacidose geralmente resultam de injeções de insulina esquecidas e apontam que o aconselhamento deve ser indicado e que um adulto responsável deve tomar conta do cuidado do diabetes. Se, por alguma razão, isso não for possível, poderá ser necessária uma mudança na situação de vida da criança.

O tratamento da cetoacidose diabética (CAD) se baseia em quatro princípios fisiológicos: (1) restauração do volume de líquidos, (2) inibição da lipólise e retomada da utilização de glicose, (3) reposição de eletrólitos e (4) correção da acidose. Os exames laboratoriais no início do tratamento devem incluir pH do sangue venoso, glicemia e perfil de eletrólitos. CAD leve é definida como um pH venoso de 7,2-7,3; CAD moderada, um pH de 7,10-7,19; e CAD grave, um pH abaixo de 7,10. Pacientes com CAD grave devem ser hospitalizados em uma UTI pediátrica, se disponível no local. Em casos mais graves, pode ser benéfico determinar a osmolaridade e os níveis de cálcio e fósforo e ureia no sangue. Episódios graves e moderados de CAD geralmente requerem determinações de hora em hora dos níveis séricos de

glicose, eletrólitos e pH venoso; ao passo que estes parâmetros podem ser medidos a cada duas horas, se o pH for de 7,20-7,30.

1. Restauração do volume de líquidos — Desidratação é considerada como (1) perda aguda de peso (se um peso anterior recente for conhecido), (2) secura das membranas da mucosa oral, (3) hipotensão e (4) taquicardia. O tratamento inicial é com soro fisiológico (0,9%), 10-20 mL/kg durante a primeira hora. Se a criança continuar a exibir sinais de desidratação, será indicada a repetição do processo durante a segunda hora. O volume total de líquidos durante as 4 primeiras horas de tratamento não deve exceder 40 mL/kg, devido à ameaça de edema cerebral (ver a seção de Tratamento do Edema Cerebral, mais adiante). Albumina humana, 10 mL/kg de uma solução a 5%, pode ser administrada por 30 minutos se o paciente se encontrar em choque. Após a expansão inicial, solução com metade da concentração fisiológica (0,45%) geralmente é administrada na fase de manutenção 1,5 vezes. Líquidos da fase de manutenção são discutidos no Capítulo 44.

2. Inibição da lipólise e retomada da utilização de glicose — A insulina interrompe a quebra das gorduras e a formação de corpos cetônicos. Insulina regular é geralmente administrada via intravenosa na razão de 0,1 U/kg/h. A solução de insulina deve ser administrada por uma bomba e pode ser preparada diluindo-se 30 unidades de insulina regular em 150 mL de soro fisiológico 0,9% (1 U/5 mL). Se os níveis de glicose caírem abaixo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), deverá ser adicionada dextrose a 5% à solução intravenosa. Se a glicose continuar abaixo de 120 mg/dL (6,6 mmol/L) pode-se adicionar dextrose a 10%. Se necessário, a dose de insulina pode ser reduzida a 0,05 U/kg/h; no entanto, ela não deve ser interrompida até que o pH sanguíneo venoso chegue a 7,30. A meia-vida da insulina por via intravenosa é de 6 minutos, ao passo que, por via subcutânea, a insulina H, NL ou AP leva 10-15 minutos, e a insulina regular leva 30-60 minutos, para começar a agir. Deste modo, frequentemente, é melhor continuar com a insulina intravenosa até que a insulina por via subcutânea possa começar a atuar.

3. Reposição de sais/eletrólitos — Em pacientes com CAD, tanto o sódio como o potássio são excretados na urina com os corpos cetônicos e estão espoliados. Além do esgotamento das reservas corporais, as concentrações séricas de sódio podem estar falsamente diminuídas pela hiperglicemia, fazendo com que a água seja puxada para o espaço intravenoso, e pela hiperlipidemia, se as gorduras substituírem parte da água no soro utilizado para a análise eletrolítica. Em geral, o soro é reposto adequadamente utilizando-se soro fisiológico ou solução com metade da concentração fisiológica nos líquidos de reidratação, como foi discutido anteriormente. Os níveis séricos de potássio podem estar elevados de início devido à incapacidade do potássio de permanecer na célula na presença de acidose (embora o potássio total do corpo esteja baixo). Não deve ser administrado potássio até que se saiba se os níveis séricos de potássio estão baixos ou normais e o pH acima de 7,10. Depois, o potássio é administrado, geralmente, na concentração de 40 mEq/L, metade (20 mEq/L) como acetato de potássio ou como cloreto de potássio, e a outra metade como fosfato de potássio (20 mEq/L). Pode ocorrer hipocalcemia se todo o fosfato for dado como sais de fosfato; ocorrerá hipofosfatemia se nenhuma das formas de potássio administrado for de algum sal de fosfato.

4. Correção da acidose — A correção da acidose se dá com a restauração do volume de líquidos e da glicólise aeróbia (respiração aeróbia) e com a inibição da cetogênese pela insulina administrada. Como mencionado, a medida do pH no sangue venoso (idêntico ao pH do sangue arterial) revela a gravidade da acidose. Geralmente, não se administra bicarbonato, mesmo com CAD grave.

5. Tratamento do edema cerebral — Demonstrou-se, por TC, que certo grau de edema cerebral é comum na CAD. Sintomas clínicos associados são raros, imprevisíveis e podem estar associados a morte. O edema cerebral pode estar relacionado com algum grau de desidratação, hiperventilação e hipoperfusão cerebral, quando da manifestação dos sintomas. Em geral, recomenda-se que não sejam administrados mais de 40 mL/kg de líquidos nas 4 primeiras horas de tratamento. O edema cerebral é mais comum com pH inferior a 7,1, pressão parcial de dióxido de carbono arterial abaixo de 20 mmHg, ou quando se perceber que o sódio sérico está diminuindo, ao invés de aumentar. Sinais neurológicos precoces incluem cefaleia, sonolência excessiva e pupilas dilatadas. A terapia imediata deve incluir elevação da cabeça no leito, hiperventilação, manitol (1 g/kg durante 30 minutos) e restrição de líquidos. Se o edema cerebral não for detectado e tratado precocemente, mais de 50% dos pacientes morrerão ou ficarão com sequelas cerebrais permanentes.

Complicações crônicas

Informações recentes do grupo de tratamento intensivo do estudo DCCT apontaram que menos de 1% dos pacientes ficaram cegos ou exigiram terapia de substituição renal depois de 30 anos com diabetes tipo 1. Os fatores que diminuem bastante a propensão para isso são manter as taxas longitudinais de HbA1c em um bom patamar, manter a pressão sanguínea abaixo do 90º percentil para a idade e abster-se do hábito de fumar e ou de mascar tabaco. Exames de retina anuais e exame de microalbuminúria são importantes para crianças com 10 anos ou mais que têm diabetes há 3 anos ou mais (ver seção sobre Avaliação Laboratorial). Dados atuais mostram que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina pode reverter ou retardar danos aos rins, quando detectados na fase de microalbuminúria (20-300 mcg/min). Da mesma forma, o tratamento a *laser* para coagular a proliferação capilar evita o sangramento e o extravasamento de sangue para humor vítreo ou para atrás da retina. Este tratamento ajuda a evitar o descolamento da retina e a preservar a visão útil para muitas pessoas com retinopatia diabética proliferativa.

American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S13.

American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000;23:381 [PMID: 10868870].

Chase HP: *Understanding Diabetes*, 11th ed. SFI, 2006. Available from Children's Diabetes Foundation, 777 Grant Street, Suite 302, Denver, CO 80203 for $25.00 (phone: 1-800-695-2873; free on web site: http://www.barbaradaviscenter.org).

Chase HP: *Understanding Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors*, 1st ed. SFI, 2007. Available from Children's Diabetes Foundation, 777 Grant Street, Suite 302, Denver, CO 80203 for $15.00 (phone: 1-800-695-2873; free on web site: http://www.barbaradaviscenter.org).

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration. Arch Intern Med 2009;169 (14):1307

Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393 [PMID: 11832527].

Glaser N et al.: Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. J Pediatr 2008 Oct;153(4):541–546 [PMID: 18589447].

Scrimgeour L et al.: Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2007;9(5):421.

34 Erros inatos do metabolismo

Janet A. Thomas, MD
Johan L. K. Van Hove, MD, PhD, MBA

Os distúrbios em que defeitos monogênicos causam bloqueios clinicamente significativos em rotas metabólicas são denominados erros inatos do metabolismo. Antigamente considerados raros, os erros inatos identificados tem aumentado em número de modo extraordinário, e hoje se sabe que afetam 1:1.500 crianças. Muitos desses distúrbios podem ser tratados com eficácia. Mesmo quando o tratamento não está disponível, o diagnóstico correto permite que os pais tomem decisões esclarecidas quanto aos filhos.

Nos distúrbios metabólicos, a patologia geralmente resulta do acúmulo de um substrato enzimático anterior a um bloqueio metabólico ou da deficiência de um produto de reação. Em alguns casos, o substrato enzimático acumulado é difusível e tem efeitos adversos em órgãos distantes; em outros casos, como nas doenças do armazenamento lisossômico, o substrato acumula-se principalmente no local de origem. As manifestações clínicas dos erros inatos variam de maneira ampla, existindo formas leves e graves de todos os distúrbios. Muitos pacientes não correspondem ao fenótipo clássico, porque as mutações não são idênticas em pacientes diferentes, ainda que ocorram no mesmo gene.

A primeira estratégia terapêutica é reforçar a atividade enzimática reduzida. A substituição gênica é o objetivo de longo prazo, mas os problemas de distribuição do gene aos órgãos-alvo e de controle da ação gênica tornam irrealista essa opção terapêutica atualmente. A terapia de substituição enzimática, usando enzima recombinante de administração intravenosa, foi desenvolvida como uma estratégia eficiente nos distúrbios do armazenamento lisossômico. O transplante de órgãos (fígado ou medula óssea) pode proporcionar uma fonte enzimática para algumas condições.

Às vezes, doses farmacológicas de um cofator, como uma vitamina, podem ser eficazes no restabelecimento da atividade enzimática. A atividade residual pode ser aumentada pela estimulação farmacológica da transcrição (*transcriptional upregulation*) ou pela estabilização do produto proteico por meio de terapia com chaperonas.

Alternativamente, algumas estratégias são planejadas para manejar as consequências da deficiência enzimática. Usam-se meios de evitar o acúmulo do substrato, incluindo a restrição do precursor na dieta (p. ex., dieta pobre em fenilalanina, na fenilcetonúria), a abstenção do catabolismo, a inibição de uma enzima na síntese do precursor (p. ex., NTBC na tirosinemia tipo I) ou a remoção farmacológica do substrato acumulado (p. ex., terapia com glicina na acidemia isovalérica) ou por diálise. Um metabólito produzido inadequadamente também pode ser suplementado (p. ex., administração de glicose na doença de armazenamento do glicogênio tipo I).

Os erros inatos manifestam-se em qualquer tempo, afetam qualquer sistema orgânico e mimetizam muitos problemas pediátricos comuns.

Este capítulo enfoca a ocasião em que se deve considerar o distúrbio metabólico no diagnóstico diferencial de problemas pediátricos comuns. A seguir, alguns dos distúrbios mais importantes são discutidos detalhadamente.

DIAGNÓSTICO

SUSPEITANDO DE ERROS INATOS

Os erros inatos devem ser considerados no diagnóstico diferencial de recém-nascidos muito doentes, crianças com crises convulsivas, neurodegeneração, êmese recorrente, quadro clínico como o da síndrome de Reye, doença do parênquima hepático, miocardiopatia, acidose metabólica inexplicada, hiperamonemia e hipoglicemia. A deficiência mental, o atraso no desenvolvimento e a deficiência do crescimento frequentemente estão presentes, mas têm pouca especificidade. Deve-se suspeitar de erros inatos quando (1) os sintomas acompanham as mudanças de dieta, (2) o desenvolvimento da criança regride, (3) a criança apresenta preferência ou aversão por alimentos específicos, ou (4) a família tem história de consanguinidade parental ou de problemas sugestivos de erro inato, como deficiência ou mortes inexplicáveis em familiares de primeiro e segundo graus.

Os sinais físicos associados aos erros inatos incluem alopecia ou cabelos anormais, mancha vermelho-cereja na retina ou retinite pigmentar, cataratas ou opacidade de córnea, hepatomegalia ou esplenomegalia, traços grosseiros, alterações esqueléticas (inclusive giba), involução neurológica e ataxia ou distonia intermitente ou progressiva. Outros aspectos que talvez sejam importantes no contexto de uma história suspeita incluem

deficiência do desenvolvimento, microcefalia, exantema, icterícia, hipotonia e hipertonia.

A descoberta de uma causa imediata de sintomas não exclui um erro inato subjacente. Por exemplo, a acidose tubular renal e a cirrose podem ser devidas a um erro inato subjacente. As crises agudas podem ser desencadeadas por infecções intercorrentes em certos erros inatos. Alguns erros metabólicos sugerem um diagnóstico de trauma não acidental (p. ex., acidemia glutárica tipo I) ou envenenamento (p. ex., acidemia metilmalônica). Além disso, as crianças com erros metabólicos podem ser sujeitas a maior risco de abuso ou negligência infantil, devido a sua irritabilidade frustrante.

ESTUDOS LABORATORIAIS

O Quadro 34-1 apresenta as características clínicas e laboratoriais comuns de diferentes grupos de erros inatos, e o Quadro 34-2 lista os testes laboratoriais mais comuns usados para diagnosticar essas doenças, oferecendo sugestões sobre seu uso.

Quase sempre são necessários estudos laboratoriais para o diagnóstico de erros inatos. Os eletrólitos e o pH séricos devem ser usados para se estimar o intervalo aniônico (*ânion gap*) e o equilíbrio acidobásico. Os níveis séricos de lactato, de piruvato e de amônia encontram-se disponíveis na maioria dos hospitais, mas é necessário cuidado na obtenção apropriada das amostras. Os estudos de aminoácidos, acilcarnitina e ácidos orgânicos devem ser realizados em estabelecimentos especializados para garantir sua análise e interpretação acuradas. Numerosos erros inatos são diagnosticados mediante sequenciamento do DNA, mas a interpretação de mutações particulares pode ser problemática.

O médico deve conhecer quais condições um teste pode detectar e quando pode detectá-las. Por exemplo, os ácidos orgânicos urinários podem ser normais em pacientes com deficiência de acil-CoA-desidrogenase de cadeia média ou deficiência de biotinidase; a glicina pode estar elevada somente no líquido cerebrospinal (LCS), em pacientes com encefalopatia glicínica. Um resultado normal em um estado fisiológico pode ser anormal em outro. Por exemplo, a urina de uma criança que se torna hipoglicêmica sob jejum prolongado deve ser positiva para cetonas. Nessa criança, a ausência de cetonas na urina sugere um defeito na oxidação de ácidos graxos.

As amostras usadas para diagnosticar uma doença metabólica podem ser obtidas em necropsias, de maneira oportuna, e podem ser analisadas diretamente ou armazenadas em congelador até que sua análise particular seja justificada pelos resultados do exame póstumo, por novas informações clínicas ou avanços recentes nesse campo. O estudo de outros membros da família pode ajudar no estabelecimento do diagnóstico de um paciente falecido. Talvez seja possível demonstrar que os pais são portadores heterozigotos de um distúrbio específico ou que um irmão tem a mesma condição.

SITUAÇÕES CLÍNICAS COMUNS

1. Deficiência mental

Alguns erros inatos podem causar deficiência mental, sem outras características distintivas. As análises de aminoácidos séricos, ácidos orgânicos na urina e ácido úrico sérico devem ser obtidas para todo paciente com deficiência mental inespecífica. As triagens urinárias para mucopolissacarídeos e succinilpurinas, bem como os testes séricos para glicoproteínas deficientes em carboidratos são úteis, porque esses distúrbios nem sempre apresentam traços físicos específicos. A ausência de fala pode indicar distúrbios da creatina. As anormalidades encefálicas, detectadas por ressonância magnética, podem sugerir grupos específicos de distúrbios (p. ex., as anormalidades corticais migratórias nos distúrbios da biogênese peroxissômica).

2. Apresentação aguda no neonato

A doença metabólica aguda no neonato resulta, com maior frequência, de distúrbios do metabolismo de carboidratos e proteínas, podendo ser clinicamente indistinguível de sepse. Os principais sintomas incluem nutrição insuficiente, vômitos, estado mental ou tônus muscular alterados, nervosismo, convulsões e icterícia. A acidose ou o estado mental alterado desproporcionalmente aos sintomas sistêmicos deve aumentar a suspeita de um distúrbio metabólico. Os exames laboratoriais devem abranger eletrólitos, amônia, lactato, glicose, pH sanguíneo, cetonas e substâncias redutoras na urina. Se houver suspeita de encefalopatia glicínica, devem ser avaliados os aminoácidos no LCS. A análise dos aminoácidos no soro e na urina, dos ácidos orgânicos urinários e da acilcarnitina sérica deve ser realizada em amostras coletadas antes de cessar a alimentação oral. A miocardiopatia ou as arritmias ventriculares neonatais devem ser investigadas com a análise da acilcarnitina sérica.

3. Vômitos e encefalopatia no lactente ou na criança maior

Devem ser analisados os eletrólitos, a amônia, a glicose, o pH da urina e as substâncias redutoras e cetonas urinárias em todos os pacientes com vômitos e encefalopatia, antes de algum tratamento que afete os resultados. As amostras para análise de aminoácidos séricos, perfil da acilcarnitina sérica e ácidos orgânicos na urina devem ser obtidas o mais breve possível. Na apresentação de uma síndrome como a de Reye (i.e., vômitos, encefalopatia e hepatomegalia), os aminoácidos, as acilcarnitinas e os ácidos orgânicos devem ser avaliados imediatamente. A hipoglicemia com urina inapropriadamente baixa e cetonas séricas sugerem o diagnóstico de defeitos da oxidação de ácidos graxos.

4. Hipoglicemia

A duração do jejum, a presença ou a ausência de hepatomegalia e a respiração de Kussmaul fornecem indícios para o diagnóstico diferencial da hipoglicemia. Os níveis séricos de insulina, cortisol e hormônio de crescimento devem ser obtidos no momento da apresentação. Também devem ser analisados as cetonas e os ácidos orgânicos na urina, o lactato no plasma, o perfil da acilcarnitina e os níveis de carnitina, amônia e ácido úrico no soro. A produção de corpos cetônicos em geral não é eficiente no neonato, e a cetonúria em um neonato hipoglicêmico ou acidótico sugere um erro inato. Na criança maior, os níveis cetônicos inapropriadamente baixos na urina sugerem um erro inato da oxidação de ácidos graxos. A avaliação da produção de cetonas requer medidas quantitativas simultâneas de 3-hidroxibutirato, acetoacetato e ácidos graxos livres no soro em relação à duração suficiente do jejum e à idade. Os metabólitos obtidos durante o episódio agudo podem ser muito úteis, tornando desnecessário um teste formal em jejum.

Quadro 34-1 Apresentação de características clínicas e laboratoriais de erros inatos

	Defeitos do metabolismo de carboidratos	Defeitos do metabolismo de aminoácidos[a]	Distúrbios dos ácidos orgânicos[b]	Defeitos da oxidação de ácidos graxos	Defeitos do metabolismo das purinas	Doenças do armazenamento lisossômico	Distúrbios peroxissômicos	Distúrbios do metabolismo energético
Neurodesenvolvimento								
Deficiência mental/do desenvolvimento	+	+++	+++	+	++	+++	+++	+++
Involução do desenvolvimento	–	–	+	–	+	+++	+++	+++
Encefalopatia aguda	+++	+++	+++	+++	–	–	–	+
Convulsões	+	+++	+++	+	–	+++	++	+++
Ataxia/distúrbio do movimento	–	+	++	–	+++	–	–	+++
Hipotonia	+	++	++	+++	–	+	+++	+++
Hipertonia	–	++	+++	–	++	+	–	++
Comportamento anormal	–	++	++	–	++	++	–	+
Crescimento								
Deficiência de crescimento	+++	+++	+++	+	–	+	–	++
Baixa estatura	++	–	+	–	–	++	–	++
Macrocefalia	–	–	+	–	–	++	++	–
Microcefalia	+	++	+++	–	–	+	–	++
Geral								
Vômitos/anorexia	++	+++	+++	+	–	–	++	+
Aversão ou ânsia por alimentos	++	+++	+++	–	–	–	–	–
Odor	–	++	++	–	–	–	–	–
Características dismórficas	–	+	+	–	–	++	++	–
Malformações congênitas	–	++	++	–	–	–	++	+
Organoespecíficos								
Hepatomegalia	+++	–	++	+++	–	+++	+++	+
Doença hepática/cirrose	++	+	–	+	–	–	+	++
Esplenomegalia	–	–	–	–	–	++	+	–
Displasia esquelética	–	–	–	–	–	++	++	–
Miocardiopatia	+	–	+	+++	–	++	–	+++
Taquipneia/hiperpneia	++	++	++	++	–	–	–	+
Exantema	–	++	++	–	–	–	–	–
Alopecia ou cabelos anormais	–	+	++	–	–	–	+	–
Cataratas ou opacidade da córnea	++	–	–	–	–	++	–	+
Anormalidade retiniana	–	+	+	+	–	++	++	++
Infecções frequentes	++	–	++	–	++	–	–	–
Surdez	–	–	+	–	–	++	–	+++

(continua)

Quadro 34-1 Apresentação de características clínicas e laboratoriais de erros inatos (*continuação*)

	Defeitos do metabolismo de carboidratos	Defeitos do metabolismo de aminoácidos[a]	Distúrbios dos ácidos orgânicos[b]	Defeitos da oxidação de ácidos graxos	Defeitos do metabolismo das purinas	Doenças do armazenamento lisossômico	Distúrbios peroxissômicos	Distúrbios do metabolismo energético
Laboratoriais								
Hipoglicemia	+++	+	++	+++	–	–	–	+
Hiperamonemia	–	++	++	++	–	–	–	–
Acidose metabólica	++	++	+++	++	–	–	–	+++
Alcalose respiratória	–	++	–	–	–	–	–	–
Lactato/piruvato elevado	++	–	+++	++	–	–	–	+++
Enzimas hepáticas elevadas	++	++	++	+++	–	+	+	+
Neutropenia ou trombocitopenia	+	–	+	–	+	+	–	+
Cetose	+++	++	+++	–	–	–	–	+
Hipocetose	–	–	+	+++	–	–	–	–

[a] Inclui os distúrbios do ciclo da ureia, mas não a doença do xarope de bordo.
[b] Inclui a doença do xarope de bordo e os distúrbios da oxidação do piruvato.
+++, maioria das condições no grupo; ++, algumas; +, uma ou poucas; –, não encontradas.

Quadro 34-2 Obtenção e manipulação de amostras para o diagnóstico de erros inatos

Teste	Comentários
Equilíbrio acidobásico	A estimação acurada do intervalo aniônico tem de ser factível. As amostras para gases sanguíneos devem ser mantidas no gelo e analisadas imediatamente
Amônia no sangue	A amostra deve ser mantida no gelo e analisada imediatamente
Ácidos láctico e pirúvico no sangue	A amostra deve ser coletada sem torniquete, mantida no gelo e analisada imediatamente. Evitar a conversão do ácido láctico em ácido pirúvico. Os valores normais são para jejum e estado de repouso, com valores pós-prandiais 50% mais altos
Aminoácidos	O sangue e a urina devem ser examinados; a glicina do LCS deve ser analisada para excluir hiperglicinemia não cetótica. Os valores normais são para o estado de jejum. Deve ser evitado o crescimento bacteriano na urina
Ácidos orgânicos	A urina é preferida para a análise. Os ácidos orgânicos do soro ou do LCS raramente são indicados e, com frequência, falham nos diagnósticos
Perfil de carnitina e acilcarnitina	O sangue ou o plasma podem ser analisados para carnitina esterificada, livre e total; os valores normais são para o estado sadio, sem jejum. O perfil da acilcarnitina no sangue identifica os compostos esterificados à carnitina. Análises de urina e bile raramente podem ser necessárias. O perfil em fibroblastos cultivados após carga lipídica pode ser útil ao diagnóstico de certas condições
Mucopolissacarídeos na urina	Variações na concentração de proteínas na urina podem causar erros nos testes de triagem. O diagnóstico requer conhecimento de quais mucopolissacarídeos estão aumentados. Alguns pacientes com doença de Morquio e muitos com doença de Sanfilippo não têm mucopolissacaridúria anormal
Ensaios enzimáticos	Podem ser requisitados ensaios específicos. A exposição ao calor pode causar perda da atividade enzimática. A atividade enzimática no sangue total pode tornar-se normal após transfusão ou terapia com vitaminas. Os *pellets* de leucócitos ou fibroblastos devem manter-se congelados antes dos ensaios. Os fibroblastos podem desenvolver-se a partir de biópsias de pele obtidas até 72 h após a morte. Tecidos de fígado e rim devem ser obtidos o mais cedo possível após a morte (<2h), congelados imediatamente e mantidos a –70°C até sua análise.

LCS, líquido cerebrospinal.

5. Hiperamonemia

Os sintomas de hiperamonemia podem aparecer e progredir rápida e insidiosamente. Apetite diminuído, irritabilidade e alterações comportamentais surgem em primeiro lugar, com vômitos, ataxia, letargia, convulsões e coma aparecendo quando os níveis de amônia aumentam. A taquipneia também é característica, sendo devida a um efeito direto sobre o esforço respiratório. O exame físico não exclui a presença de hiperamonemia; por isso, a amônia sérica deve ser dosada sempre que essa condição for possível.

A hiperamonemia grave pode ser devida a distúrbios do ciclo da ureia, acidemias orgânicas ou distúrbios da oxidação de ácidos graxos (como a deficiência da translocase da carnitina-acilcarnitina), ou, no prematuro, à hiperamonemia transitória do recém-nascido. Em geral, a causa pode ser averiguada por meio de mensuração quantitativa de aminoácidos no soro (p. ex., citrulina), de ésteres de carnitina e acilcarnitina no plasma e de ácidos orgânicos e ácido orótico na urina. É comum a presença de alcalose respiratória nos defeitos do ciclo da ureia e na hiperamonemia transitória do recém-nascido, ao passo que a acidose é característica da hiperamonemia decorrente de acidemias orgânicas.

6. Acidose

Os erros inatos podem causar acidose aguda ou crônica em qualquer idade, com ou sem intervalo aniônico aumentado. Eles devem ser considerados quando a acidose ocorre com êmese recorrente ou hiperamonemia e quando a acidose é desproporcional ao estado clínico. A acidose devida a um erro inato pode ser difícil de ser corrigida. As principais causas de acidose metabólica de ânion gap são a acidose láctica, a cetoacidose (incluindo a produção anormal de corpos cetônicos, como na deficiência de β-cetotiolase), a acidemia metilmalônica ou outras acidúrias orgânicas, a intoxicação (etanol, metanol, etilenoglicol e salicilato) e a uremia. As causas de acidose metabólica não ânion gap incluem a perda de base na diarreia ou na acidose tubular renal (acidose tubular renal isolada ou síndrome renal de Fanconi). Se for detectada a perda renal de bicarbonato, deverá ser feita uma distinção entre a acidose tubular renal isolada e um distúrbio tubular renal mais generalizado ou síndrome renal de Fanconi, mediante testes para perdas renais de fósforo e aminoácidos. Os erros inatos associados à acidose tubular renal ou com a síndrome renal de Fanconi abrangem cistinose, tirosinemia tipo I, palmitoiltransferase da carnitina I, galactosemia, intolerância hereditária à frutose, síndrome de Lowe e doenças mitocondriais. Os níveis séricos de glicose e amônia e o pH e as cetonas urinários devem ser examinados. As amostras para aminoácidos e ácidos orgânicos devem ser obtidas simultaneamente, podendo ser avaliadas de maneira imediata ou congeladas para análise posterior, dependendo de quão forte seja a suspeita de um erro inato. É útil testar os níveis sanguíneos de lactato e piruvato no paciente cronicamente acidótico, mesmo se os níveis urinários de ácidos orgânicos forem normais. Os níveis de lactato e piruvato são difíceis de interpretar no paciente com doença aguda, mas, na ausência de choque, os altos níveis de ácido láctico sugerem acidose láctica primária.

MANEJO DE EMERGÊNCIAS METABÓLICAS

Pacientes com acidose grave, hipoglicemia e hiperamonemia podem estar muito doentes; seus sintomas inicialmente leves podem piorar com rapidez, seguindo-se coma e morte em poucas horas. No entanto, com tratamento imediato e intensivo, os pacientes podem recuperar-se completamente, mesmo de coma profundo. Todas as ingestões orais devem cessar. Deve ser administrada intravenosamente glicose suficiente para impedir ou minimizar o catabolismo em um paciente com um erro inato conhecido, que está em risco de crise. A maioria das condições responde favoravelmente à administração de glicose, embora algumas (p. ex., a acidose láctica primária devida à deficiência de piruvato-desidrogenase) não o façam. Após exclusão de distúrbios da oxidação de ácidos graxos, o início imediato de emulsões intravenosas de gordura (p. ex., intralipídeo) pode proporcionar energia calórica essencial. A hiperamonemia crescente ou grave deve ser tratada farmacologicamente ou com diálise, e a acidose grave, com bicarbonato. Medidas mais específicas podem ser instituídas quando o diagnóstico já está estabelecido.

TRIAGEM NEONATAL

Os critérios para triagem de recém-nascidos para um distúrbio incluem sua frequência, as consequências se não for tratado, a capacidade terapêutica de abrandar essas consequências e o custo dos testes e do tratamento. Com a disponibilidade da espectrometria de massa em *tandem*, a triagem de recém-nascidos expandiu-se amplamente até o presente, incluindo 20 condições principais e múltiplas condições secundárias cuja triagem é realizada na maioria dos Estados*. Em geral, os distúrbios para os quais ocorre a triagem atualmente são as aminoacidopatias, as acidúrias orgânicas e os distúrbios da oxidação de ácidos graxos. Os principais Estados também fazem a triagem para hipotireoidismo, hiperplasia suprarrenal congênita, hemoglobinopatias, deficiência de biotinidase, galactosemia e fibrose cística. Essa triagem deve ocorrer, para todos os recém-nascidos, entre 24 e 72 h de vida, ou previamente à alta hospitalar.

Alguns testes de triagem medem um metabólito (p. ex., fenilalanina) que se torna anormal com o tempo e a exposição à dieta. Nessas circunstâncias, a doença não pode ser detectada com segurança até que se estabeleça a ingestão do substrato. Outros testes (p. ex., para deficiência de biotinidase) medem a atividade enzimática e podem ser realizados em qualquer ocasião. As transfusões podem causar resultados falso-negativos nesse caso, e a exposição da amostra ao calor pode ocasionar resultados falso-positivos. Os avanços tecnológicos ampliaram a eficiência da triagem de recém-nascidos, mas introduziram desafios adicionais. Por exemplo, embora a espectrometria de massa em

* N. de R.T. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde disponibiliza a todos os recém-nascidos os testes de triagem ("teste do pezinho") para as seguintes doenças: fenilcetoneína, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística. A nível privado, vários outros exames podem ser realizados ("teste do pezinho expandido"). Os mais solicitados são os de triagem para hiperplasia suprarrenal congênita, deficiência da biotinidase, galactosemia e infecções congênitas.

tandem possa detectar muitas doenças no período neonatal, o consenso sobre diagnóstico e tratamento para algumas condições ainda se encontra em desenvolvimento.

Os testes de triagem não são diagnósticos; por isso, devem ser realizados testes diagnósticos quando é obtido um resultado anormal na triagem. Além disso, devido à ocorrência de resultados falso-negativos, um teste de triagem normal de um recém-nascido não exclui uma condição.

A resposta apropriada a um teste de triagem anormal depende da condição que está sendo considerada e do valor preditivo do teste. Por exemplo, na triagem para galactosemia por um ensaio enzimático, a ausência completa de atividade enzimática é bastante preditiva de galactosemia clássica. A falta de tratamento pode rapidamente levar o paciente à morte. Nesse caso, o tratamento deve ter início imediato, embora os estudos diagnósticos ainda estejam pendentes. Na fenilcetonúria, no entanto, uma dieta restrita em fenilalanina é prejudicial ao recém-nascido cujo teste de triagem é um falso-positivo, e a terapia dietética produz um excelente efeito no recém-nascido verdadeiramente afetado, se essa terapia for estabelecida nas primeiras semanas de vida. Portanto, o tratamento para fenilcetonúria somente deverá ser iniciado quando o diagnóstico estiver confirmado. Os médicos devem conciliar as recomendações atuais da American Academy of Pediatrics e do American College of Medical Genetics, as leis e as regulamentações estaduais e a consulta ao centro metabólico local para chegarem às estratégias apropriadas aos hospitais e aos pacientes.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Impact of expanded newborn screening—United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:1012 [PMID: 18802410].

Downing M, Pollitt R: Newborn bloodspot screening in the UK—past, present and future. Ann Clin Biochem 2008;45:11 [PMID: 18275669].

Fernhoff PM: Newborn screening for genetic disorders. Pediatr Clin North Am 2009;56:505 [PMID: 19501689].

Gosalakkal JA, Kamoji V: Reye syndrome and reye-like syndrome. Pediatr Neurol 2008;39:198 [PMID: 18725066].

Kamboj M: Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr Clin North Am 2008;55:1113 [PMID: 18929055].

Kayser MA: Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. Semin Pediatr Neurol 2008;15:127 [PMID: 18708003].

Kwon KT, Tsai VW: Metabolic emergencies. Emerg Med Clin North Am 2007;25:1041 [PMID: 17950135].

Turecek F et al.: Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening. Methods Mol Bio 2007;359:143 [PMID: 17484116].

Van Hove JL et al.: Acute nutrition management in the prevention of metabolic illness: A practical approach with glucose polymers. Mol Genet Metab 2009;97:1 [PMID: 19367873].

Waisbren SE: Expanded newborn screening: Information and resources for the family physician. Am Fam Physician 2008; 77:987 [PMID: 18441864].

Wilcken B: Recent advances in newborn screening. J Inherit Metab Dis 2007;30:129 [PMID: 17342450].

Wilcken B, Wiley V: Newborn screening. Pathology 2008;40:104 [PMID: 18203033].

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

DOENÇAS DE ARMAZENAMENTO DO GLICOGÊNIO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tipos 0, I, III, VI e IX manifestam-se com hipoglicemia em lactentes.
- Tipos II, V e VII manifestam-se com rabdomiólise ou fraqueza muscular.
- Tipo IV e IX manifestam-se com cirrose hepática.

O glicogênio é um polímero de glicose ramificado que é armazenado no fígado e nos músculos. Diferentes defeitos enzimáticos afetam sua biossíntese e sua degradação. As formas hepáticas das glicogenoses causam deficiência de crescimento, hepatomegalia e hipoglicemia de jejum grave. Elas incluem deficiência de glicose-6-fosfatase (tipo I; doença de von Gierke), deficiência da enzima de desramificação (tipo III), deficiência de fosforilase hepática (tipo VI) e deficiência de fosforilase-cinase (tipo IX), que, normalmente, regulam a atividade da fosforilase hepática. Há duas formas de deficiência de glicose-6-fosfatase: no tipo Ia, a glicose-6-fosfatase catalítica está deficiente, e no tipo Ib, o transportador de glicose-6-fosfato está deficiente e há neutropenia. A glicogenose tipo IV, deficiência da enzima de ramificação, geralmente se apresenta com cirrose hepática progressiva.

As formas miopáticas das glicogenoses afetam o musculoesquelético. Podem ser observadas miopatia esquelética com fraqueza ou rabdomiólise na deficiência de fosforilase muscular (tipo V), na deficiência de fosfofrutocinase (tipo VII) e na deficiência de maltase ácida (tipo II; doença de Pompe). A forma infantil da doença de Pompe também apresenta miocardiopatia hipertrófica e macroglossia. O distúrbio gliconeogenético de deficiência de frutose 1,6-bisfosfatase apresenta-se com acidose láctica importante e hipoglicemia tardia em jejum.

Diagnóstico

Os testes iniciais incluem glicose, lactato, triglicerídeos, colesterol, ácido úrico, transaminases e creatinocinase. Os testes funcionais incluem a responsividade da glicose sanguínea ao jejum e ao glucagon; para formas miopáticas, é útil um teste de exercício isquêmico. Atualmente, a maioria das glicogenoses pode ser diagnosticada por análise molecular. Outros estudos diagnósticos incluem ensaios enzimáticos de leucócitos, fígado ou músculo. Os distúrbios diagnosticáveis pela análise de eritrócitos ou leucócitos abrangem a deficiência da enzima de desramificação (tipo III) e a deficiência de fosforilase-cinase (tipo IX). A doença de Pompe geralmente pode ser diagnosticada pelo teste de maltase ácida em uma gota de sangue com confirmação em fibroblastos.

Tratamento

O tratamento é destinado a impedir a hipoglicemia e evitar acúmulos de metabólitos secundários, como o lactato elevado na glicogenose tipo I. Nas formas hepáticas mais graves, a dieta especial deve ser estritamente monitorada, com restrição de açúcares livres e quantidades limitadas de maisena não cozida, que libera glicose lentamente no lúmen intestinal. Foram relatados bons resultados após alimentação noturna contínua com carboidratos ou terapia com maisena não cozida. As complicações tardias, mesmo após anos de tratamento, abrangem glomeruloesclerose segmentar focal, adenoma ou carcinoma hepático e gota. A terapia de reposição enzimática, na doença de Pompe, corrige a miocardiopatia, mas a resposta na miopatia esquelética é variável, com ótimos resultados observados em pacientes tratados precocemente e que têm algum material de reação cruzada presente.

Beauchamp NJ et al.: Glycogen storage disease tipo IX: High variability in clinical phenotype. Mol Genet Metab 2007;92:88 [PMID: 17689125].

Belingheri M et al.: Combined liver-kidney transplantation in glycogen storage disease 1a: A case beyond the guidelines. Liver Transpl 2007;13:762 [PMID: 17457869].

Bembi B et al.: Diagnosis of glycogenosis tipo II. Neurology 2008; 71:S4 [PMID: 19047572].

Bembi B et al.: Management and treatment of glycogenosis tipo II. Neurology 2008;71:S12 [PMID: 19047571].

Heller S et al.: Nutritional therapies for glycogen storage diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:S15 [PMID: 18667910].

Katzin LW, Amato AA: Pompe disease: A review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. J Clin Neuromuscul Dis 2008;9:421 [PMID: 18525427].

Kishnani PS et al.: Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007;68:99 [PMID: 17151339].

Koeberl DD et al.: Glycogen storage disease tipos I and II: Treatment updates. J Inherit Metab Dis 2007;30:159 [PMID: 17308886].

Lucia A et al.: McArdle disease: What do neurologists need to know? Nat Clin Pract Neurol 2008;4:568 [PMID: 18833216].

Nogales-Gadea G et al.: Molecular genetics of McArdle's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2007;7:84 [PMID: 17217859].

Ozen H: Glycogen storage diseases: New perspectives. World J Gastroenterol 2007;13:2541 [PMID: 17552001].

Rake JP et al.: Guidelines for management of glycogen storage disease tipo I—European Study on Glycogen Storage Disease Tipo I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002;161(Suppl 1):S112 [PMID: 12373584].

Schoser B et al.: Therapeutic approaches in glycogen storage disease tipo II/Pompe disease. Neurotherapeutics 2008;5:569 [PMID: 19019308].

Toscano A, Musumeci O: Tarui disease and distal glycogenoses: Clinical and genetic update. Acta Myol 2007;26:105 [PMID: 18421897].

van der Ploeg AT, Reuser AJ: Pompe's disease. Lancet 2008; 372:1342 [PMID: 18929906].

Visser G et al.: Consensus guidelines for management of glycogen storage disease tipo 1b—European Study on Glycogen Storage Disease Tipo 1. Eur J Pediatr 2002;161(Suppl 1):S120 [PMID: 12373585].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.agsdus.org

GALACTOSEMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Neonatos gravemente deficientes apresentam vômitos, icterícia e hepatomegalia ao iniciarem alimentação contendo lactose.
- Nas crianças não tratadas, ocorrem síndrome renal de Fanconi, cataratas, cirrose hepática e sepse.
- Fala apráxica tardia e deficiência ovariana ocorrem frequentemente, mesmo com tratamento. Atraso do desenvolvimento, tremor e ataxia ocorrem com menor frequência.

A galactosemia clássica é causada pela deficiência quase total de galactose-1-fosfato-uridiltransferase. O acúmulo de galactose-1-fosfato no fígado e nos túbulos renais causa doença do parênquima hepático e síndrome renal de Fanconi. O início da doença grave no neonato é marcado por vômitos, icterícia (direta e indireta), hepatomegalia e início rápido de insuficiência hepática após início de alimentação láctea. A cirrose hepática é progressiva. Sem tratamento, frequentemente ocorre morte em um mês, muitas vezes de sepse por *Escherichia coli*. Nos casos não tratados, em dois meses se desenvolvem cataratas, causadas pelo acúmulo de galactitol no cristalino, mas em geral são revertidas com o tratamento. Com o estabelecimento imediato de uma dieta sem galactose, o prognóstico para sobreviventes sem doença hepática é excelente. Mesmo quando a restrição dietética é instituída cedo, os pacientes com galactosemia encontram-se em risco aumentado para deficits de linguagem e de fala e deficiência ovariana. Alguns pacientes desenvolvem deficiência mental progressiva, tremor e ataxia. Em todas as populações, existem variantes mais leves da galactosemia, com melhor prognóstico.

Essa doença é autossômica recessiva, com incidência de aproximadamente 1:40.000 nativivos. Uma vez que a doença na infância pode ser grave, é comum triagem de recém-nascidos. Essa triagem é realizada mediante demonstração da deficiência enzimática nos eritrócitos com o teste de Beutler ou demonstração da galactose sérica aumentada.

Diagnóstico

Em lactentes que recebem alimentos contendo galactose, os resultados laboratoriais incluem galactosúria e hipergalactosemia, além de proteinúria e aminoacidúria. A ausência de substâncias redutoras da urina não exclui o diagnóstico. A galactose-1-fosfato é elevada nos eritrócitos. Quando há suspeita desse diagnóstico, deve-se testar a galactose-1-fosfato-uridiltransferase nos eritrócitos. As transfusões sanguíneas fornecem resultados falso-negativos, e a deterioração da amostra, resultados falso-positivos.

Tratamento

Tão logo seja feito o diagnóstico, deve ser instituída uma dieta sem galactose. A sujeição à dieta deve ser monitorada pelo acompanhamento dos níveis de galactose-1-fosfato nos eritrócitos.

O manejo adequado da dieta requer não somente a exclusão de leite, mas também o conhecimento do conteúdo de galactose dos alimentos. A abstenção de galactose deve ser para toda a vida, com a apropriada reposição de cálcio.

Berry GT: Galactosemia and amenorrhea in the adolescent. AnnN Y Acad Sci 2008;1135:112 [PMID: 18574215].

Ficicioglu C et al.: Duarte (DG) galactosemia: A pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children [PMID: 18976948].

Gajewska J et al.: Serum markers of bone turnover in children and adolescents with classic galactosemia. Adv Med Sci 2008;53:214 [PMID: 18650146].

Hughes J et al.: Outcomes of siblings with classical galactosemia. J Pediatr 2009;154:721 [PMID: 19181333].

Potter NL et al.: Correlates of language impairment in children with galactosaemia. J Inherit Metab Dis 2008;31:524 [PMID: 18649009].

Ridel KR et al.: An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. Pediatr Neurol 2005;33:153 [PMID: 16087312].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.galactosemia.org

INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE

A intolerância hereditária à frutose é um distúrbio autossômico recessivo em que a atividade deficiente da frutose-1-fosfato-aldolase causa hipoglicemia e acúmulo tecidual de frutose-1-fosfato, por ingestão de frutose. As outras anormalidades incluem deficiência de crescimento, vômitos, icterícia, hepatomegalia, proteinúria e síndrome renal de Fanconi. Essa condição, se não tratada, pode levar à morte por insuficiência hepática.

Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido pelo encontro de frutosúria ou de uma glicoforma anormal de transferrina no paciente não tratado. Esse diagnóstico é realizado por sequenciamento do gene *HF1*. Métodos diagnósticos alternativos consistem na detecção de atividade enzimática reduzida da frutose-1-fosfato-aldolase em tecido de biópsia de fígado, ou no aparecimento de hipoglicemia e hipofosfatemia após um teste de carga de frutose (200 mg/kg) intravenosa, sob rigorosa monitoração.

Tratamento

O tratamento consiste na abstenção dietética estrita de frutose. Geralmente, é necessária a suplementação vitamínica. O manejo é complicado pelo fato de que muitos fármacos e vitaminas são preparados em uma base de sacarose. A monitoração terapêutica pode ser feita com análise da glicoforma de transferrina. Se a adesão à dieta não for boa, pode ocorrer atraso do crescimento físico. Esse crescimento recomeçará quando forem reinstituídas restrições dietéticas mais rígidas. Se essa doença for reconhecida precocemente, as perspectivas de desenvolvimento normal serão boas. À medida que as crianças crescem, elas podem reconhecer a associação de náusea e vômitos com a ingestão de alimentos que contêm frutose e seletivamente evitá-los.

Davit-Spraul A et al.: Hereditary fructose intolerance: Frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France—identification of eight new mutations. Mol Genet Metab 2008;94:443 [PMID: 18541450].

Wong D: Hereditary fructose intolerance. Mol Genet Metab 2005;85:165 [PMID: 16086449].

Web site com informações úteis para as famílias: http://www.bu.edu/aldolase

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO ENERGÉTICO

Os distúrbios mais comuns do metabolismo energético mitocondrial central são a deficiência de piruvato-desidrogenase e as deficiências dos componentes da cadeia respiratória. Os distúrbios do ciclo de Krebs abrangem deficiências na fumarase, na 2-cetoglutarato-desidrogenase e na succinil-CoA-ligase. Em muitos pacientes, mas não na totalidade, o lactato está elevado no sangue e no LCS. Na deficiência de piruvato-desidrogenase, a proporção lactato-piruvato está normal, ao passo que nos distúrbios de cadeia respiratória essa proporção geralmente está aumentada. Deve-se ter cuidado para distinguir um nível elevado de lactato que é devido a essas condições (denominadas acidoses lácticas primárias) do lactato elevado, que é uma consequência de hipoxia, isquemia ou problemas de amostragem. O Quadro 34-3 lista algumas causas de acidose láctica primária.

Os pacientes com defeito no complexo da piruvato-desidrogenase frequentemente têm agenesia do corpo caloso ou

Quadro 34-3 Causas de acidose láctica primária na infância

Defeitos do complexo da piruvato-desidrogenase
- Deficiência E_1 (piruvato descarboxilase)
- Deficiência E2 (di-hidrolipoil-transacetilase)
- Deficiência E_3 (lipoamida-desidrogenase)
- Deficiência de piruvato-descarboxilase fosfato-fosfatase

Anormalidades da gliconeogênese
- Deficiência de piruvato-carboxilase
  - Isolada
  - Deficiência de biotinidase
  - Deficiência de holocarboxilase-sintetase
- Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
- Deficiência de glicose-6-fosfatase (doença de von Gierke)

Defeitos na cadeia respiratória mitocondrial
- Deficiência do complexo I
- Deficiência do complexo IV (deficiência de citocromo-C-oxidase; causa frequente de síndrome de Leigh)
- Deficiência do complexo V (ATPase) (causa frequente de síndrome de Leigh)
- Deficiência do complexo II
- Deficiência do complexo III
- Deficiências combinadas: devidas a defeitos na manutenção do DNA mitocondrial (deleções ou depleção) ou na translação mitocondrial (p. ex., defeitos do tRNA mitocondrial)
- Deficiência da coenzima Q10
- Outros distúrbios de cadeia respiratória

Defeitos no ciclo de Krebs
- Deficiência de succinil-CoA-ligase

síndrome de Leigh (lesões no globo pálido, núcleo denteado e na substância cinzenta periaquedutal), podendo também ter dismorfia facial leve. A recorrência de estado mental alterado, ataxia e acidose é típica de muitos distúrbios do metabolismo do piruvato. O defeito genético mais comum é o componente α de E1, ligado ao X, com os homens apresentando mutações mais leves, e as mulheres, mutações graves que causam lesões encefálicas císticas.

Os distúrbios de cadeia respiratória são frequentes (1:5.000) e envolvem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam múltiplos órgãos e produzem diversas síndromes clínicas (atualmente > 50) de gravidade e aparecimento variáveis. O seguinte conjunto de sintomas (não planejado como uma lista abrangente) pode indicar um distúrbio de cadeia respiratória:

1. Geral: Deficiência de crescimento
2. Cérebro: Neurodegeneração progressiva, síndrome de Leigh, convulsões mioclônicas, atrofia encefálica e leucodistrofia subcortical
3. Olhos: Neuropatia óptica, retinite pigmentar e oftalmoplegia externa progressiva
4. Orelha: Surdez neurossensorial
5. Músculos: Miopatia com resistência reduzida ou rabdomiólise
6. Rins: Síndrome renal de Fanconi, proteinúria (na deficiência de CoQ)
7. Sistema endócrino: Diabetes melito e hipoparatireoidismo
8. Intestinos: Insuficiência pancreática ou hepática ou pseudo-obstrução
9. Pele: Áreas de hipopigmentação
10. Coração: Miocardiopatia, defeitos de condução e arritmias

Os distúrbios de cadeia respiratória estão entre as causas mais comuns de problemas do desenvolvimento neurológico estáticos, progressivos ou autolimitados em crianças. Os pacientes podem apresentar-se com sinais inespecíficos, como hipotonia, deficiência de crescimento ou acidose tubular renal, ou com características mais específicas, como oftalmoplegia ou miocardiopatia. Muitas vezes, os sintomas são combinados em síndromes clínicas reconhecíveis, ligadas a causas genéticas específicas. Fibras vermelhas anfractuosas e anormalidades mitocondriais podem ser notadas no exame histológico dos músculos. Dos mais de 100 genes que controlam a atividade da cadeia respiratória, 13 fazem parte do genoma mitocondrial. Portanto, a herança de defeitos na cadeia respiratória pode ser mendeliana ou materna.

Diagnóstico

A deficiência de piruvato-desidrogenase é diagnosticada por ensaio enzimático em leucócitos ou fibroblastos, e esse diagnóstico é confirmado por análise molecular. O diagnóstico de distúrbios da cadeia respiratória baseia-se na convergência de dados clínicos, bioquímicos, morfológicos, enzimáticos e moleculares. Os aspectos patológicos clássicos dos distúrbios mitocondriais são o acúmulo de mitocôndrias, que produz fibras vermelhas anfractuosas em biópsia de musculoesquelético, e formatos anormais e inclusões sob microscopia eletrônica. No entanto, esses aspectos estão presentes somente em 5% das crianças. A análise enzimática em tecido de musculoesquelético ou de fígado é complicada pela sobreposição das amplitudes de normais e afetados. A análise de PAGE azul nativo estuda a formação dos complexos. A análise do DNA mitocondrial sanguíneo ou tecidual pode identificar uma mutação diagnóstica. Já se conhece uma quantidade rapidamente crescente de genes nucleares (atualmente >100) que causam defeitos da cadeia respiratória. As crianças com defeitos na manutenção do DNAmt (como no gene *POLG1* da DNA-polimerase γ) apresentam frequentemente doença hepática e neurodegeneração, sendo diagnosticadas por sequenciamento dos genes nucleares causadores. Apesar da divulgação dos critérios diagnósticos, em muitos pacientes a causa da acidemia láctica ainda não pode ser definida. Em algumas circunstâncias, a genética e o prognóstico são claros, mas em muitos casos não podem ser preditos. Devido à grande complexidade desse grupo de distúrbios, muitos pacientes requerem um alto grau de perícia e múltiplos estudos do terapeuta para chegar ao diagnóstico definitivo.

Tratamento

Uma dieta cetogênica é útil na deficiência de piruvato-desidrogenase. Em raros pacientes com deficiência primária de coenzima Q, o tratamento com essa coenzima é muito eficaz; outros tratamentos são de valor teórico, com poucos dados sobre sua eficácia. A tiamina e o ácido lipoico foram experimentados em pacientes com deficiências do complexo da piruvato-desidrogenase, e a coenzima Q e a riboflavina foram úteis em alguns pacientes com defeitos da cadeia respiratória. O ácido dicloroacético foi experimentado nessas deficiências e defeitos, com resposta clínica limitada e efeitos adversos. A estimulação farmacológica da transcrição, em deficiências parciais de origem nuclear, oferece uma nova expectativa.

Bastin J et al.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor pathway stimulates the mitochondrial respiratory chain and can correct deficiencies in patients' cells lacking its components. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1433 [PMID: 18211970].

Benit P et al.: Respiratory-chain diseases related to complex III deficiency. Biochim Biophys Acta 2009;1793:181 [PMID: 18601960].

Blok MJ et al.: Mutations in the ND5 subunit of complex I of the mitochondrial DNA are a frequent cause of oxidative phosphorylation disease. J Med Genet 2007;44:e74 [PMID: 17400793].

Burr ML et al.: Metabolic myopathies: A guide and update for clinicians. Curr Opin Rheumatol 2008;20:639 [PMID: 18946322].

Debray FG et al.: Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr 2008;20:471 [PMID: 18622207].

Debray FG et al.: Long-term outcome and clinical spectrum of 73 patients with mitochondrial diseases. Pediatrics 2007;119:722 [PMID: 17403843].

Debray FG et al.: Pyruvate dehydrogenase deficiency presenting as intermittent isolated acute ataxia. Neuropediatrics 2008; 39:20 [PMID: 18504677].

DiMauro S, Mancuso M: Mitochondrial diseases: Therapeutic approaches. Biosci Rep 2007;27:125 [PMID: 17486439].

DiMauro S, Schon EA:Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu Rev Neurosci 2008;31:91 [PMID: 18333761].

Filosto M, Mancuso M: Mitochondrial diseases: A nosological update. Acta Neurol Scand 2007;115:211 [PMID: 17376118].

Finsterer J: Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. Pediatr Neurol 2008;39:223 [PMID: 18805359].

Haas RH et al.: The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease.Mol Genet Metab 2008;94:16 [PMID: 18243024].

Kang HC et al.: Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: Diagnostic approaches and epileptic phenotipos. Childs Nerv Syst 2007;23:1301 [PMID: 17576572].

Lazarou M et al.: Assembly of mitochondrial complex I and defects in disease. Biochim Biophys Acta 2009;1793:78 [PMID: 18501715].

Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: Advances in genetics and pathogenesis. Hepatology 2007;45:1555 [PMID: 17538929].

Palmieri F: Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: A review. Biochim Biophys Acta 2008;1777:564 [PMID: 18406340].

Sarzi E et al.: Mitochondrial DNA depletion is a prevalent cause of multiple respiratory chain deficiency in childhood. J Pediatr 2007;150:531 [PMID: 17452231].

van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies; update 2009. J Clin Neuromuscul Dis 2009;10:97 [PMID: 19258857].

Wang D et al.: The molecular basis of pyruvate carboxylase deficiency: Mosaicism correlates with prolonged survival. Mol Genet Metab 2008;95:31 [PMID: 18676167].

Wong LJ: Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. Mitochondrion 2007;7:45 [PMID: 17276740].

Yaplito-Lee J et al.: Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. J Pediatr 2007;150:407 [PMID: 17382120].

Zeviani M, Carelli V: Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol 2007;20:564 [PMID: 17885446].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.umdf.org

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

DISTÚRBIOS DO CICLO DA UREIA

A amônia é derivada principalmente do catabolismo de aminoácidos e é convertida em um grupo amina na ureia por enzimas do ciclo da ureia. Os pacientes com defeitos graves (frequentemente as primeiras enzimas no ciclo da ureia) em geral se apresentam, na infância, com hiperamonemia grave, vômitos e encefalopatia, que é rapidamente fatal. Em pacientes com defeitos genéticos moderados, o curso é mais leve, com vômitos e encefalopatia após ingestão proteica ou infecção. Embora os defeitos na argininossuccinato-sintetase (citrulinemia) e na argininosuccinato-liase (acidemia argininossuccínica) possam causar hiperamonemia grave na infância, o curso clínico comum é crônico, com deficiência mental. A deficiência de ornitina-transcarbamilase é ligada ao X, as demais são autossômicas recessivas. A idade de início dos sintomas varia com atividade enzimática residual, ingestão proteica, crescimento e estresses, como infecções. Até na mesma família, os homens com essa deficiência podem diferir por décadas na idade inicial dos sintomas. Muitas mulheres portadoras da deficiência de ornitina-transcarbamilase têm intolerância a proteínas. Algumas desenvolvem sintomas semelhantes aos de enxaqueca após cargas proteicas, e outras mostram episódios potencialmente fatais de vômitos e encefalopatia depois de ingestão proteica, infecções ou durante o trabalho de parto e o parto. É comum a tricorrexe nodosa em pacientes com a forma crônica de acidemia argininossuccínica.

Diagnóstico

O nível de amônia no sangue deve ser medido em todos os recém-nascidos com doença aguda cuja causa não seja óbvia. Nos defeitos do ciclo da ureia, a hiperamonemia precoce está associada a hiperventilação e alcalose respiratória. A citrulina sérica é baixa ou indetectável nas deficiências de carbamoil-fosfato-sintetase e de ornitina-transcarbamilase, alta na acidemia argininossuccínica e muito alta na citrulinemia. São encontradas grandes quantidades de ácido argininossuccínico na urina de pacientes com acidemia argininossuccínica. O ácido orótico urinário está aumentado em lactentes com deficiência de ornitina-transcarbamilase. A citrulinemia e a acidemia argininossuccínica podem ser diagnosticadas intrauterinamente por meio de testes enzimáticos apropriados, mas as deficiências de carbamoil-fosfato-sintetase e de ornitina-carbamilase podem ser diagnosticadas *in utero* somente por métodos moleculares.

Tratamento

Durante o tratamento de crise aguda de hiperamonemia, deve-se cessar a ingestão de proteínas, fornecendo-se glicose e lipídeos para reduzir a decomposição proteica endógena do catabolismo. É administrada arginina por via endovenosa; esse aminoácido é essencial para pacientes com defeitos do ciclo da ureia e também aumenta a excreção do nitrogênio inaproveitado na citrulinemia e na acidemia argininossuccínica. O benzoato de sódio e o fenilacetato de sódio são fornecidos endovenosamente para aumentar a excreção de nitrogênio como ácido hipúrico e fenilacetilglutamina. Além disso, é indicada hemodiálise ou hemofiltração para a hiperamonemia grave ou persistente, como é comum no recém-nascido. A diálise peritoneal e a transfusão de troca de volume duplo são insuficientes nesse contexto.

O tratamento a longo prazo inclui dieta com pouca proteína, administração oral de arginina ou citrulina e de benzoato de sódio ou fenilbutirato de sódio (um pró-fármaco do fenilacetato de sódio). As mulheres heterozigotas, portadoras de deficiência de ornitina-transcarbamilase sintomática, também devem receber esse tratamento. O transplante de fígado pode ser curativo, sendo indicado para pacientes com distúrbios graves.

As consequências dos distúrbios do ciclo da ureia dependem da gravidade genética da condição (atividade residual) e da gravidade e do tratamento imediato dos episódios hiperamonêmicos. Muitos pacientes com defeitos do ciclo da ureia, não importando qual o defeito enzimático, desenvolvem danos neurológicos e intelectuais permanentes, com atrofia cortical e dilatação ventricular observadas em tomografia computadorizada. A identificação e o tratamento rápidos do episódio hiperamonêmico inicial melhoram os resultados.

Enns GM et al.: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. N Engl J Med 2007;356:2282 [PMID: 17538087].

Enns GM: Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. Semin Pediatr Neurol 2008;15:132 [PMID: 18708004].

Gropman AL et al.: Neurological implications of urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 2007;30:865 [PMID: 18038189].

Lichter-Konecki U: Profiling of astrocyte properties in the hyperammonaemic brain: Shedding new light on the pathophysiology of the brain damage in hyperammonaemia. J Inherit Metab Dis 2008;31:492 [PMID: 18683079].

Singh R: Nutritional management of patients with urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 2007;30:880 [PMID: 18034368].

Summar ML et al.: Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. Acta Paediatr 2008;97:1420 [PMID: 18647279].

Tuchman M et al.: Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States.Mol Genet Metab 2008;94:397 [PMID: 18562231].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.nucdf.org

Urea Cycle Disorders Consortium: http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc/about/index.htm

FENILCETONÚRIA E HIPERFENILALANINEMIAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Deficiência mental, hiperatividade, convulsões, compleição clara e eczema caracterizam os pacientes não tratados.
- A triagem de recém-nascidos para fenilalanina sérica elevada identifica a maioria deles.
- Os distúrbios do metabolismo de cofatores também produzem nível elevado de fenilalanina sérica.
- Diagnóstico e tratamento precoces com dieta restritiva de fenilalanina evitam a deficiência mental.

Provavelmente, o distúrbio mais conhecido do metabolismo de aminoácidos é a forma clássica da fenilcetonúria, causada pela atividade reduzida da fenilalanina-hidroxilase, enzima que converte a fenilalanina em tirosina. Na fenilcetonúria clássica, há pouca ou nenhuma atividade da fenilalanina-hidroxilase. Nas hiperfenilalaninemias menos graves, pode existir atividade residual significativa. Variantes raras podem ser devidas à deficiência de di-hidropteridina-redutase ou a defeitos na síntese de biopterina.

A fenilcetonúria é uma característica autossômica recessiva, com incidência de aproximadamente 1:10.000 nativivos em brancos. Sob uma dieta neonatal normal, os pacientes afetados desenvolvem hiperfenilalaninemia. Os pacientes com fenilcetonúria não tratada mostram deficiência mental grave, hiperatividade, convulsões, compleição clara e eczema.

O sucesso na prevenção da deficiência mental grave em crianças fenilcetonúricas, pela dieta restritiva de fenilalanina com início precoce, resultou em programas de triagem para detectar a doença em tempo adequado. Uma vez que o resultado é melhor quando o tratamento é iniciado no primeiro mês de vida, os recém-nascidos devem ser rastreados durante seus primeiros dias pós-natais. Um segundo teste é necessário, quando essa triagem é efetuada antes de 24 h de vida. Nesses casos, o segundo teste deve ser realizado na terceira semana de vida.

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico de fenilcetonúria, em uma criança maior com deficiência mental grave e as características bioquímicas e físicas típicas, é obtido diretamente pela determinação dos níveis séricos de fenilalanina e tirosina sob uma dieta normal, mas no período neonatal, especialmente quando não há história familiar da doença, essa condição tem de ser diferenciada de outras formas de hiperfenilalaninemia. Isso em geral é efetuado mediante exame das pterinas na urina e da atividade da di-hidropteridina-redutase no sangue.

É possível o diagnóstico pré-natal de fenilcetonúria por meio de métodos moleculares. Essas abordagens estão substituindo as mensurações séricas de fenilalanina e tirosina para detectar os portadores. Frequentemente, é realizado o diagnóstico pré-natal de defeitos no metabolismo das pterinas.

A. Fenilcetonúria clássica

Os sinais incluem níveis séricos persistentemente elevados de fenilalanina (> 20 mg/dL ou 1.200 μM sob uma dieta normal), níveis séricos normais ou baixos de tirosina e pterinas normais. A intolerância à fenilalanina continua por toda a vida; portanto, é indicada a restrição alimentar de fenilalanina, com resultados comumente favoráveis.

O tratamento da fenilcetonúria clássica é a limitação da ingestão de fenilalanina a quantidades que permitam crescimento e desenvolvimento normais. Os objetivos dietéticos em geral têm em vista um nível de fenilalanina inferior a 360 μM (6 mg/dL). Encontram-se disponíveis alimentos infantis industrializados deficientes em fenilalanina, mas devem ser suplementados com leite normal e outros alimentos que forneçam fenilalanina suficiente para crescimento e desenvolvimento normais. As concentrações séricas de fenilalanina têm de ser monitoradas com frequência, garantindo-se simultaneamente que o crescimento, o desenvolvimento e a nutrição sejam adequados. Essa monitoração é mais bem feita em clínicas especializadas. Embora o tratamento dietético seja mais eficaz se iniciado durante o primeiro mês de vida, também pode ser benéfico para reverter comportamentos de hiperatividade, irritabilidade e intratabilidade, quando iniciado mais tardiamente.

A restrição de fenilalanina deve continuar ao longo da vida, devido às mudanças sutis intelectuais e comportamentais em pessoas que, recebendo tratamento precoce, posteriormente cessam a dieta, e devido ao risco de desenvolvimento tardio de dano neurológico potencialmente irreversível após a interrupção da dieta. Deve ser dado aconselhamento aos pacientes durante sua adolescência, e as dietas das mulheres devem ser

monitoradas, principalmente antes da concepção e durante a gestação.

As crianças com fenilcetonúria clássica que recebem tratamento imediatamente após o nascimento e alcançam a homeostasia da fenilalanina e da tirosina se desenvolverão bem fisicamente, podendo-se esperar que seu desenvolvimento intelectual seja normal ou quase normal.

O tratamento com R-tetra-hidrobiopterina resulta em melhora da tolerância à fenilalanina em até 60% dos pacientes com deficiência de fenilalanina-hidroxilase; os melhores resultados são observados em pacientes com hiperfenilalaninemia. A administração de altas doses de grandes aminoácidos neutros resulta em redução moderada da fenilalanina, sendo usada como um tratamento auxiliar em alguns adultos com fenilcetonúria.

B. Hiperfenilalaninemia persistente

Em lactentes que estão sujeitos à ingestão proteica normal, os níveis séricos de fenilalanina são, em geral, de 240-1.200 μM (4-20 mg/dL), e as pterinas são normais. A restrição de fenilalanina é indicada se os níveis desse aminoácido excederem de modo constante 600 μM (10 mg/dL). Muitos pacientes respondem à tetra-hidrobiopterina.

C. Hiperfenilalaninemia transitória

No início, os níveis séricos de fenilalanina são elevados, mas diminuem progressivamente até o nível normal. A restrição dietética é somente temporária, se for mesmo necessária.

D. Deficiência de di-hidropteridina-redutase

Os níveis séricos de fenilalanina variam. O padrão dos metabólitos de pterina é anormal. Ocorrem convulsões e involução psicomotora, mesmo com dietoterapia, provavelmente porque o defeito enzimático também causa deficiência neuronial de serotonina e dopamina. Essas deficiências exigem tratamento com levodopa, carbidopa, 5-hidroxitriptofano e ácido fólico.

E. Defeitos na biossíntese da biopterina

Os níveis séricos de fenilalanina variam. As pterinas totais são baixas, e seu padrão pode sugerir o defeito específico, que pode se situar em alguma das diversas etapas na via biossintética. Os sinais clínicos incluem mioclonia, tetraplegia, distonia, crises oculogíricas e outros distúrbios do movimento. O tratamento é o mesmo que para a deficiência de di-hidropteridina-redutase, podendo ser acrescentada a tetra-hidrobiopterina.

F. Tirosinemia do recém-nascido

Os níveis séricos de fenilalanina são inferiores aos da fenilcetonúria e são acompanhados por acentuada hipertirosinemia. A tirosinemia do recém-nascido geralmente ocorre em bebês prematuros, sendo devida à imaturidade da oxidase do ácido 4-hidroxifenilpirúvico. Essa condição resolve-se espontaneamente em 3 meses, quase sempre sem sequelas.

G. Fenilcetonúria materna

Os filhos de mães fenilcetonúricas podem ter hiperfenilalaninemia transitória ao nascer. A elevada fenilalanina materna causa deficiência mental, microcefalia, atraso do crescimento e, muitas vezes, doença cardíaca congênita ou outras malformações na criança. O risco para o feto é reduzido consideravelmente pela restrição da fenilalanina materna, com manutenção de níveis de fenilalanina abaixo de 360 μM (6 mg/dL) ao longo da gestação e com início ótimo antes da concepção.

Albrecht J et al.: Neuropsychological speed tests and blood fenilalanina levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2009;33:414 [PMID: 19038285].

Blau N et al.: Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. Mol Genet Metab 2009; 96:158 [PMID: 19208488].

Channon S et al.: Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. Arch Dis Child 2007;92:213 [PMID: 17068073].

Dobrowolski SF et al.: Biochemical characterization of mutant fenilalanina hydroxylase enzymes and correlation with clinical presentation in hyperphenylalaninaemic patients. J Inherit Metab Dis 2009;32:10 [PMID: 18937047].

Feillet F et al.: Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. Clin Pharmacokinet 2008;47:817 [PMID: 19026037].

Fiege B, Blau N: Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. J Pediatr 2007;150:627 [PMID: 17517248].

Gambol PJ: Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. J Pediatr Nurs 2007;22:129 [PMID: 17382850].

Giovannini M et al.: Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. J Inherit Metab Dis 2007;30:145 [PMID: 17347911].

Huemer M et al.: Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in 34 patients and review of the literature. J Inherit Metab Dis 2007;30:694 [PMID: 17628756].

Levy H et al.: Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment.Mol Genet Metab 2007;92:287 [PMID: 18036498].

Maillot F et al.: A practical approach to maternal phenylketonuria management. J Inherit Metab Dis 2007;30:198 [PMID: 17351826].

Maillot F et al.: Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood fenilalanina. Am J Clin Nutr 2008;88:700 [PMID: 18779286].

Matalon R et al.: Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood fenilalanina. J Inherit Metab Dis 2007;30:153 [PMID: 17334706].

Sanford M, Keating GM: Sapropterin: A review of its use in the treatment of primary hyperphenylalaninaemia. Drugs 2009; 69:461 [PMID: 19323589].

Schindeler S et al.: The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study. Mol Genet Metab 2007;91:48 [PMID: 17368065].

van Spronsen FJ, Burgard P: The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. J Inherit Metab Dis 2008;31:673 [PMID: 18690552].

van Spronsen FJ et al.: Brain dysfunction in phenylketonuria: Is fenilalanina toxicity the only possible cause? J Inherit Metab Dis 2009:32:46 [PMID: 19191004].

Web sites do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.pkunews.org e www.pkunetwork.org

TIROSINEMIA HEREDITÁRIA

A tirosinemia hereditária tipo I é causada pela deficiência de fumaril-acetoacetase. Ela apresenta-se com dano agudo ou progressivo do parênquima hepático, disfunção tubular renal com aminoacidúria generalizada, raquitismo hipofosfatêmico ou crises neuropáticas. A tirosina e a metionina estão aumentadas no sangue, e os metabólitos de tirosina e o ácido δ-aminolevulínico, na urina. O metabólito diagnóstico fundamental é a succinilacetona elevada na urina. A insuficiência hepática talvez seja rapidamente fatal na infância ou um pouco mais crônica, com carcinoma hepatocelular quase invariável nos sobreviventes a longo prazo. A tirosinemia hereditária é autossômica recessiva, sendo especialmente comum na Escandinávia e na região de Chicoutimi-Lac St. Jean, de Québec. A tirosinemia tipo II apresenta-se com úlceras de córnea e lesões ceratóticas nas áreas palmoplantares, além de níveis séricos de tirosina muito altos (> 600 μM).

Diagnóstico

Sinais clínicos e bioquímicos semelhantes podem ocorrer em outras doenças hepáticas, como a galactosemia e a intolerância hereditária à frutose. Existe aumento de succinilacetona somente na deficiência de fumaril-acetoacetase, sendo diagnóstico dessa condição. O diagnóstico é confirmado por ensaio enzimático em tecido hepático ou análise mutacional. É possível o diagnóstico pré-natal. A tirosinemia tipo II é diagnosticada por métodos moleculares.

Tratamento

Uma dieta baixa em fenilalanina e tirosina melhora a doença hepática, mas não impede o desenvolvimento de carcinoma. A terapia farmacológica para inibir o nível ascendente da enzima 4-hidroxifenilpiruvato-desidrogenase, usando 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclo-hexanediona (NTBC), diminui a produção de metabólitos tóxicos, maleiloacetoacetato e fumaril-acetoacetato. Essa terapia melhora as doenças hepática e renal, evita ataques neuropáticos agudos e reduz o risco de carcinoma hepatocelular.

O transplante de fígado é a terapia eficaz. Os sintomas da tirosinemia tipo II respondem bem ao tratamento com restrição dietética de tirosina.

Held PK: Disorders of tyrosine catabolism. Mol Genet Metab 2006;88:103 [PMID: 16773741].

Masurel-Paulet A et al.: NTBC treatment in tyrosinaemia tipo I: Long-term outcome in French patients. J Inherit Metab Dis 2008;31:81 [PMID: 18214711].

Meissner T et al.: Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. Pediatr Dermatol 2008;25:378 [PMID: 18577048].

Santra S, Baumann U: Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia tipo 1. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1229 [PMID: 18422479].

Scott CR: The genetic tyrosinemias.Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:121 [PMID: 16602095].

DOENÇA DO XAROPE DE BORDO NA URINA (CETOACIDÚRIA DE CADEIA RAMIFICADA)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A apresentação típica é a encefalopatia infantil.

A doença do xarope de bordo é devida à deficiência da enzima catalisadora da descarboxilação oxidativa dos cetoácidos de cadeia ramificada derivados de leucina, de isoleucina e de valina. O acúmulo de cetoácidos de leucina e isoleucina causa o odor característico. Somente a leucina e seu cetoácido correspondente foram implicados na origem da disfunção do SNC. Foram descritas muitas variantes desse distúrbio, incluindo formas leves, intermitentes e tiamina-dependentes. Todas as variantes são autossômicas recessivas.

Os pacientes com a doença do xarope de bordo clássica são normais ao nascerem, mas após cerca de uma semana desenvolvem dificuldades alimentares, coma e convulsões. A menos que o diagnóstico seja feito e a restrição dietética de aminoácidos de cadeia ramificada seja iniciada, a maioria dos afetados morrerá no primeiro mês de vida. Crescimento e desenvolvimento quase normais podem ser alcançados, se o tratamento for iniciado antes dos 10 dias de vida.

Diagnóstico

A análise de aminoácidos mostra uma acentuada elevação dos aminoácidos de cadeia ramificada, incluindo a aloisoleucina — um produto de transaminação do cetoácido de isoleucina. Os ácidos orgânicos urinários demonstram os cetoácidos característicos. A magnitude e a coerência das mudanças metabólicas estão alteradas nas formas leves e intermitentes. É possível o diagnóstico pré-natal.

Tratamento

A restrição dietética de leucina e a abstenção do catabolismo constituem a base do tratamento. Os alimentos infantis industrializados deficientes em aminoácidos de cadeia ramificada têm de ser suplementados com alimentos normais que forneçam esse tipo de aminoácido de modo suficiente para permitir o crescimento normal. Os níveis séricos dos aminoácidos de cadeia ramificada devem ser monitorados frequentemente para lidar com as necessidades proteicas variáveis. Os episódios agudos devem ser tratados ativamente para impedir o catabolismo e o balanço negativo de nitrogênio. Níveis muito altos de leucina podem necessitar de hemodiálise.

Barschak AG et al.: Maple syrup urine disease in treated patients: Biochemical and oxidative stress profiles. Clin Biochem 2008; 41:317 [PMID: 18088602].

Fingerhut R et al.: Maple syrup urine disease: Newborn screening vfails to discriminate between classic and variant forms. Clin Chem 2008;54:1739 [PMID: 18824578].

Hoffmann B et al.: Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. Pediatr Res 2006;59:17 [PMID: 16326996].

Le Roux C et al.: Neuropsychometric outcome predictors for adults with maple syrup urine disease. J Inherit Metab Dis 2006;29:201 [PMID: 16601892].

Packman W et al.: Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease. J Genet Couns 2007;16:799 [PMID: 17703353].

Simon E et al.:Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. J Inherit Metab Dis 2006;29:532 [PMID: 16817013].

Simon E et al.: Variant maple syrup urine disease (MSUD)—the entire spectrum. J Inherit Metab Dis 2006;29:716 [PMID: 17063375].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.msud-support.org

HOMOCISTINÚRIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Considerar em uma criança de qualquer idade com *habitus* marfanoide, luxação do cristalino ou trombose.
- É essencial a identificação por triagem neonatal para garantir tratamento precoce e resultados normais.

A homocistinúria é devida, muito frequentemente, à deficiência de cistationina β-sintase (CBS), mas também pode ser devida à deficiência de metilenotetra-hidrofolato-redutase (MTHR) ou a defeitos na biossíntese de metil-B_{12} – a coenzima para a metionina-sintase. Todas as formas hereditárias de homocistinúria são autossômicas recessivas.

Aproximadamente 50% dos pacientes com deficiência de CBS não tratada são deficientes mentais, e, em sua maioria, têm aracnodactilia, osteoporose e tendência a desenvolver luxação do cristalino e fenômenos tromboembólicos. As variantes leves da deficiência de CBS apresentam-se com eventos tromboembólicos. Os pacientes com defeitos graves de remetilação em geral mostram deficiência de crescimento e sintomas neurológicos variados, incluindo atrofia cerebral, microcefalia e convulsões na infância e no início da pré-adolescência. Pequenas elevações dos níveis de homocisteína são reconhecidas, cada vez mais, como um fator etiológico da doença vascular que leva ao infarto miocárdico e ao acidente vascular cerebral. Essas pequenas elevações são frequentemente causadas por mutações que resultam em defeitos termossensíveis na MTHR.

Diagnóstico

O diagnóstico é obtido mediante demonstração de homocistinúria em um paciente que não tem deficiência grave de vitamina B_{12}. Os níveis séricos de metionina geralmente são altos em pacientes com deficiência de CBS e muitas vezes baixos em pacientes com defeitos de remetilação. Quando o defeito de remetilação é devido à deficiência de metil-B_{12}, pode estar presente anemia megaloblástica ou síndrome hemolítico-urêmica, e uma deficiência de adenosil-B_{12} associada pode causar acidúria metilmalônica. O diagnóstico específico pode ser feito por análise mutacional ou estudos de fibroblastos cultivados.

Tratamento

Cerca de 50% dos pacientes com deficiência de CBS respondem a grandes doses orais de piridoxina. Os que não respondem a essa vitamina são tratados com restrição dietética de metionina e administração oral de betaína, que aumenta a metilação de homocisteína para metionina e melhora a função neurológica. O tratamento precoce evita a deficiência mental, a luxação do cristalino e as manifestações tromboembólicas, o que justifica a triagem neonatal. São indicadas grandes doses de vitamina B_{12} (p. ex., 1-5 mg de hidroxicobalamina administrados diariamente por via intramuscular ou subcutânea) em alguns pacientes com defeitos no metabolismo da cobalamina.

Finkelstein JD: Inborn errors of sulfur-containing amino acid metabolism. J Nutr 2006;136:1750S [PMID: 16702350].

Kalidas K, Behrouz R: Inherited metabolic disorders and cerebral infarction. Expert Rev Neurother 2008;8:1731 [PMID: 18986243].

Lawson-Yuen A, Levy HL: The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. Mol Genet Metab 2006;88:201 [PMID: 16545978].

HIPERGLICINEMIA NÃO CETÓTICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Recém-nascidos gravemente afetados têm apneia, hipotonia, letargia, convulsões mioclônicas e soluços.
- Deficiência mental e motora na maioria dos pacientes.
- Crianças levemente afetadas têm atraso do desenvolvimento, hiperatividade, coreia leve e convulsões.
- A eletroencefalografia (EEG) mostra o padrão de surto-supressão.
- A glicina é elevada no LCS.

A deficiência hereditária de várias subunidades da enzima de clivagem da glicina causa hiperglicinemia não cetótica. O acúmulo de glicina no encéfalo atinge a neurotransmissão dos receptores glicinérgicos e do receptor de glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato. Em sua forma mais grave, também denominada encefalopatia da glicina, essa condição se apresenta no recém-nascido como hipotonia, letargia que progride para coma, convulsões mioclônicas e soluços, com padrão de surto-supressão no EEG. Podem desenvolver-se acessos repetidos de apneia que requerem assistência ventilatória nas duas primeiras semanas, seguidos de recuperação espontânea. A maioria dos pacientes desenvolve deficiência mental grave e convulsões. Alguns pacientes têm agenesia do corpo caloso ou malformações da fossa posterior; outros apresentam convulsões, atraso do desenvolvimento e coreia leve mais tardiamente, na primeira infância ou na segunda. Todas as formas dessa condição são autossômicas recessivas.

Diagnóstico

A hiperglicinemia não cetótica deve ser suspeitada em qualquer neonato ou lactente com convulsões, principalmente os que apresentarem o padrão de surto-supressão no EEG. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de um grande aumento do LCS não contaminado com sangue, com uma proporção anormalmente alta da glicina do LCS para a glicina sérica. A análise molecular é diagnóstica em mais de 90% dos casos. A análise enzimática de tecido hepático pode confirmar o diagnóstico e fazer a distinção entre os defeitos na proteína T, proteína P ou proteína H. O diagnóstico pré-natal é possível por análise molecular, se ambas as mutações forem conhecidas, ou por ensaio enzimático em amostras diretas de vilosidades coriônicas.

Tratamento

Em pacientes com doença leve, o tratamento com benzoato de sódio (para normalizar os níveis séricos de glicina) e dextrametorfano ou cetamina (para bloquear os receptores de glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato) controla as convulsões e melhora os resultados. O tratamento de pacientes gravemente afetados em geral é malsucedido. A terapia com altas doses de benzoato pode auxiliar no controle das convulsões, mas não impede a deficiência mental grave.

Bhamkar RP, Colaco P: Neonatal nonketotic hyperglycinemia. Indian J Pediatr 2007;74:1124 [PMID: 18174652].

Chiong MA et al.: Late-onset nonketotic hyperglycinemia with leukodystrophy and an unusual clinical course. Pediatr Neurol 2007;37:283 [PMID: 17903674].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.nkh-network.org

ACIDEMIAS ORGÂNICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Considerar qualquer criança que apresente acidose metabólica e cetose no início da infância.

As acidemias orgânicas são distúrbios do metabolismo dos aminoácidos e dos ácidos graxos, em que os ácidos orgânicos não aminos se acumulam no soro e na urina. Essas condições geralmente são diagnosticadas pelo exame de ácidos orgânicos na urina, um procedimento complexo que exige considerável perícia interpretativa e em geral é realizado somente em laboratórios especializados. O Quadro 34-4 lista as características clínicas das acidemias orgânicas, com os padrões de ácidos orgânicos urinários típicos de cada uma. Detalhes adicionais sobre algumas das acidemias orgânicas mais importantes são fornecidos nas seções seguintes.

ACIDEMIAS PROPIÔNICA E METILMALÔNICA (HIPERGLICINEMIAS CETÓTICAS)

A oxidação de treonina, de valina, de metionina e de isoleucina resulta em propionil-CoA, que a propionil-CoA-carboxilase converte em L-metilmalonil-CoA, um subproduto metabolizado pela metilmalonil-CoA-mutase em succinil-CoA. As bactérias do intestino e a quebra de ácidos graxos de comprimento de cadeia ímpar também contribuem substancialmente para a produção de propionil-CoA. A acidemia propiônica é devida a um defeito na enzima propionil-CoA-carboxilase dependente de biotina, e a acidemia metilmalônica é devida a um defeito na enzima metilmalonil-CoA-mutase. Na maioria dos casos, essa última acidemia é causada por um defeito na apoenzima da mutase, mas em outros é devida a um defeito na biossíntese de sua coenzima adenosil-B_{12}. Em alguns desses defeitos, somente a síntese de adenosil-B_{12} está bloqueada; em outros, a síntese de metil-B_{12} também está bloqueada.

Os sintomas clínicos das acidemias propiônica e metilmalônica variam de acordo com a localização e a gravidade do bloqueio enzimático. As crianças com bloqueios graves apresentam acidose metabólica aguda com risco de vida, hiperamonemia e depressão da medula óssea no início da vida, ou acidose metabólica, vômitos e deficiência de crescimento durante os primeiros meses de vida. A maior parte dos pacientes com doença grave tem deficiência mental leve ou moderada. As complicações posteriores incluem pancreatite, miocardiopatia e derrame nos núcleos da base, e, na acidúria metilmalônica, nefrite intersticial.

Todas as formas das acidemias propiônica e metilmalônica são autossômicas recessivas e podem ser diagnosticadas *in utero*.

Diagnóstico

Os resultados laboratoriais consistem em aumento dos ácidos orgânicos urinários derivados de propionil-CoA ou do ácido metilmalônico (ver Quadro 34-4). A hiperglicinemia pode estar presente. Em algumas formas de metabolismo anormal de B_{12}, a homocisteína pode estar elevada. A confirmação é feita por análise molecular ou por dosagens em fibroblastos.

Tratamento

Os pacientes com bloqueios enzimáticos no metabolismo de B_{12} em geral respondem a doses maciças de vitamina B_{12} administradas via intramuscular. As acidemias metilmalônica e propiônica não responsivas à vitamina B_{12} requerem restrição de aminoácidos, prevenção estrita de catabolismo e suplementação de carnitina para reforçar a excreção de propionilcarnitina. O uso intermitente de metronidazol pode ajudar a redução da carga de propionato do intestino. No quadro clínico agudo, podem ser necessárias hemodiálise ou hemofiltração. O transplante combinado de fígado e rim é uma opção para os pacientes com insuficiência renal, e o transplante de fígado tem-se mostrado promissor para os pacientes que têm miocardiopatia com risco de vida.

Delgado C et al.: Subacute presentation of propionic acidemia. J Child Neurol 2007;22:1405 [PMID: 18174561].

Quadro 34-4 Características clínicas e laboratoriais das acidemias orgânicas

Distúrbio	Defeito enzimático	Características clínicas e laboratoriais
Acidemia isovalérica	Isovaleril-CoA-desidrogenase	Acidose e odor de pés suados na infância, ou atraso do crescimento e episódios de êmese, letargia e acidose. Isovalerilglicina sempre presente na urina, com ácido 3-hidroxi-isovalérico durante os episódios agudos.
Deficiência de 3-metilcrotonil--CoA-carboxilase	3-metilcrotonil-CoA-carboxilase	Geralmente assintomática. Acidose e transtornos alimentares na infância, ou episódios como na síndrome de Reye em crianças maiores. Presença de 3-metilcrotonilglicina na urina, em geral com ácido 3-hidroxi-isovalérico.
Deficiência combinada de carboxilase	Holocarboxilase-sintetase	Hipotonia e acidose láctica na infância. Presença de ácido 3-hidroxi-isovalérico na urina, muitas vezes com pequenas quantidades dos ácidos 3-hidroxipropiônico e metilcítrico. Frequentemente responsiva à biotina.
Deficiência de biotinidase	Biotinidase	Alopecia, exantema seborreico, convulsões e ataxia nos primeiros anos ou na infância em geral. Ácidos orgânicos na urina. Sempre responsiva à biotina.
Acidemia 3-hidroxi-3--metilglutárica	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liase	Hipoglicemia e acidose na infância; episódios semelhantes à síndrome de Reye com hipoglicemia não cetótica ou leucodistrofia em crianças mais velhas. Ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-metilglutacônico e 3-hidroxi-isovalérico na urina.
Deficiência de 3-cetotiolase	3-cetotiolase	Síndrome de hiperglicinemia cetótica na infância, ou episódios de êmese, acidose metabólica grave (hipercetose) e encefalopatia. Ácidos 2-metil-3--hidroxibutírico e 2-metilacetoacético e tiglilglicina na urina, especialmente após carga de isoleucina.
Acidemia propiônica	Propionil-CoA-carboxilase	Hiperamonemia e acidose metabólica na infância; síndrome de hiperglicinemia cetótica mais tarde. Ácidos 3-hidroxipropiônico e metilcítrico na urina, com ácidos 3-hidroxi- e 3-cetovalérico durante os episódios cetóticos.
Acidemia metilmalônica	Metilmalonil-CoA-mutase	Características clínicas semelhantes às da acidemia propiônica. Ácido metilmalônico na urina, frequentemente com os ácidos 3-hidroxipropiônico e metilcítrico.
	Defeitos na biossíntese de B_{12}	Características clínicas semelhantes às da acidemia acima, quando somente a síntese de adenosil-B_{12} está diminuída; características neurológicas precoces proeminentes, quando acompanhada por síntese reduzida de metil-B_{12}. No último caso, hipometioninemia e homocistinúria acompanham a acidúria metilmalônica.
Acidemia piroglutâmica	Glutationa-sintetase	Acidose e anemia hemolítica na infância; acidose crônica mais tarde. Ácido piroglutâmico na urina.
Acidemia glutárica tipo I	Glutaril-CoA-desidrogenase	Distúrbio progressivo do movimento extrapiramidal na infância, com episódios de acidose, êmese e encefalopatia. Ácidos glutárico e 3-hidroxiglutárico no soro e na urina.
Acidemia glutárica tipo II	Flavoproteína transportadora de elétrons (ETF) ETF:ubiquinona-oxidorredutase (ETF-desidrogenase)	Hipoglicemia, acidose, hiperamonemia e odor de pés suados na infância, frequentemente com rins policísticos e displásicos. O início tardio pode ser com episódios de hipoglicemia hipocetótica, disfunção hepática ou miopatia esquelética lentamente progressiva. Ácidos glutárico, etilmalônico, 3-hidroxi-isovalérico, isovalerilglicínico e 2-hidroxiglutárico na urina, muitas vezes com sarcosina no soro e na urina.
Acidemia 4-hidroxibutírica	Semialdeído succínico-desidrogenase	Convulsões e atraso do desenvolvimento. Ácido 4-hidroxibutírico na urina.

CoA, coenzima A.

Deodato F et al.:Methylmalonic and propionic aciduria. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:104 [PMID: 16602092].

Dionisi-Vici C et al.: "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006;29:383 [PMID: 16763906].

Fowler B et al.: Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. J Inherit Metab Dis 2008;31:350 [PMID: 18563633].

Hörster F et al.: Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). Pediatr Res 2007;62:225 [PMID: 17597648].

Johnson JA et al.: Propionic acidemia: Case report and review of neurologic sequelae. Pediatr Neurol 2009;40:317 [PMID: 19302949].

Kanaumi T et al.: Neuropathology of methylmalonic acidemia in a child. Pediatr Neurol 2006;34:156 [PMID: 16458832].

Lee NC et al.: Brain damage by mild metabolic derangements in methylmalonic acidemia. Pediatr Neurol 2008;39:325 [PMID: 18940555].

Merinero B et al.:Methylmalonic acidaemia: Examination of genótipo and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. J Inherit Metab Dis 2008;31:55 [PMID: 17957493].

Miousse IR et al.: Clinical and molecular heterogeneity in patients with the cblD inborn error of cobalamin metabolism. J Pediatr 2009;154:551 [PMID: 19058814].

Morath MA et al.: Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria—a pathophysiological approach. J Inherit Metab Dis 2008;31:35 [PMID: 17846917].

Morel CF et al.: Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotipo-genótipo correlations and ethnicspecific observations. Mol Genet Metab 2006;88:315 [PMID: 16714133].

Radmanesh A et al.: Methylmalonic acidemia: Brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. Pediatr Radiol 2008;38:1054 [PMID: 18636250].

Sass JO et al.: 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Functional and molecular studies on a defect in isoleucine catabolism.Mol Genet Metab 2008;93:30 [PMID: 17945527].

Williams ZR et al.: Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. Am J Ophthalmol 2009;147:929 [PMID: 19243738].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.oaanews.org e www.pafoundation.com

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

A acidemia isovalérica — causada pela deficiência de isovaleril-CoA-desidrogenase na via oxidativa da leucina — foi a primeira acidemia orgânica descrita em humanos. Os pacientes com esse distúrbio geralmente se apresentam com desnutrição, acidose metabólica, convulsões e odor de pés suados durante os primeiros dias de vida, ocorrendo coma e morte se a condição não for diagnosticada e tratada. Outros pacientes têm curso quase crônico do distúrbio, com episódios de aurese e letargia, perda capilar e pancreatite precipitada por infecções intercorrentes ou aumento da ingesta proteica. Essa condição é autossômica recessiva e pode ser diagnosticada *in utero*.

Diagnóstico

A isovalerilglicina é detectada com segurança na urina por meio de cromatografia de ácidos orgânicos.

Tratamento

O fornecimento de uma dieta baixa em proteínas ou com baixo teor de leucina é eficaz. Sua combinação com glicina ou carnitina ajuda a manter a estabilidade metabólica. Os resultados geralmente são bons.

Vockley J, Ensenauer R: Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:95 [PMID: 16602101].

DEFICIÊNCIA DE CARBOXILASE

A deficiência isolada de piruvato-carboxilase apresenta-se com acidose láctica e hiperamonemia no início da infância. Ainda que estabilizada bioquimicamente, os resultados neurológicos não são bons. A deficiência isolada de 3-metilcrotonil-CoA-carboxilase é frequentemente reconhecida em triagens neonatais, mediante análise de acilcarnitina. Em geral, é uma condição benigna que apenas raramente causa sintomas de acidose e depressão neurológica. Todas as carboxilases requerem biotina como um cofator. A holocarboxilase-sintetase e a biotinidase são duas enzimas do metabolismo da biotina. A holocarboxilase-sintetase liga de modo covalente a biotina às apocarboxilases para piruvato, 3-metilcrotonil-CoA e propionil-CoA; e a biotinidase libera a biotina dessas proteínas e das proteínas da dieta. A deficiência, herdada recessivamente, de qualquer uma dessas enzimas causa deficiência das três carboxilases (i.e., deficiência múltipla de carboxilase). Os pacientes com deficiência de holocarboxilase-sintetase geralmente se apresentam, como os recém-nascidos, com hipotonia, problemas de pele e acidose maciça. Os que têm deficiência de biotinidase se apresentam mais frequentemente com uma síndrome de ataxia, convulsões, seborreia e alopecia, de início um pouco mais tardio. A triagem neonatal é justificada, porque as sequelas neurológicas desse distúrbio em muitos pacientes são evitáveis, se tratados precocemente.

Diagnóstico

Este diagnóstico deve ser considerado em pacientes com os sintomas típicos ou nos que têm acidose láctica primária. Os ácidos orgânicos urinários são, em geral, mas nem sempre, anormais (ver Quadro 34-4). Esse diagnóstico é feito por ensaio enzimático. A biotinidase pode ser analisada no soro, e a holocarboxilase-sintetase, em leucócitos ou fibroblastos.

Tratamento

A administração oral de biotina em grandes doses reverte frequentemente a acidúria orgânica em poucos dias, e os sintomas clínicos, em dias a semanas. Pode ocorrer perda auditiva em pacientes com deficiência de biotinidase, apesar do tratamento.

Arnold GL et al.: A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. Mol Genet Metab 2008;93:363 [PMID: 18155630].

Desai S et al.: Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. Pediatr Radiol 2008;38:848 [PMID: 18545994].

Sivri HS et al.: Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotipophenotipo correlation. J Pediatr 2007;150:439 [PMID: 17382128].

Van Hove JL et al.: Management of a patient with holocarboxylase synthetase deficiency. Mol Genet Metab 2008;95:201 [PMID: 18974016].

ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Suspeitar em crianças com necrose aguda dos núcleos da base e macrocefalia com sangramentos subdurais.
- Diagnóstico pré-sintomático por triagem neonatal e tratamento reduzem a incidência de crises encefalopáticas agudas.

A acidemia glutárica tipo I é devida à deficiência de glutaril-CoA-desidrogenase. Os pacientes têm atrofia frontotemporal, com aumento das fissuras silvianas e macrocefalia. A degeneração neuronial súbita ou crônica no núcleo caudado e no putâmen causa um distúrbio do movimento extrapiramidal na infância, com distonia e atetose. As crianças com acidemia glutárica tipo I podem apresentar hemorragias retinianas e sangramento intracraniano e, talvez por isso, possam ser confundidas com vítimas de abuso infantil. As crianças gravemente debilitadas morrem na primeira década de vida, mas vários pacientes relatados tiveram apenas anormalidades neurológicas leves. A maioria dos afetados desenvolve sintomas nos primeiros seis anos de vida. O diagnóstico precoce por triagem neonatal não impede a doença neurológica em todos os pacientes. Essa condição é autossômica recessiva, e seu diagnóstico pré-natal é possível.

Diagnóstico

A acidemia glutárica tipo I deve ser suspeitada em pacientes com distonia aguda ou progressiva nos primeiros seis anos de vida. A ressonância magnética do encéfalo é altamente sugestiva. O diagnóstico é confirmado pela detecção dos ácidos glutárico e 3-hidroxiglutárico e de glutarilcarnitina na urina ou no soro. A demonstração da deficiência de glutaril-CoA-desidrogenase em fibroblastos, ou de uma mutação no gene *GCDH* confirma esse diagnóstico. O diagnóstico pré-natal é feito por ensaio enzimático, análise quantitativa de metabólitos no líquido amniótico ou análise mutacional.

Tratamento

O manejo eficiente do catabolismo durante a doença intercorrente e a suplementação com grandes quantidades de carnitina podem impedir a degeneração dos núcleos da base e justificar a triagem neonatal. A lisina e o triptofano frequentemente são restritos na dieta dos pacientes jovens. Quando presentes, os sintomas neurológicos não regridem. O tratamento sintomático da distonia grave é importante para os pacientes.

Bijarnia S et al.: Glutaric aciduria tipo I: Outcome following detection by newborn screening. J Inherit Metab Dis 2008;31:503 [PMID: 18683078].

Boneh A et al.: Newborn screening for glutaric aciduria tipo I in Victoria: Treatment and outcome.Mol Genet Metab 2008;94: 287 [PMID: 18411069].

Hou LC et al.: Glutaric acidemia tipo I: A neurosurgical perspective. Report of two cases. J Neurosurg 2007;107:167 [PMID: 18459892].

Kölker S et al.: Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. Pediatr Res 2007;62: 357 [PMID:17622945].

Kölker S et al.: Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria tipo I). J Inherit Metab Dis 2007;30:5 [PMID: 17203377].

McClelland VM et al.: Glutaric aciduria tipo I presenting with epilepsy.Dev Med Child Neurol 2009;51:235 [PMID: 19260933].

Sauer SW: Biochemistry and bioenergetics of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis 2007;30:673 [PMID: 17879145].

Zinnanti WJ et al.:Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia tipo I. J Clin Invest 2007;117:3258 [PMID: 17932566].

DISTÚRBIOS DA OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS E DA CARNITINA

DISTÚRBIOS DA OXIDAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Obter um perfil da acilcarnitina para toda criança com hipoglicemia, a fim de ser avaliado quanto a um defeito da oxidação dos ácidos graxos.
- Diagnóstico precoce e tratamento podem evitar miocardiopatia nessas crianças.

As deficiências de acil-CoA-desidrogenase de cadeia muito longa e de cadeia média (VLCAD, MCAD) e a deficiência de 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), três enzimas da β-oxidação dos ácidos graxos, causam geralmente episódios semelhantes a síndrome de Reye, hipoglicemia hipocetótica, hiperamonemia leve, hepatomegalia e encefalopatia. A morte súbita na infância é uma característica menos comum nessas deficiências. Os defeitos de cadeia longa, que também incluem as deficiências de carnitina-palmitoiltransferase I e II e a deficiência de carnitina-acilcarnitina-translocase, frequentemente causam também miopatia esquelética com hipotonia e miocardiopatia, e arritmias ventriculares. Os defeitos menos graves se apresentam com episódios recorrentes de rabdomiólise. A deficiência de LCHAD pode produzir cirrose hepática progressiva, neuropatia periférica e retinite pigmentar. As mães dos recém-nascidos podem ter fígado gorduroso agudo da gravidez ou síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixo número de plaquetas). A deficiência de carnitina-palmitoiltransferase I leve pode causar acidose tubular renal e hipertrigliceridemia. A deficiência de MCAD é comum, ocorrendo em talvez 1:9.000 nativivos. Os episódios semelhantes à síndrome de Reye podem ser fatais ou causar dano neurológico residual, mas tendem a se tornar menos frequentes e menos graves com o tempo. Depois de feito

o diagnóstico e instituído o tratamento, a morbidade diminui e a mortalidade é evitada na deficiência de MCAD.

A deficiência de acil-CoA-desidrogenase de cadeia curta (SCAD) caracteriza-se pela presença do ácido etilmalônico na urina; embora alguns pacientes tenham sintomas similares aos da deficiência de MCAD, muitos são assintomáticos. A acidemia glutárica tipo II resulta de defeitos no transporte de elétrons, provenientes da oxidação dos ácidos graxos e da oxidação de alguns aminoácidos, para a cadeia respiratória. Alguns pacientes com acidemia tipo II têm uma apresentação pré-clínica semelhante à da deficiência de MCAD. Os pacientes com apresentação neonatal grave também têm doença cística renal e aspectos dismórficos. Os pacientes menos afetados podem apresentar miopatia de início tardio e resposta à riboflavina. Alguns desenvolvem miocardiopatia ou leucodistrofia. A deficiência da enzima cetogênica 3-hidroximetilglutaril-CoA-sintase apresenta-se com hipoglicemia hipocetótica. Essas condições são autossômicas recessivas.

Diagnóstico

A apresentação hipoglicêmica do episódio de Reye está associada à falta de uma resposta cetônica apropriada ao jejum. A análise dos ácidos orgânicos urinários, em pacientes com deficiência de MCAD, revela ácidos dicarboxílicos e hexanoilglicina aumentada, suberilglicina e fenilpropionilglicina. O encontro de ácidos orgânicos normais na urina não exclui essas condições, porque a excreção desses ácidos é intermitente. Os produtos encontrados na urina e no sangue na acidemia glutárica tipo II e na deficiência de SCAD são com frequência diagnósticos. A análise de ésteres de acilcarnitina é um teste diagnóstico de primeira linha usado na triagem neonatal, porque revela os metabólitos diagnósticos, independentemente de seu *status* clínico. A deficiência de MCAD é caracterizada pela octanoilcarnitina elevada. Um padrão típico pode ser reconhecido nas deficiências de VLCAD, LCHAD, carnitina-acilcarnitina-translocase e carnitina-palmitoiltransferase grave. A confirmação posterior pode ser obtida da análise da oxidação dos ácidos graxos em fibroblastos. O sequenciamento molecular é disponível para cada defeito com as deficiências de MCAD e LCHAD, cada uma tendo uma mutação comum. Podem ser feitos ensaios para cada enzima em fibroblastos, em laboratórios especializados.

Tratamento

O manejo envolve a prevenção de hipoglicemia mediante abstenção de jejum prolongado (> 8-12 h). Isso inclui o fornecimento de lanches de carboidratos antes da hora de dormir e tratamento intensivo do jejum associado a infecções intercorrentes. Uma vez que a oxidação dos ácidos graxos pode estar comprometida pela deficiência de carnitina associada, os pacientes com deficiência de MCAD em geral recebem carnitina oral. A restrição dietética de gorduras de cadeia longa não é necessária na deficiência de MCAD, mas é exigida pelas deficiências de VLCAD e LCHAD. Os triglicerídeos de cadeia média são contraindicados na deficiência de MCAD, mas são uma fonte energética essencial para pacientes com deficiências de VLCAD e de LCHAD ou com deficiência de carnitina-acilcarnitina-translocase. A riboflavina pode ser benéfica em alguns pacientes com acidemia glutárica tipo II. Os resultados na deficiência de MCAD são excelentes, mas são mais reservados em pacientes com outros distúrbios.

Angelini C et al.: Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. Eur J Neurol 2006;13:923 [PMID: 16930355].

Arnold GL et al.: A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 2009;96:85 [PMID: 19157942].

Bonnefont J-P et al.: Bezafibrate for an inborn mitochondrial betaoxidation defect. N Engl J Med 2009;360:838 [PMID: 19228633].

Corti S et al.: Clinical features and new molecular findings in carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency. J Neurol Sci 2008;266:97 [PMID: 17936304].

Derks TG et al.: Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. Eur J Pediatr 2007;166:5 [PMID: 16788829].

Fahnehjelm KT et al.: Ocular characteristics in 10 children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cross-sectional study with long-term follow-up.Acta Ophthalmol 2008;86:466 [PMID: 18162058].

Gregersen N et al.: Mitochondrial fatty acid oxidation defects— remaining challenges. J Inherit Metab Dis 2008;31:643 [PMID: 18836889].

Hayes B et al.: Long chain fatty acid oxidation defects in children: Importance of detection and treatment options. Ir J Med Sci 2007;176:189 [PMID: 17431731].

Horvath GA et al.: Newborn screening for MCAD deficiency: Experience of the first three years in British Columbia, Canada. Can J Public Health 2008;99:276 [PMID: 18767270].

Hsu HW et al.: Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. Pediatrics 2008;121:e1108 [PMID: 18450854].

Illsinger S et al.: Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: Novel mutations and relevance of newborn screening. Am J Med Genet A 2008;146A:2925 [PMID: 18925671].

Isackson PJ et al.: CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Mol Genet Metab 2008;94:422 [PMID: 18550408].

Jethva R et al.: Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 2008;95:195 [PMID: 18977676].

Jethva R, Ficicioglu C: Clinical outcomes of infants with shortchain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD) detected by newborn screening. Mol Genet Metab 2008;95:241 [PMID: 18951053].

Kompare M, Rizzo WB: Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. Semin Pediatr Neurol 2008;15:140 [PMID: 18708005].

Laforêt P et al.: Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. Neuromuscul Disord 2009;19:324 [PMID: 19327992].

Leonard JV, Dezateux C: Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child 2009;94:235 [PMID: 18838415].

Mayell SJ et al.: Late presentation of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis 2007;30:104 [PMID: 17143576].

Pierre G et al.: Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. J Inherit Metab Dis 2007;30:815 [PMID: 17508264].

Roe CR et al.: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Successful anaplerotic diet therapy.Neurology 2008;71:260 [PMID: 18645163].

Waisbren SE et al.: Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: An examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab* 2008;95:39[PMID: 18676165].
Web site do grupo de apoio de pais e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.fodsupport.org

CARNITINA

A carnitina é um nutriente essencial encontrado na mais alta concentração na carne vermelha. Sua função primária é transportar os ácidos graxos de cadeia longa para as mitocôndrias, para oxidação. Os defeitos primários do transporte da carnitina podem manifestar-se como síndrome de Reye, miocardiopatia ou miopatia esquelética com hipotonia. Esses distúrbios são raros, comparados com a deficiência secundária de carnitina, que pode ser devida a dieta (especialmente alimentação intravenosa ou dieta cetogênica), perdas renais, farmacoterapia (principalmente ácido valproico) e outros distúrbios metabólicos (especialmente distúrbios da oxidação dos ácidos graxos e acidemias orgânicas). O prognóstico depende da causa da anormalidade da carnitina. A deficiência primária de carnitina é uma das causas mais tratáveis de miocardiopatia dilatada em crianças.

A carnitina livre e esterificada pode ser mensurada no sangue. A carnitina no músculo pode ser baixa, apesar dos níveis sanguíneos normais, particularmente nos distúrbios da cadeia respiratória. Se houver suspeita de insuficiência de carnitina, o paciente deve ser avaliado, para exclusão de distúrbios que possam causar deficiência secundária de carnitina.

A L-carnitina oral ou intravenosa é usada na deficiência ou insuficiência de carnitina em doses de 25-100 mg/kg/dia ou mais altas. O tratamento é direcionado para a manutenção dos níveis normais de carnitina. A suplementação de carnitina em pacientes com alguns distúrbios da oxidação dos ácidos graxos e acidose orgânica também pode aumentar a excreção de metabólitos acumulados. Tal suplementação talvez não impeça as crises metabólicas nesses pacientes.

Amat di San Filippo C et al.: Cardiomyopathy and carnitine deficiency. Mol Genet Metab 2008;94:162 [PMID: 18337137].
Arduini A et al.: Carnitine in metabolic disease: Potential for pharmacological intervention. Pharmacol Ther 2008;120:149 [PMID: 18793670].
Cano A et al.: Carnitine membrane transporter deficiency: A rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia. Pediatr Cardiol 2008;29:163 [PMID: 17926086].
Longo N et al.: Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle.Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:77 [PMID: 16602102].
Nasser M et al.: Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD006659 [PMID: 19370646].

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DAS PURINAS

A hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase é uma enzima que converte as bases púricas hipoxantina e guanina em monofosfato de inosina e monofosfato de guanosina, respectivamente. A deficiência de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (síndrome de Lesch-Nyhan) é um distúrbio recessivo ligado ao X. A deficiência completa é caracterizada por disfunção do SNC e superprodução de purina, com hiperuricemia e hiperuricosúria. Dependendo da atividade residual da enzima mutante, os indivíduos do sexo masculino hemizigotos podem ser gravemente incapacitados por coreoatetose, espasticidade e comportamento compulsivo e mutilante de morder os lábios e os dedos, ou podem ter somente artrite gotosa e ureterolitíase de uratos. Essa deficiência enzimática pode ser mensurada em eritrócitos, fibroblastos e células amnióticas cultivadas; portanto, esse distúrbio pode ser diagnosticado *in utero*.

A deficiência de adenilosuccinato-liase envolve um defeito na síntese de purinas. Os pacientes apresentam deficiência mental estática, hipotonia e convulsões.

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Lesch-Nyhan é feito mediante demonstração de uma proporção de ácido úrico-creatinina elevada na urina, acompanhada pela demonstração da deficiência enzimática nos eritrócitos ou nos fibroblastos. A triagem para a deficiência de adenilosuccinato-liase é feita por mensuração das succinilpurinas com o teste colorimétrico de Bratton-Marshal, com confirmação por dosagens de metabólitos e moleculares posteriores.

Tratamento

A hiperidratação e a alcalinização são essenciais para evitar cálculos renais e nefropatia de urato. O alopurinol e a probenecida podem ser administrados para reduzir a hiperuricemia e evitar a gota, mas não afetam o *status* neurológico. Restrições físicas frequentemente são mais eficazes do que os medicamentos neurológicos para a automutilação. Não existe tratamento algum eficaz para a deficiência de adenilosuccinato-liase.

Kersnik Levart T: Rare variant of Lesch-Nyhan syndrome without self-mutilation or nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 2007;22: 1975 [PMID: 17680274].
Nyhan WL: Lesch-Nyhan disease.Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2008;27:559 [PMID: 18600504].
Torres RJ, Puig JG: Hypoxanthine-guanine phosophoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007;2:48 [PMID: 18067674].
Torres RJ, Puig JG: The diagnosis of HPRT deficiency in the 21st century. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2008;27:564 [PMID: 18600505].
Zilli EA, Hasselmo ME: A model of behavioral treatments for self-mutilation behavior in Lesch-Nyhan syndrome. Neuroreport 2008;19:459 [PMID: 18287946].

DOENÇAS LISOSSÔMICAS

Os lisossomos são organelas celulares nas quais macromoléculas complexas são degradadas por hidrolases ácidas específicas. A deficiência de uma enzima lisossômica leva seu substrato a se acumular nos lisossomos dos tecidos que o degradam, resultando em um quadro clínico característico. Esses distúrbios de armazenamento são classificados como mucopolissacaridoses,

lipidoses ou mucolipidoses, dependendo da natureza do material armazenado. Dois distúrbios adicionais — a cistinose e a doença de Salla — são causados por defeitos em proteínas lisossômicas que normalmente transportam material do lisossomo para o citoplasma. O Quadro 34-5 lista as características clínicas e laboratoriais dessas condições. Em sua maioria, são herdadas como autossômicas recessivas, e todas podem ser diagnosticadas *in utero*.

Diagnóstico

O diagnóstico de mucopolissacaridose é sugerido por determinados sinais clínicos e radiológicos (disostoses múltiplas). Os testes de triagem na urina detectam os mucopolissacarídeos aumentados, identificando, após, os mucopolissacarídeos específicos que estão presentes. O diagnóstico deve ser confirmado por ensaios enzimáticos de leucócitos ou de fibroblastos cultivados. A análise de oligossacarídeos urinários indica um distúrbio específico anterior aos testes enzimáticos. As lipidoses se apresentam com sintomas viscerais ou com neurodegeneração. O padrão da leucodistrofia associada a muitas lipidoses pode indicar uma condição específica. O diagnóstico é efetuado mediante ensaios enzimáticos apropriados de leucócitos periféricos ou de fibroblastos da pele cultivados. A análise molecular também é disponível para a maioria das condições.

Tratamento

A maioria das condições não é tratada com eficácia, mas novos caminhos trouxeram esperança para muitos distúrbios. O transplante de células-tronco hematopoiéticas pode melhorar consideravelmente o curso de algumas doenças lisossômicas, sendo o tratamento de primeira linha em algumas, como a síndrome de Hurler infantil. Vários distúrbios são tratados com infusões de enzima modificada recombinante. O tratamento da doença de Gaucher é muito eficaz, pois os dados a longo prazo sugerem excelentes resultados. Terapias similares foram desenvolvidas para a doença de Fabry, diversas mucopolissacaridoses e a doença de Pompe. Têm sido relatadas melhoras substanciais nessas condições, mas com limitações. Novos caminhos terapêuticos encontram-se em desenvolvimento, sendo oferecidos por meio da inibição do substrato e da terapia de chaperonas. O tratamento da cistinose com cisteamina resulta em depleção da cistina armazenada e prevenção de complicações, inclusive de doença renal.

Al Sawaf S et al.: Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. J Inherit Metab Dis 2008;31:473 [PMID: 18618289].

Ballabio A, Gieselmann V: Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. Biochim Biophys Acta 2009;1793:684 [PMID: 19111581].

Beck M: Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: New data on clinical efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther 2009;9:255 [PMID: 19236256].

Biegstraaten M et al.:"Non-neuronopathic" Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of tipo I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis 2008;31:337 [PMID: 18404411].

Biffi A et al.: Metachromatic leukodystrophy: An overview of current and prospective treatments. Bone Marrow Transplant 2008;42:S2 [PMID: 18978739].

Boelens JJ et al.: Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:618 [PMID: 19361754].

Brunetti-Pierri N, Scaglia F: GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. Mol Genet Metab 2008;94:391 [PMID: 18524657].

Burrow TA et al.: Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. Curr Opin Pediatr 2007;19:628 [PMID: 18025928].

Cartier N, Aubourg P: Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy. Curr Opin Mol Ther 2008;10:471 [PMID: 18830923].

Charrow J: Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Expert Opin Biol Ther 2009;9:121 [PMID: 19063698].

Chen M, Wang J: Gaucher disease: Review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2008;132:851 [PMID: 18466035].

Clarke JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 2007;146: 425 [PMID: 17371887].

Clarke LA et al.: Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics 2009;123:229 [PMID: 19117887].

Dierks T et al.: Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucolipidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease—lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. Biochim Biophys Acta 2009;1793:710 [PMID: 19124046].

Eng CM et al.: Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007;30:184 [PMID: 17347915].

Fesslova V et al.: The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young 2009;19:170 [PMID: 19195419].

Grabowski GA: Phenotipo, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet 2008;372:1263 [PMID: 19094956].

Guffon N et al.: Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: Outcome after 7 to 17 years. J Pediatr 2009; 154:733 [PMID: 19167723].

Heese BA: Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. Semin Pediatr Neurol 2008;15:119 [PMID: 18708002].

Hopkin RJ et al.: Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. Pediatr Res 2008;64:550 [PMID: 18596579].

Kaplan P et al.: The clinical and demographic characteristics of non-neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:603 [PMID: 16754822].

Kornfeld M: Neuropathology of chronic GM2 gangliosidosis due to hexosaminidase A deficiency. Clin Neuropathol 2008;27: 302 [PMID: 18808061].

Macauley SL, Sands MS: Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Exp Neurol 2009;218:5 [PMID: 19361502].

Malm D, Nilssen Ø: Alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis 2008;3:21 [PMID: 18651971].

Martin R et al.: Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics 2008;121:e377 [PMID: 18245410].

Møller AT, Jensen TS: Neurological manifestations in Fabry's disease. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:95 [PMID: 17279083].

Montano AM et al.: International Morquio A Registry: Clinicalmanifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis 2007;30:165 [PMID: 17347914].

Quadro 34-5 Características clínicas e laboratoriais de doenças do armazenamento lisossômico

Distúrbio	Defeito enzimático	Características clínicas e laboratoriais	Terapias disponíveis
I. Mucopolissacaridoses			
Síndrome de Hurler	α-iduronidase	Autossômica recessiva. Deficiência mental, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical, fácies grosseira, opacidade da córnea, giba dorsolombar, doença cardíaca grave. Heparan sulfato e dermatan sulfato na urina.	HSCT e ERT
Síndrome de Scheie	α-iduronidase (incompleta)	Autossômica recessiva. Opacidade da córnea, articulações enrijecidas, intelecto normal. Tipos clínicos intermediários entre Hurler e Scheie são comuns. Heparan sulfato e dermatan sulfato na urina.	ERT
Síndrome de Hunter	Sulfoiduronato-sulfatase	Recessiva ligada ao X. Fácies grosseira, hepatoesplenomegalia, deficiência mental variável. Opacidade da córnea e giba ausentes. Heparan sulfato e dermatan sulfato na urina.	HSCT e ERT
Síndrome de Sanfilippo: Tipo A Tipo B Tipo C Tipo D	 Sulfamidase α-*N*-acetilglicosaminidase Acetil-CoA: α-glicosaminida-*N*-acetiltransferase α-*N*-acetilglicosamina-6-sulfatase	Autossômica recessiva. Deficiência mental grave e hiperatividade, com alterações esqueléticas comparativamente leves, visceromegalia e fácies grosseira. Os tipos não são diferenciados clinicamente. Heparan sulfato na urina.	
Síndrome de Morquio	*N*-acetilgalactosamina-6-sulfatase	Autossômica recessiva. Alterações esqueléticas graves, platispondilia, opacidade da córnea. Queratan sulfato na urina.	
Síndrome de Maroteaux-Lamy	*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatase	Autossômica recessiva. Fácies grosseira, atraso do desenvolvimento, giba dorsolombar, opacidade da córnea, hepatoesplenomegalia, intelecto normal. Dermatan sulfato na urina.	HSCT e ERT
Deficiência de β-glicuronidase	β-glicuronidase	Autossômica recessiva. Varia de deficiência mental, giba dorsolombar, opacidade da córnea e hepatoesplenomegalia a fácies levemente grosseira, deficiência e articulações frouxas. Perda auditiva é comum. Dermatan sulfato ou heparan sulfato na urina.	HSCT
II. Oligossacaridoses			
Manosidose	α-manosidase	Autossômica recessiva. Varia de deficiência mental grave, fácies grosseira, baixa estatura, alterações esqueléticas e hepatoesplenomegalia a fácies levemente grosseira e articulações frouxas. Perda auditiva é comum. Oligossacarídeos anormais na urina.	HSCT
Fucosidose	α-fucosidase	Autossômica recessiva. Variável: fácies grosseira, alterações esqueléticas, hepatoesplenomegalia, angioqueratomas ocasionais. Oligossacarídeos anormais na urina.	HSCT
Doença da célula I (mucolipidose II)	*N*-acetilglicosaminil-fosfotransferase	Autossômica recessiva; são conhecidas formas graves e leves. Estatura muito baixa, deficiência mental, fácies grosseira precoce, córnea clara e enrijecimento das articulações. Enzimas lisossômicas aumentadas no soro. Sialil-oligossacarídeos anormais na urina.	HSCT
Sialidose	*N*-acetilneuraminidase (sialidase)	Autossômica recessiva. Deficiência mental, fácies grosseira, displasia esquelética, convulsões mioclônicas, mancha vermelho-cereja na mácula. Sialil-oligossacarídeos anormais na urina.	
III. Lipidoses			
Doença de Niemann-Pick	Esfingomielinase	Autossômica recessiva. São conhecidas formas agudas e crônicas. A forma neuropática aguda é comum entre os judeus da Europa Oriental. Acúmulo de esfingomielina nos lisossomos do sistema RE e do SNC. Hepatoesplenomegalia, atraso do desenvolvimento, mancha vermelho-cereja na mácula. Morte em torno de 1-4 anos no tipo grave A; o tipo leve B desenvolve insuficiência respiratória geralmente na idade adulta.	HSCT[a]

(continua)

Quadro 34-5 Características clínicas e laboratoriais de doenças do armazenamento lisossômico (*continuação*)

Distúrbio	Defeito enzimático	Características clínicas e laboratoriais	Terapias disponíveis
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatase A	Autossômica recessiva. Forma infantil tardia, com início entre 1-4 anos, é a mais comum. Acúmulo de sulfatídeos na substância branca, com leucodistrofia central e neuropatia periférica. Distúrbios da marcha (ataxia), incoordenação motora, ausência dos reflexos tendinosos profundos e demência. Morte geralmente na primeira década.	HSCT[a]
Doença de Krabbe (leucodistrofia de células globosas)	Galactocerebrosídeo-α--galactosidase	Autossômica recessiva. Células globosas na substância branca. Início aos 3-6 meses com convulsões, irritabilidade, retardo mental e leucodistrofia. Morte em torno de 1-2 anos. Formas juvenis e adultas são raras.	HSCT
Doença de Fabry	α-galactosidase	Recessiva ligada ao X. Armazenamento de tri-hexosilceramídeos nas células endoteliais. Dor nas extremidades, angioqueratoma corporal difuso e (posteriormente) visão deficiente, hipertensão e insuficiência renal.	ERT
Doença de Farber	Ceramidase	Autossômica recessiva. Armazenamento de ceramídeos nos tecidos. Nódulos subcutâneos, artropatia com articulações deformadas e dolorosas e deficiência de crescimento e desenvolvimento. Morte no primeiro ano de vida.	HSCT[a]
Doença de Gaucher	Glicocerebrosídeo-β--glicosidase	Autossômica recessiva. Forma neuropática aguda: acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos do sistema RE e do SNC, retardo mental, hepatoesplenomegalia, mancha vermelho-cereja na mácula e células de Gaucher na medula óssea; morte em torno de 1-2 anos. A forma crônica é comum entre os judeus da Europa Oriental. Acúmulo de esfingomielina nos lisossomos do sistema RE, hepatoesplenomegalia e lesões ósseas líticas ou em forma de frasco. Compatível com a expectativa normal de vida.	ERT e SIT
Gangliosidose G_{M1}	G_{M1}-gangliosídeo-β--galactosidase	Autossômica recessiva. Acúmulo de gangliosídeos G_{M1} nos lisossomos do sistema RE e do SNC. Forma infantil: anormalidades ao nascer, com disostoses múltiplas, hepatoesplenomegalia, mancha vermelho-cereja na mácula e morte em torno dos 2 anos. Forma juvenil: desenvolvimento normal até 1 ano de idade, depois ataxia, fraqueza, demência e morte aproximadamente aos 4-5 anos. Ocasionalmente, bicos de papagaio inferiores dos corpos vertebrais de L1 e L2.	HSCT[a]
Gangliosidoses G_{M2} doença de Tay-Sachs e doença de Sandhoff	β-*N*-acetil-hexosaminidase A β-*N*-acetil-hexosaminidases A e B	Autossômicas recessivas. A doença de Tay-Sachs é comum em judeus da Europa Oriental; a doença de Sandhoff é pan-étnica. Seus fenótipos clínicos são idênticos, com acúmulo de gangliosídeos G_{M2} nos lisossomos do SNC. Início aos 3-6 meses, com hipotonia, hiperacusia, atraso do desenvolvimento e mancha vermelho-cereja na mácula; morte aos 2-3 anos. Formas de início juvenil e adulto da doença de Tay-Sachs são raras.	
Doença de Wolman	Lipase ácida	Autossômica recessiva. Acúmulo de ésteres de colesterol e de triglicerídeos em lisossomos do sistema RE. Início na infância, com sintomas gastrintestinais e hepatoesplenomegalia, e morte aos 3-6 meses. Glândulas suprarrenais geralmente aumentadas e calcificadas.	HSCT
Doença de Niemann-Pick tipo C	gene *NPC1* (95%), gene *NPC2* (5%)	Autossômica recessiva. Bloqueio do transporte de lipídeos e colesterol dos últimos endossomos para os lisossomos. Doença hepática colestática infantil, ou neurodegeneração tardia com paralisia supranuclear vertical do olhar, ataxia, convulsões, espasticidade e perda da fala. Alguns pacientes têm esplenomegalia.	SIT

[a] Pode ser útil em pacientes selecionados.
SNC, sistema nervoso central; ERT, terapia de substituição enzimática; HSCT, transplante de células-tronco hematopoiéticas; SIT, terapia de inibição do substrato RE, reticuloendotelial.

Muenzer J et al.: Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19 [PMID: 19117856].

Nampoothiri S et al.: Sly disease: Mucopolysaccharidosis tipo VII. Indian Pediatr 2008;45:859 [PMID: 18948660].

Pierre-Louis B et al.: Fabry disease: Cardiac manifestations and therapeutic options. Cardiol Rev 2009;17:31 [PMID: 19092368].

Platt FM, Jeyakumar M: Substrate reduction therapy. Acta Paediatr Suppl 2008;97:88 [PMID: 18339196].

Platt FM, Lachmann RH: Treating lysosomal storage disorders: Current practice and future prospects. Biochim Biophys Acta 2009;1793:737 [PMID:18824038].

Ramaswami U: Fabry disease during childhood: Clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. Acta Paediatr Suppl 2008;97:38 [PMID: 18339186].

Sauer M et al.: Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: Results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. Bone Marrow Transplant 2009;43:375 [PMID: 18850023].

Schuchman EH: The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis 2007;30:654 [PMID: 17632693].

Sifuentes M et al.: A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab 2007;90:171 [PMID: 17011223].

Sims K et al.: Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009;40:788 [PMID: 19150871].

Staretz-Chacham O et al.: Lysosomal storage disorders in newborns. Pediatrics 2009;123:1191 [PMID: 19336380].

Torra R: Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. Kidney Int Suppl 2008;111:S29 [PMID: 19039306].

Vedder AC et al.: The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis 2007;30:68 [PMID: 17206462].

Verot L et al.: Niemann-Pick C disease: Functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. Clin Genet 2007;71:320 [PMID: 17470133].

Wraith JE: Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis tipo II. Acta Paediatr Suppl 2008;97:76 [PMID: 18339193].

Wraith JE et al.: Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics 2007;120:e37 [PMID: 17606547].

Wraith JE et al.:Mucopolysaccharidosis tipo II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr 2008;167:267 [PMID: 18038146].

Wynn RF et al.: Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. J Pediatr 2009;154:609 [PMID: 19324223].

Wynn RF et al.: Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: Experience in 18 patients. J Pediatr 2009;154:135 [PMID: 19187736].

Web sites de grupos de apoio de pais e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.mpssociety.org, www.ulf.org, www.lysosomallearning.com, www.fabry.org, www.gaucherdisease.org e www.ntsad.org

DOENÇAS PEROXISSÔMICAS

Os peroxissomos são organelas intracelulares que contêm grande quantidade de enzimas, das quais muitas são oxidases ligadas à catalase. Entre os sistemas enzimáticos dos peroxissomos, um é para a β-oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa incomum, ácido fitânico e ácidos biliares, e outro para a biossíntese de plasmalogênios. Além disso, os peroxissomos contêm oxidases para D-aminoácidos e L-aminoácidos, ácido pipecólico e ácido fitânico, bem como uma enzima (alanina-glioxilato aminotransferase) que afeta a transaminação do glioxalato para glicina.

Em algumas doenças peroxissômicas, há deficiência de muitas enzimas. A síndrome de Zellweger (cérebro-hepatorrenal), a mais bem conhecida entre essas, é causada por vários defeitos na formação das organelas. Os pacientes apresentam-se, na infância, com convulsões, hipotonia, fácies característica com fronte grande e hepatopatia colestática. Na necropsia, são observados cistos renais e ausência de peroxissomos. Os pacientes com fenótipo bioquímico e clínico similar, mas mais leve, têm adrenoleucodistrofia ou doença de Refsum neonatal. Esses pacientes frequentemente têm peroxissomos detectáveis.

Em outras doenças peroxissômicas, somente uma enzima está deficiente. A hiperoxalúria primária (deficiência de alanina-glioxalato aminotransferase) causa cálculos renais e nefropatia. Mutações no gene ligado ao X, *ABCD1*, que codifica o transportador de ácidos graxos de cadeia muito longa, causam uma rápida leucodistrofia com perda de função (adrenoleucodistrofia), espasticidade lenta e progressiva, e neuropatia (adrenomieloneuropatia), ou insuficiência suprarrenal. A oxidação defeituosa do ácido fitânico, na doença de Refsum em adultos, causa ataxia, leucodistrofia, miocardiopatia, neuropatia e catarata. Outras deficiências enzimáticas isoladas podem mimetizar a síndrome de Zellweger.

As anormalidades da síntese do plasmalogênio são clinicamente associadas à condrodisplasia puntiforme rizomélica. Exceto para a adrenoleucodistrofia, todas as doenças peroxissômicas são autossômicas recessivas e podem ser diagnosticadas *in utero*.

Diagnóstico

O melhor teste de triagem para a síndrome de Zellweger e outros distúrbios da biogênese é a determinação dos ácidos graxos de cadeia muito longa no soro ou no plasma. Os ácidos biliares da urina são anormais em outros distúrbios peroxissômicos. O ácido fitânico e os plasmalogênios também podem ser mensurados. Em conjunto, esses estudos identificam a maioria das doenças peroxissômicas. Para sua confirmação, especialmente quando os pais planejam gestações futuras, são necessários ensaios enzimáticos de fibroblastos, seguidos de análise molecular.

Tratamento

O transplante de medula óssea pode ser um tratamento eficaz nos estágios iniciais da adrenoleucodistrofia, sendo necessária a rigorosa monitoração dos pacientes do sexo masculino. A insuficiência suprarrenal requer substituição de hidrocortisona. O óleo de Lorenzo, em combinação com uma dieta lipídica muito baixa e

suplementação de ácidos graxos essenciais, é ineficaz em pacientes com sintomas estabelecidos, mas está em avaliação para a prevenção de sintomas neurológicos nos indivíduos do sexo masculino pré-sintomáticos com adrenoleucodistrofia. O tratamento dietético é usado para a doença de Refsum em adultos. O transplante de fígado protege os rins na hiperoxalúria primária grave.

Chang YC et al.: Neonatal adrenoleukodystrophy presenting with seizures at birth: A case report and review of the literature. Pediatr Neurol 2008;38:137 [PMID: 18206797].

Deon M et al.: Hexacosanoic and docosanoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo's oil effect. Metab Brain Dis 2008;23:43 [PMID: 18026827].

Ferdinandusse S et al.: Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. Ann Neurol 2006;59:92 [PMID: 16278854].

Fourcade S et al.: Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. Hum Mol Genet 2008;17:1762 [PMID: 18344354].

Semmler A et al.: Therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. Expert Rev Neurother 2008;8:1367 [PMID: 18759549].

Shimozawa N: Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. J Inherit Metab Dis 2007;30:193 [PMID: 17347916].

Wierzbicki AS: Peroxisomal disorders affecting phytanic acid alpha-oxidation: A review. Biochem Soc Trans 2007;35:881 [PMID: 17956237].

DISTÚRBIOS CONGÊNITOS DA GLICOSILAÇÃO

Muitas proteínas, incluindo várias enzimas, requerem glicosilação para sua função normal. As síndromes de deficiência de glicoproteínas em carboidratos formam uma família sempre crescente de distúrbios que resultam de defeitos na síntese de glicanos ou na agregação dos glicanos a outros compostos. Foram descritos defeitos de glicosilação N-ligados, O-ligados e N- e O-ligados de maneira combinada. O defeito N-ligado mais comum é a deficiência de fosfomanomutase 2 ou distúrbios congênitos da glicosilação tipo Ia (CDG-Ia). As crianças com doença tipo Ia, em geral, apresentam perturbação do crescimento pré-natal, frequentemente com distribuição anormal de gordura, hipoplasia cerebelar, aspectos faciais dismórficos típicos e deficiência mental. O curso típico da doença inclui doença hepática crônica, neuropatia periférica, endocrinopatias, retinopatia e, em alguns pacientes, eventos agudos com risco de vida. Os pacientes com doença tipo Ib têm uma combinação variável de fibrose hepática, enteropatia por perda proteica e hipoglicemia. Mais de 12 outras formas são caracterizadas por sintomas essenciais adicionais, que incluem coloboma, pele frouxa, epilepsia grave, ictiose e malformação de Dandy-Walker. As diferenças bioquímicas e variações no curso clínico (p. ex., a ausência de neuropatia periférica) caracterizam os outros tipos. A fisiopatologia relaciona-se, provavelmente, com os defeitos das vias bioquímicas que requerem proteínas glicosiladas. Recentemente, foram encontrados defeitos de glicosilação O-ligados subjacentes a síndromes genéticas de descrição mais clássica, como a síndrome de exostoses múltiplas, a síndrome de Walker-Warburg, a doença do músculo-olho-cérebro e numerosas α-distroglicanopatias. Essas síndromes parecem ser de herança autossômica recessiva, com exceção da síndrome de exostoses múltiplas, que é autossômica dominante. A frequência de defeitos da glicosilação N-ligados é estimada em 1:20.000 no norte da Europa.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado pela constatação dos níveis alterados de enzimas glicosiladas ou de outras proteínas, como transferrina, globulina de ligação à tiroxina, enzimas lisossômicas e fatores de coagulação (IX, XI, antitrombina III e proteínas C e S). No entanto, esses níveis podem ser normais nas síndromes de glicoproteínas deficientes em carboidratos ou anormais em outras condições. O diagnóstico é confirmado pela observação de padrões típicos de focalização isoelétrica alterada de proteínas selecionadas. A maioria dos laboratórios diagnósticos examina a transferrina sérica para rastrear defeitos N-ligados e apoC1 para defeitos O-ligados. O diagnóstico de acompanhamento clínico é realizado por ensaio da atividade enzimática, análise de oligossacarídeos ligados a lipídeos em fibroblastos e análise mutacional.

Tratamento

O tratamento é de apoio, com oportunidade para monitorar e proporcionar tratamento precoce para as características clínicas esperadas. O tratamento com manose é curativo somente para os pacientes com deficiência tipo Ib.

Babovic-Vuksanovic D, O'Brien JF: Laboratory diagnosis of congenital disorders of glycosylation tipo 1 by analysis of transferrin glycoforms. Mol Diagn Ther 2007;11:303 [PMID: 17963418].

Coman D et al.: The skeletal manifestations of the congenital disorders of glycosylation. Clin Genet 2008;73:507 [PMID: 18462449].

Coman DJ: Diagnostic dilemma: The congenital disorders of glycosylation are clinical chameleons. Eur J Hum Genet 2008;16:2 [PMID: 18075505].

Jaeken J et al.: On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). J Inherit Metab Dis 2008;31:669 [PMID: 18949576].

Krasnewich D et al.: Clinical features in adults with congenital disorders of glycosylation tipo Ia (CDG-Ia). Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007;145C:302 [PMID: 17639595].

Marklová E, Albahri Z: Screening and diagnosis of congenital disorders of glycosylation. Clin Chim Acta 2007;385:6 [PMID: 17716641].

Mercuri E et al.: Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: A population study. Neurology 2009;72:1802 [PMID: 19299310].

Morava E et al.: Congenital disorder of glycosylation tipo Ix: A review of clinical spectrum and diagnostic steps. J Inherit Metab Dis 2008;31:450 [PMID: 18500572].

Morava E et al.: Ophthalmological abnormalities in children with congenital disorders of glycosylation tipo I. Br J Ophthalmol 2009;93:350 [PMID: 19019927].

Muntoni F et al.:Muscular dystrophies due to glycosylation defects. Neurotherapeutics 2008;5:627 [PMID: 19019316].

Web site do grupo de apoio de pais e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.cdgs.com

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ E DISTÚRBIOS DA SÍNTESE DO COLESTEROL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, dismorfia facial, anomalias cardíacas e geniturinárias.
- Atraso do desenvolvimento, hipotonia, microcefalia e crescimento insatisfatório em recém-nascidos com a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO).
- Os sintomas variam de leves a graves, com risco de vida.
- A elevação de 7-desidrocolesterol e 8-desidrocolesterol no soro e em outros tecidos é diagnóstica da síndrome SLO; o colesterol sérico geralmente é baixo, mas pode estar dentro da variação normal.

Diversos defeitos da síntese do colesterol estão associados a malformações e incapacidades do desenvolvimento neurológico. A síndrome SLO é um distúrbio autossômico recessivo causado pela deficiência da enzima 7-desidrocolesterol-δ^7-redutase. Essa síndrome é caracterizada por microcefalia, crescimento retardado da deficiência mental, aspectos dismórficos típicos da face e das extremidades (particularmente a sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés) e frequentes malformações do coração e dos sistemas genital e urinário. A gravidade varia de deficiência mental moderada a grave à morte precoce. Embora a síntese deficiente de colesterol leve diretamente à deficiência de alguns hormônios e ácidos biliares, a fisiopatologia das malformações é indefinida. A frequência da síndrome SLO é estimada entre 1:40.000 e 1:20.000. Outros defeitos da síntese do colesterol são observados na síndrome de Conradi Hünnermann, com condrodisplasia puntiforme e pele atrófica. A colestanolose (xantomatose cerebrotendinosa) manifesta-se com ataxia progressiva e catarata.

Diagnóstico

Na síndrome SLO, 7- e 8-desidrocolesterol elevados no soro ou em outros tecidos, incluindo o líquido amniótico, são diagnósticos. Os níveis séricos do colesterol podem estar baixos ou dentro dos limites normais. As enzimas da síntese do colesterol podem ser analisadas em culturas de fibroblastos ou de amniócitos, sendo também possível a análise mutacional.

Tratamento

Ainda que o tratamento pós-natal não resolva o dano pré-natal, a suplementação com colesterol melhora o crescimento e o comportamento na síndrome SLO. O papel dos ácidos biliares suplementares é controverso. A sinvastatina reduz 7- e 8-desidrocolesterol e aumenta os níveis de colesterol por indução de suas enzimas sintetizadoras, mas seu efeito sobre os sintomas clínicos é confuso.

Haas D et al.: Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Inherit Metab Dis 2007;30:375 [PMID: 17497248].

Jezela-Stanek A et al.: Mild Smith-Lemli-Opitz syndrome: Further delineation of 5 Polish cases and review of the literature. Eur J Med Genet 2008;51:124 [PMID: 18249054].

Porter FD: Smith-Lemli-Opitz syndrome: Pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2008;16:535 [PMID: 18285838].

Rossi M et al.: Clinical phenotipo of lathosterolosis. Am J Med Genet A 2007;143A:2371 [PMID: 17853487].

Web site do grupo de apoio de genitores e pacientes com informações úteis para as famílias: http://www.smithlemliopitz.org

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DOS NEUROTRANSMISSORES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Distúrbio do movimento, especialmente distonia e crises oculogíricas.
- Convulsões graves, tônus anormal, ataxia e deficiência mental ocorrem em lactentes gravemente afetados.
- Pacientes levemente afetados têm distonia dopa-responsiva com variabilidade diurna.
- Síntese deficiente de serina causa microcefalia, convulsões e insuficiência de mielinização em recém-nascidos.

As anormalidades do metabolismo dos neurotransmissores são cada vez mais reconhecidas como causas de incapacidades significativas do desenvolvimento neurológico. Os pacientes podem apresentar distúrbios do movimento (especialmente distonia e crises oculogíricas), convulsões, tônus anormal ou deficiência mental. Os pacientes podem ser levemente afetados (p. ex., distonia dopa-responsiva com variação diurna) ou gravemente afetados (p. ex., convulsões intratáveis com deficiência mental profunda). A síntese deficiente de serina causa microcefalia congênita, convulsões infantis e mielinização insuficiente.

A epilepsia dependente de piridoxina manifesta-se como um distúrbio convulsivo grave, no período neonatal ou inicial da infância, que responde a altas doses de piridoxina. Esse distúrbio é causado pela atividade deficiente da enzima α-aminoadípica semialdeído desidrogenase, resultando de mutações no gene (*ALDH7A1)* da antiquitina. A encefalopatia

responsiva ao piridoxal-fosfato manifesta-se como um distúrbio convulsivo grave na infância, que responde ao piridoxal-fosfato. Esse distúrbio é causado por mutações no gene *PNPO*, que codifica a piridox(am)ina-oxidase, necessária para a ativação da piridoxina.

Diagnóstico

Embora alguns distúrbios possam ser diagnosticados mediante exame dos aminoácidos séricos ou dos ácidos orgânicos urinários (p. ex., acidúria 4-hidroxibutírica), na maioria dos casos o diagnóstico requer análise do LCS. As amostras do LCS para a análise de neurotransmissores necessitam de coleta e manipulação especiais, pois os níveis dessas substâncias são gradativos ao longo do eixo do SNC e são muito instáveis quando a amostra é coletada. Um teste de carga de fenilalanina pode ser diagnóstico para defeitos leves na deficiência de GTP-ciclo-hidrolase, em que a análise dos neurotransmissores pode não ser suficientemente sensível. A análise do LCS mostra treonina aumentada e piridoxal-fosfato diminuído na doença responsiva ao piridoxal-fosfato, e serina e glicina diminuídas nos defeitos da biossíntese da serina. O ácido α-aminoadípico urinário pode ser usado para identificar os lactentes com convulsões que podem ser piridoxina-dependentes.

Tratamento

Para algumas condições, como as convulsões responsivas à piridoxina, a encefalopatia responsiva ao piridoxal-fosfato ou a distonia responsiva a DOPA, a resposta ao tratamento pode ser extraordinária. Para outras, a reação à terapia é menos satisfatória, em parte devido à penetração insuficiente da barreira hematencefálica. A suplementação com serina e glicina pode melhorar consideravelmente o resultado na deficiência de serina.

Bonkowsky JL et al.: Progressive encephalopathy in a child with cerebral folate deficiency syndrome. J Child Neurol 2008;23:1460 [PMID: 18854521].

Cheyette BN et al.: Dopa-responsive dystonia presenting as delayed and awkward gait. Pediatr Neurol 2008;38:273 [PMID: 18358407].

Gordon N: Cerebral folate deficiency. Dev Med Child Neurol 2009;51:180 [PMID: 19260931].

Gordon N: Segawa's disease: Dopa-responsive dystonia. Int J Clin Pract 2008;62:943 [PMID: 17971156].

Hoffmann et al.: Pyridoxal-5'-phosphate may be curative in earlyonset epileptic encephalopathy. J Inherit Metab Dis 2007;30:96 [PMID: 17216302].

Pearl PL et al.: The pediatric neurotransmitter disorders. J Child Neurol 2007;22:606 [PMID: 17690069].

Pearl PL: New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies. J Inherit Metab Dis 2009;32:204 [PMID: 19234868].

Trender-Gerhard I et al.: Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: Clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:839 [PMID: 19332422].

Zafeiriou DI et al.: Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. Mol Genet Metab 2009;97:18 [PMID: 19282209].

DISTÚRBIOS DA SÍNTESE DE CREATINA

A creatina e a creatina-fosfato são essenciais para o armazenamento e a transmissão da energia fosforilada no músculo e no encéfalo. Esses compostos nitrogenados convertem-se espontaneamente em creatinina. Atualmente, são conhecidos três distúrbios da síntese da creatina: deficiência de arginina-glicina-amidinotransferase (AGAT), deficiência de guanidino-acetato-metiltransferase (GAMT) e deficiência do transportador da creatina (CrT1). As deficiências de GAMT e AGAT são autossômicas recessivas, e a deficiência de CrT1 é ligada ao X. Todos os pacientes demonstram atraso do desenvolvimento, deficiência mental, comportamento autista, convulsões e distúrbio grave da linguagem expressiva. Os pacientes também podem apresentar involução comportamental e atrofia encefálica. Os pacientes com deficiência de GAMT têm convulsões mais graves e um distúrbio de movimento extrapiramidal. O distúrbio convulsivo é mais leve em pacientes deficientes em CrT1. Algumas mulheres heterozigotas para a deficiência de CrT1 também podem mostrar atraso do desenvolvimento ou dificuldades de aprendizagem.

Diagnóstico

A característica comum a todos os defeitos da síntese de creatina é a depleção grave de creatina e fosfocreatina no encéfalo, demonstrável por redução ou ausência de sinal na espectroscopia de ressonância magnética. Na deficiência de GAMT, acumula-se o guanidino-acetato, ao passo que na deficiência de AGAT esse composto está diminuído, principalmente na urina. Aparentemente, o guanidino-acetato é responsável pelas convulsões graves e distúrbio do movimento encontrado na deficiência de GAMT. Os níveis de creatina no sangue, na urina e no LCS estão diminuídos na deficiência de GAMT, mas normais na deficiência de AGAT. A excreção urinária de creatina está elevada na deficiência de CrT1. Análises enzimáticas e moleculares estão disponíveis para a confirmação diagnóstica.

Tratamento

O tratamento com suplementação oral de creatina é parcialmente bem-sucedido nas deficiências de GAMT e de AGAT, mas não é benéfico na deficiência de CrT1. Na deficiência de GAMT, o tratamento por restrição de arginina combinada com substituição de ornitina pode reduzir as concentrações de guanidino-acetato e melhorar seu curso clínico.

Arias A et al.: Creatine transporter deficiency: Prevalence among patients with mental retardation and pitfalls in metabolite screening. Clin Biochem 2007;40:1328 [PMID: 17825809].

Bodamer OA et al.: Low creatinine: The diagnostic clue for a treatable neurologic disorder. Neurology 2009;72:854 [PMID: 19255414].

Chilosi A et al.: Treatment with L-arginine improves neuropsychological disorders in a child with creatine transporter defect. Neurocase 2008;14:151 [PMID: 18569740].

Dhar SU et al.: Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. Mol Genet Metab 2009;96:38 [PMID: 19027335].

Fons C et al.: Arginine supplementation in four patients with Xlinked creatine transporter defect. J Inherit Metab Dis 2008;31:724 [PMID: 18925426].

O'Rourke DJ et al.: Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: Late onset of movement disorder and preserved expressive language. Dev Med Child Neurol 2009;51:404 [PMID: 19388150].

Stockler S et al.: Cerebral creatine deficiency syndromes: Clinical aspects, treatment and pathophysiology. Subcell Biochem 2007;46:149 [PMID: 18652076].

Verbruggen KT et al.: Global developmental delay in guanidinoacetate methyltransferase deficiency:Differences in formal testing and clinical observation. Eur J Pediatr 2007;166:921 [PMID: 17186272].

35

Genética e dismorfologia

Anne Chun-Hui Tsai, MD, MSc
David K. Manchester, MD
Ellen R. Elias, MD

A genética é um campo instigante e de evolução rápida que tem significativa relevância para a compreensão da embriologia, da fisiologia e dos processos mórbidos humanos. Os extraordinários avanços na biologia e na bioquímica molecular possibilitam o conhecimento mais abrangente dos mecanismos inerentes às doenças genéticas, assim como de testes diagnósticos aperfeiçoados e opções de manejo. Algumas das tecnologias e terminologias mais recentes podem ser desconhecidas para o médico experiente. Assim, os tópicos da primeira parte deste capítulo servem como introdução e revisão dos princípios básicos de genética, incluindo o conhecimento básico de citogenética e de biologia molecular. A segunda parte trata dos princípios dos distúrbios humanos hereditários, abrangendo os diferentes mecanismos genéticos e o modo de obtenção de uma história genética e sua genealogia. Os tópicos da terceira parte do capítulo focalizam a genética clínica aplicada, que inclui a dismorfologia, a teratologia e a perinatalogia. Na última parte, também se encontram os distúrbios clínicos comuns, com descrição das doenças, discussão de sua patogênese, diagnóstico e manejo.

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO

CITOGENÉTICA

Citogenética é o estudo da genética no nível cromossômico. As alterações cromossômicas ocorrem em 0,4% de todos os nativivos, sendo uma causa comum de deficiências intelectuais (anteriormente denominadas retardo mental) e anomalias congênitas. A prevalência de anomalias cromossômicas é muito mais elevada entre os abortos espontâneos e os natimortos.

Cromossomos

Os cromossomos humanos consistem em DNA (o projeto do material genético), proteínas específicas que formam a estrutura do cromossomo (chamadas de histonas) e outras proteínas interativas e estruturais da cromatina. Os cromossomos contêm a maior parte das informações genéticas necessárias para o crescimento e a diferenciação. Os núcleos de todas as células humanas normais, com exceção dos gametas, contêm 46 cromossomos, formando 23 pares (Figura 35-1). Desses, 22 pares são denominados autossomos, que são numerados de acordo com seu tamanho; o cromossomo 1 sendo o maior, e o cromossomo 22, o menor. Além disso, há dois cromossomos sexuais: dois cromossomos X nas mulheres e um cromossomo X e um Y nos homens. Os dois membros de um par cromossômico são denominados cromossomos homólogos. Um homólogo de cada par cromossômico tem origem materna (do óvulo); o outro homólogo de cada par é de origem paterna (do espermatozoide). O óvulo e o espermatozoide contêm 23 cromossomos cada um (são células haploides). Durante a formação do zigoto, fusionam-se em uma célula com 46 cromossomos (célula diploide).

Divisão celular

As células passam por ciclos de crescimento e divisão que são controlados conforme suas necessidades e funções.

A **mitose** é um tipo de divisão celular que ocorre em fases, durante a qual ocorre a replicação do DNA e são formadas duas células-filhas, geneticamente idênticas à célula parental original. Essa divisão celular é típica para todas as células somáticas (as células que não são o óvulo, nem o espermatozoide, chamadas de células germinativas). Há quatro fases na mitose: interfase, prófase, metáfase e anáfase.* Na interfase, os cromossomos são longos, finos e invisíveis. Nessa fase, o material genético é replicado. Na prófase, os cromossomos estão mais condensados. Durante a metáfase (fase posterior à replicação do DNA, mas anterior à divisão celular), os cromossomos individuais podem ser visualizados. Cada cromossomo** consiste em duas partes idênticas, chamadas de cromátides. As cromátides do mesmo cromossomo são denominadas cromátides-irmãs. Na anáfase, o material genético é separado em duas células.

---

* N. de T. Didaticamente, caracteriza-se a interfase separadamente da mitose. O ciclo celular é dividido, então, em interfase e mitose, esta última apresentando quatro fases: prófase, metáfase, anáfase e telófase.

** N. de T. Embora no original conste *arm* (braço), cada cromossomo é que consiste em duas cromátides, e cada cromátide é dividida em dois braços cromossômicos (p e q).



▲ **Figura 35-1** Cariótipos humanos normais masculino e feminino. (Gentilmente cedida pelo Colorado Genetics Laboratory.)

A **meiose** é um tipo de divisão celular em que são formados os óvulos e os espermatozoides; é a divisão celular limitada aos gametas. Durante a meiose, ocorrem três processos únicos:

1. Permutação (*crossing over*) de material genético entre dois cromossomos homólogos (essa recombinação, ou troca de material genético, aumenta a viabilidade dos seres humanos);
2. Agrupamento aleatório dos cromossomos homólogos de origem materna e paterna nas células-filhas;
3. Duas divisões celulares, das quais a primeira é uma divisão reducional — isto é, separação entre os cromossomos homólogos. A segunda divisão meiótica é semelhante à mitose, separando duas cromátides-irmãs em duas células-filhas geneticamente idênticas.

Preparação e análise dos cromossomos

A estrutura cromossômica só é visível durante a mitose, obtida mais frequentemente em laboratório, pela estimulação de uma cultura de linfócitos do sangue com um mitógeno durante três dias. Outros tecidos usados para essa finalidade incluem a pele, os produtos da concepção, a cartilagem e a medula óssea. As vilosidades coriônicas e os amniócitos são usados para o diagnóstico pré-natal. Células que se dividem espontaneamente, sem um mitógeno, estão presentes na medula óssea, e, historicamente, era feita biópsia de medula óssea quando a identificação imediata da constituição cromossômica de um paciente era necessária para seu manejo apropriado (p. ex., para excluir a trissomia do 13 em um recém-nascido com uma doença cardíaca complexa congênita). Entretanto, esse teste invasivo foi substituído pela disponibilidade da técnica FISH (hibridização *in situ* por fluorescência).

As células processadas pela análise cromossômica rotineira são coradas em lâminas de vidro para produção de um padrão de faixas claras e escuras ao longo dos braços dos cromossomos (ver Figura 35-1). Esse padrão de faixas é característico e reproduzível para cada cromossomo, possibilitando sua identificação. Usando-se diferentes técnicas de coloração, resultam diferentes padrões de bandeamento: bandeamentos G, Q e R, sendo o bandeamento G o mais utilizado. A disposição dos cromossomos em uma folha de papel e em uma ordenação predeterminada é denominada **cariótipo**. A análise cromossômica de alta resolução é o estudo de cromossomos mais alongados na prometáfase. Embora suas faixas possam ser visualizadas em maior detalhe, rearranjos cromossômicos sutis inferiores a 5 milhões de pares de bases (5 Mb) ainda podem ser perdidos.

A **hibridização *in situ* por fluorescência** (FISH) é uma técnica eficiente que marca uma sequência cromossômica conhecida com sondas de DNA aderidas a corantes fluorescentes, permitindo, desse modo, a visualização de regiões específicas dos cromossomos por microscopia de fluorescência. Há muitos tipos diferentes de sondas, que incluem sondas coloridas (uma mistura de sequências do início ao fim de um cromossomo), sondas específicas de sequências, sondas centroméricas e sondas teloméricas. Um coquetel de sondas de diferentes cores, sendo uma cor para cada cromossomo, denominada FISH multicolorida, ou M-FISH, consegue detectar rearranjos complexos entre os cromossomos. A técnica FISH pode detectar rearranjos estruturais submicroscópicos, indetectáveis pelas técnicas clássicas da citogenética, e identificar os cromossomos marcadores. (Para ilustrações dos estudos de FISH, acesse o *site*: http://www.kumc.edu/gec/prof/cytogene.html.)

FISH de interfase possibilita que células não cultivadas (linfócitos, amniócitos) sejam rastreadas rapidamente para alterações cromossômicas numéricas, como as trissomias do 13, do 18 ou do 21, e anomalias dos cromossomos sexuais. No entanto, em razão do possível contexto ou da contaminação do sinal, essas alterações devem ser confirmadas por análise cromossômica convencional em casos de aneuploidias. Pode ser usada também FISH de 600 células para averiguação de mosaicismo.

Análise de microarranjos cromossômicos (CMA)

Os avanços na tecnologia computadorizada e na bioinformática propiciaram o desenvolvimento de novos testes genéticos que

usam a hibridização genômica comparativa com a técnica de microarranjos (análise de microarranjos cromossômicos [CMA]). Essa técnica possibilita a detecção de desequilíbrios genéticos muito pequenos em qualquer parte do genoma. Sua utilidade está bem-documentada nas pesquisas do câncer e, mais recentemente, na avaliação de pequenos rearranjos cromossômicos. Particularmente, tem sido usada para detectar desequilíbrios intersticiais e subteloméricos submicroscópicos, caracterizar seu tamanho molecular e definir os pontos de quebras de translocações.

Os arranjos clinicamente disponíveis incluem: (1) arranjos de cromossomos artificiais bacterianos de 0,5 a 1 Mb, que podem captar rearranjos maiores do que 0,5 Mb; (2) arranjos de oligonucleotídeos que usam sondas especiais que podem captar alterações pequenas de 50 Kb e (3) arranjos de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), que são amplamente usados nos laboratórios de pesquisa. Embora essa tecnologia nova e poderosa possa identificar rearranjos e alterações de DNA extremamente sutis, muitos polimorfismos humanos, incluindo pequenas deleções e duplicações, não são totalmente conhecidos. Por isso, muitas vezes, são necessários cuidados especiais e estudos familiares para a interpretação dos resultados.

Bejjani BA et al.: Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis. Exp Rev Mol Diagn 2005;5:421.
Stankiewicz P, Beaudet AL: Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. Curr Opin Genet Dev 2007 Jun;17(3):182–192 [Epub 2007 Apr 30 Review].

Terminologia cromossômica

É visível ao microscópio um sítio de constrição no cromossomo, chamado de centrômero, que o divide em dois braços: p (de *petit*, pequeno), que se refere ao braço curto, e q (letra subsequente a p), que se refere ao braço longo. Cada braço, por sua vez, é subdividido em faixas numeradas, visualizadas mediante uso de diferentes técnicas de coloração. Os centrômeros estão localizados em diferentes sítios nos diversos cromossomos, sendo usados para diferenciar as estruturas cromossômicas vistas durante a mitose como **metacêntricas** (os braços p e q são quase de tamanhos iguais), **submetacêntricas** (o braço p é menor do que o braço q) e **acrocêntricas** (o braço p quase não existe). O uso das denominações de faixas e braços cromossômicos proporciona um método universal para a descrição dos cromossomos. Os símbolos comuns incluem: *del* (deleção), *dup* (duplicação), *inv* (inversão), *ish* (hibridização *in situ*), *i* (isocromossomo), *pat* (origem paterna), *mat* (origem materna) e *r* (cromossomo em anel). Esses termos serão definidos na seção seguinte, sobre alterações cromossômicas.

Alterações cromossômicas

Há dois tipos de alterações cromossômicas: numéricas e estruturais.

A. Alterações cromossômicas numéricas

Quando uma célula humana, como os óvulos e os espermatozoides humanos, tem 23 cromossomos, encontra-se no estado haploide (n). Após a concepção, em células diferentes das células germinativas, estão presentes 46 cromossomos no estado diploide (2n). Todo número que é um múltiplo exato do número haploide – por exemplo, 46 (2n), 69 (3n) ou 92 (4n) — é referido como euploide. Células poliploides são as que contêm qualquer número diferente do número diploide comum de cromossomos. As concepções poliploides em geral não são viáveis, exceto em um "estado de mosaico", com a presença de mais de uma linhagem celular no organismo (ver texto do item D, para detalhes).

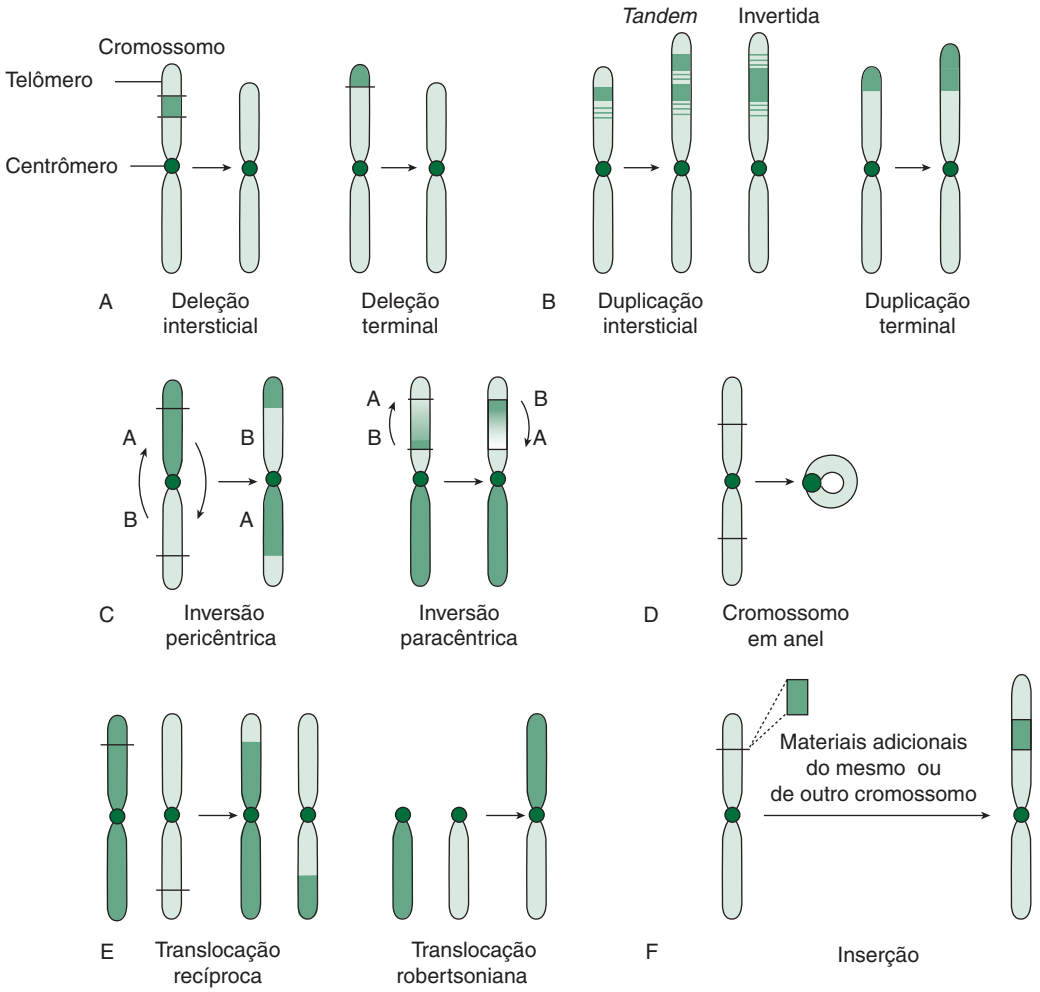
As células que se desviam do múltiplo exato do número haploide são chamadas de aneuploides, ou seja, não euploides, indicando número anormal de cromossomos. A trissomia, um exemplo de aneuploidia, é a presença de três cópias, em vez de duas, de um determinado cromossomo, resultando da divisão desigual, denominada não disjunção, dos cromossomos nas células-filhas. As trissomias são as alterações cromossômicas numéricas mais comuns entre os humanos (p. ex., trissomia do 21 [síndrome de Down], trissomia do 18 e trissomia do 13). As monossomias consistem na presença de apenas um membro de um par cromossômico, podendo ser completas ou parciais. As monossomias completas podem resultar de não disjunção ou de atraso anafásico. Aparentemente, todas as monossomias autossômicas completas são letais no início do desenvolvimento, sobrevivendo apenas em formas mosaicas. No entanto, as monossomias dos cromossomos sexuais, [especificamente do cromossomo X], podem ser viáveis.

B. Alterações cromossômicas estruturais

Existem muitos tipos diferentes de alterações cromossômicas estruturais. A Figura 35-2 mostra a terminologia formal e os ideogramas representativos dessas alterações cromossômicas. No contexto clínico, o sinal (+) ou (–) *antes* do número do cromossomo indica número aumentado ou diminuído, respectivamente, daquele cromossomo inteiro particular em uma célula. Por exemplo, a notação 47,XY, +21 designa um homem com três cópias do cromossomo 21. O sinal (+) ou (–) *depois* do número do cromossomo significa material extra ou perdido, respectivamente, em um dos braços do cromossomo. Por exemplo, 46,XX, 8q– denota uma mulher com uma deleção no braço longo do cromossomo 8. Uma notação detalhada, como 8q11, é necessária para demonstrar, além disso, uma região perdida específica, de modo que o aconselhamento genético possa ser fornecido.

1. Deleção (del) (ver Figura 35-2A) — Refere-se à ausência de material cromossômico normal. Pode ser terminal (na extremidade de um cromossomo) ou intersticial (no interior de um cromossomo). A parte perdida é descrita mediante uso da abreviatura "del", seguida pelo número do cromossomo envolvido entre parênteses e pela descrição da região cromossômica perdida, também entre parênteses; por exemplo, 46,XX, del(1)(p36.3). Essa terminologia cromossômica descreve a perda de material genético da banda 36.3 do braço curto do cromossomo 1, que resulta na síndrome de deleção 1p36.3. Algumas deleções mais comuns resultam em condições clinicamente reconhecíveis associadas a dificuldades intelectuais e aspectos faciais característicos. (Ver descrições de distúrbios genéticos comuns causados por deleções cromossômicas, mais adiante neste capítulo.)

2. Duplicação (dup) (Figura 35-2B) — Uma cópia extra de um segmento cromossômico pode ser em *tandem* (material genético presente na direção original) ou invertida (material genético presente na direção oposta). Uma duplicação bem descrita



▲ **Figura 35-2** Exemplos de alterações cromossômicas estruturais: deleção, duplicação, inversão, cromossomo em anel, translocação e inserção.

do cromossomo 22q11 causa a síndrome do olho de gato, resultando em coloboma da íris e anomalias auditivas ou anais.

3. Inversão (inv) (Figura 35-2C) — Nessa alteração, um segmento cromossômico rearranjado está invertido. A inversão pode ser paracêntrica (sem envolver o centrômero) ou pericêntrica (envolvendo o centrômero).

4. Cromossomo em anel (r) (Figura 35-2D) — A deleção dos telômeros normais (e possivelmente de outras sequências subteloméricas) leva à subsequente fusão de ambas as extremidades, formando um cromossomo circular. As alterações do cromossomo em anel frequentemente causam atraso do crescimento e incapacidade intelectual.

5. Translocação (trans) (Figura 35-2E) — Este rearranjo intercromossômico do material genético pode ser balanceado (a célula tem conteúdo normal de material genético arranjado de modo estruturalmente anormal) ou não balanceado (a célula ganhou ou perdeu material genético em consequência do intercâmbio cromossômico). As translocações balanceadas podem ser descritas, adicionalmente, como recíprocas, isto é, troca de material genético entre dois cromossomos não homólogos, ou robertsonianas, ou seja, fusão de dois cromossomos acrocêntricos.

6. Inserção (ins) (Figura 35-2F) — A inserção ocorre quando há quebra em dois pontos no interior do cromossomo, seguida de incorporação de outro segmento de material cromossômico. Isso requer três pontos de quebra e pode ocorrer entre dois cromossomos ou no interior do mesmo cromossomo. A apresentação clínica, ou o fenótipo, depende da origem dos materiais inseridos.

C. Alterações dos cromossomos sexuais

As anormalidades que envolvem os cromossomos sexuais, incluindo aneuploidia e mosaicismo, são relativamente comuns na população em geral. As alterações dos cromossomos sexuais mais comuns abrangem 45,X (síndrome de Turner), 47,XXX (síndrome do triplo-X), 47,XXY (síndrome de Klinefelter), 47,XYY (síndrome do duplo-Y) e diferentes estados mosaicos. (Ver texto a seguir para discussão clínica.)

D. Mosaicismo

O **mosaicismo** é a presença de duas ou mais constituições cromossômicas diferentes em diversas células do mesmo indivíduo. Por exemplo, uma paciente pode ter algumas células com 47 cromossomos e outras com 46 cromossomos (46,XX/47,XX, +21 indica mosaicismo para a trissomia do 21; de modo semelhante, 45,X/46,XX/47,XXX indica mosaicismo para uma monossomia e uma trissomia X). Deve-se suspeitar de mosaicismo se os sintomas clínicos forem mais leves do que o esperado em um paciente não mosaico com a mesma alteração cromossômica, ou se a pele do paciente mostrar pigmentação incomum. Frequentemente, o prognóstico é melhor para um paciente com mosaicismo do que para um que tem apenas a alteração cromossômica correspondente, sem mosaicismo. Em geral, quanto menor for a proporção da linhagem celular anormal, melhor será o prognóstico. No entanto, no mesmo paciente, a proporção de células normais e anormais pode ser significativamente diferente nos diferentes tecidos e órgãos, como pele, encéfalo, órgãos internos e sangue periférico. Desse modo, o prognóstico para um paciente com mosaicismo cromossômico raramente pode ser avaliado com segurança se basear-se apenas no cariótipo do sangue periférico.

E. Dissomia uniparental

Em circunstâncias normais, um membro de cada par de cromossomos homólogos é de origem materna, do óvulo, e o outro é de origem paterna, do espermatozoide (Figura 35-3A). Na dissomia uniparental (UPD, de *uniparental disomy*), ambas as cópias de um determinado par cromossômico originam-se do mesmo genitor. Se a UPD for causada por um erro na primeira divisão meiótica, os dois cromossomos homólogos desse genitor estarão presentes no gameta — um fenômeno chamado de heterodissomia (ver Figura 35-3B). Se a dissomia for causada por um erro na segunda divisão meiótica, estarão presentes duas cópias do mesmo cromossomo, por meio de um mecanismo de resgate, duplicação e complementação (ver Figura 35-3C a 35-3E) — um fenômeno denominado isodissomia. A isodissomia também pode ocorrer como um erro pós-fertilização (ver Figura 35-3F).

Uma análise cromossômica não detectaria uma anormalidade, mas a análise do DNA deve revelar que a criança herdou duas cópias do DNA de um cromossomo particular de um genitor, sem a contribuição do outro. Os possíveis mecanismos para os efeitos adversos da UPD incluem homozigose para genes recessivos deletérios e as consequências da impressão (genômica) (ver discussão na seção correspondente, mais adiante neste capítulo). Supõe-se que a UPD de alguns cromossomos seja letal.

A UPD foi registrada para certos cromossomos humanos, incluindo os cromossomos 7, 11, 15 e X, e foi encontrada em pacientes com as síndromes de Prader-Willi, Angelman e Beckwith-Wiedemann (BWS). Além disso, foi relatada a fibrose cística com somente um genitor portador (causada por isodissomia materna). A UPD pode causar grave atraso do crescimento pré- e pós-natal.

F. Síndromes de genes contíguos

As síndromes dos genes contíguos ocorrem quando uma deleção causa a perda de genes mutuamente adjacentes em um cromossomo. Embora muitos genes possam estar faltando, a deleção ainda pode ser pequena demais para ser detectada pela cariotipagem de rotina. Por isso, as síndromes de genes contíguos são denominadas, muitas vezes, de "síndromes de microdeleções". Os genes nelas envolvidos são relacionados somente pela sua localização linear nos mesmos segmentos cromossômicos e talvez não influenciem diretamente uns aos outros. O Quadro 35-1 lista exemplos de algumas síndromes dos genes contíguos conhecidos atualmente e suas alterações cromossômicas associadas. Essas deleções podem ser familiares (transmitidas por um genitor), ou ocorrerem pela primeira vez. São diagnosticadas pela análise cromossômica de alta resolução em alguns indivíduos afetados, ou podem ser submicroscópicas e detectáveis somente com FISH ou análise do DNA.

Quadro 35-1 Exemplos de síndromes de genes contíguos comuns

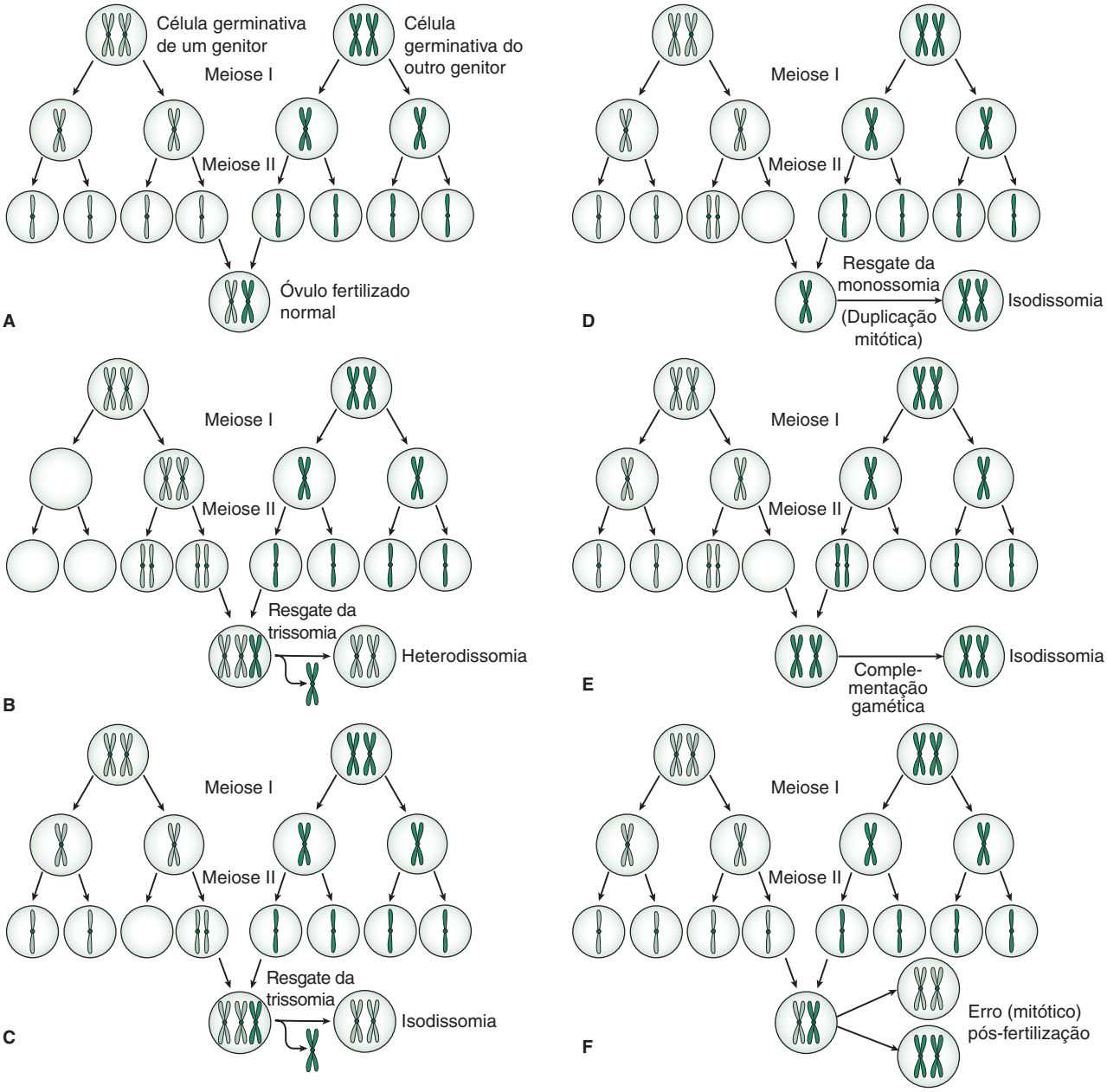
Síndrome	Segmento cromossômico anormal
Prader-Willi/Angelman	del 15q11
Espectro Shprintzen/DiGeorge	del 22q11
Williams	del 7q11
Smith-Magenis	del 17p11

G. Fragilidade cromossômica

Os distúrbios do reparo de DNA estão associados a quebras cromossômicas e morte de células somáticas, sendo, em sua maioria, autossômicos recessivos, com fenótipos consideravelmente variáveis (Quadro 35-2). Em conjunto, esses distúrbios afetam o crescimento e o desenvolvimento do SNC. Além disso, mostram toxicidade aumentada nas exposições a mutágenos *in vitro*. A fotossensibilidade, os riscos aumentados de câncer e o envelhecimento prematuro são prevalentes. O tratamento é principalmente de apoio e se concentra no controle de complicações, mas pelo menos em um distúrbio, a anemia de Fanconi, o transplante de medula óssea pode ser benéfico. Ver www.genereviews.org para excelentes revisões desses distúrbios.

H. Alterações cromossômicas no câncer

As alterações cromossômicas numéricas e estruturais são frequentemente identificadas em neoplasias de tumor sólido e hematopoiéticas em indivíduos com cromossomos normais sob outros aspectos. Essas anormalidades citogenéticas foram classificadas em primárias e secundárias. Nas primárias, sua presença é necessária para o início do câncer; um exemplo é a deleção 13q– no retinoblastoma. As secundárias surgem pela primeira vez em células somáticas somente depois que o câncer se desenvolveu, como, por exemplo, o cromossomo Philadelphia, t(9;22)(q34;q11) na leucemia mieloide aguda e crônica. As anormalidades cromossômicas primárias e secundárias são específicas para determinadas neoplasias e podem ser usadas para diagnóstico e prognóstico. Por exemplo, a presença do cromossomo Philadelphia é um bom sinal prognóstico na leucemia mielogênica crônica, mas indica mau prognóstico na leucemia linfoblástica aguda. Os sítios das quebras cromossômicas coincidem com lócus de oncogenes e antioncogenes conhecidos.



▲ **Figura 35-3** A distribuição dos cromossomos homólogos durante a gametogênese normal e a dissomia uniparental. **A**: Fertilização de gametas normais. **B**: Heterodissomia por resgate da trissomia. **C**: Isodissomia por resgate da trissomia. **D**: Isodissomia por resgate da monossomia (duplicação mitótica). **E**: Complementação gamética. **F**: Erro pós-fertilização.

GENÉTICA MOLECULAR

Os avanços em biologia molecular revolucionaram a genética humana, pois possibilitaram a localização, o isolamento e a caracterização dos genes que codificam as sequências proteicas. Quando o Projeto Genoma Humano ingressou na era pós-clonagem, as funções dos produtos gênicos e suas interações mútuas tornaram-se o principal tema da genética molecular. A genética molecular ajuda a explicar a complexa biologia subjacente envolvida em muitas doenças humanas.

O diagnóstico molecular pode ser realizado por meio da seguinte tecnologia: **análise da transferência de Southern**, que é a técnica de genética molecular usada para pesquisar alterações no DNA genômico; uma técnica semelhante, chamada de **análise da**

Quadro 35-2 Distúrbios do reparo de DNA

Distúrbio	Fenótipo
Anemia de Fanconi	Anomalias do eixo radial dos membros, baixa estatura, alterações pigmentares, deficiências cognitivas leves, aumento de quebras cromossômicas *in vitro*, aumento do risco de câncer
Ataxia-telangiectasia	Ataxia (início com 1 ano), telangiectasia cutânea/conjuntival, hipoplasia cerebelar, sinusite, bronquiectasia, diabetes, α-fetoproteína elevada, aumento do risco de câncer
Síndrome de Bloom	Baixa estatura, doença pulmonar crônica, telangiectasia facial induzida por exposição ao sol, aumento de trocas entre cromátides-irmãs, aumento do risco de câncer
Síndrome de Cockayne	Grave deficiência de crescimento, microcefalia, fotossensibilidade, fácies envelhecida, cataratas, retinopatia pigmentar, deficiência cognitiva, atrofia cerebral, morte frequentemente no início da infância, sem aumento do risco de câncer
Tricotilodistrofia	Cabelos quebradiços com alterações microscópicas diagnósticas à luz polarizada, microcefalia, baixa estatura, aparência envelhecida, fotossensibilidade, sem aumento do risco de câncer
Xeroderma pigmentar	Grave fotossensibilidade da pele, função cognitiva normal, aumento do risco de câncer de pele, incluindo melanoma
Síndrome de Seckel	Extrema deficiência de crescimento, microcefalia, fácies característica, pancitopenia, aumento de troca entre cromátides-irmãs

transferência Northern, é utilizada para pesquisas de anormalidades no RNA; a **análise da transferência Western** é usada para detectar alterações proteicas; a reação em **cadeia da polimerase** (**PCR**) replica fragmentos de DNA entre iniciadores (*primers*) predeterminados, de modo a ser obtido DNA suficiente para a caracterização ou o sequenciamento no espaço de algumas horas. A **PCR fluorescente quantitativa** combina a amplificação por PCR com sondas de DNA fluorescentes, fornecendo replicação em tempo real e determinação rápida do número de cópias gênicas e dos efeitos de dosagem. O **sequenciamento de DNA** é o processo de determinação da ordem nucleotídica de um determinado fragmento de DNA. Uma nova geração de tecnologias de sequenciamento propiciou oportunidades sem precedentes para a pesquisa genômica funcional de alta resolução. Até o presente, essas tecnologias têm sido aplicadas em vários contextos, incluindo o sequenciamento do genoma inteiro, que pode ser realizado em uma semana; no entanto, a interpretação desse sequenciamento requer mais informações de bioinformática. O National Institutes of Health (NIH) prevê que o custo final do genoma inteiro pode ser reduzido a US$1.000,00.

ten Bosch JR, Grody WW: Keeping up with the next generation: massively parallel sequencing in clinical diagnostics. J Mol Diagn 2008 Nov;10(6):484–492.

Biologia molecular na genética clínica e diagnóstico genético

O diagnóstico genético pode ser realizado por detecção direta de um gene mutante ou por métodos indiretos. A detecção direta somente é possível quando o gene causador da doença e a natureza da mutação são conhecidos. A vantagem de um estudo diagnóstico por meio da detecção direta de um gene mutante é que necessita apenas do indivíduo afetado e não precisa envolver a testagem de outros familiares. Os métodos diagnósticos diretos do DNA incluem análise de restrição, sequenciamento direto com auxílio de PCR, ensaio de heterodúplex e ensaio de truncamento de proteína. Os mecanismos moleculares que causam as doenças humanas abrangem mutações pontuais, deleções, inserções e expansão instável de repetições trinucleotídicas, que leva à antecipação genética. Alguns distúrbios que podem ser diagnosticados por análise direta de mutações do DNA incluem distrofia muscular de Duchenne, hemofilia, fibrose cística e síndrome do X frágil.

A detecção indireta de genes anormais é usada quando o gene é conhecido, mas há extensa heterogeneidade do defeito molecular entre as famílias, ou quando o gene responsável por uma doença é desconhecido, mas sua localização cromossômica é conhecida. Uma forma de análise indireta é o método de ligação. A ligação rastreia a herança do gene anormal entre os membros de uma família. Esse método requer o estudo do indivíduo afetado, bem como de seus genitores e outros familiares, tanto afetados como não afetados. A análise de ligação é efetuada por meio de marcadores, como os polimorfismos de comprimento de fragmento de restrição. Atualmente, são usados polimorfismos de microssatélites nas pesquisas de proles, para identificar os múltiplos genes que contribuem com os traços poligênicos, como diabetes e obesidade. Eles são usados cada vez mais para identificar as alterações gênicas de tumores.

A neurofibromatose é um exemplo de distúrbio em que ambos os tipos de ensaio, direto e indireto, podem ser usados. Aproximadamente 90-95% dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 têm uma mutação ou deleção que pode ser identificada por meio do ensaio direto do gene da neurofibromatose 1 (*NF1*). Os demais casos devem valer-se de métodos indiretos, como a análise de ligação para diagnóstico pré-natal.

Biologia molecular na prevenção e no tratamento de doenças humanas

O diagnóstico molecular pode prevenir a doença genética, detectando a mutação e permitindo o diagnóstico pré-natal. Muitas vezes, quando as doenças se apresentam em espectros e as características clínicas entre os distúrbios podem sobrepor-se, é útil a realização de teste molecular para confirmar o diagnóstico. Os estudos familiares também podem esclarecer o modo de herança, possibilitando, desse modo, a determinação mais acurada dos riscos de recorrência e das opções apropriadas. Por exemplo, a diferenciação do mosaicismo gonadal da penetrância reduzida de um gene dominante tem importantes consequências para o aconselhamento genético. Antigamente, o diagnóstico de uma doença genética caracterizada por início tardio dos sintomas (p. ex., doença de Huntington) não podia ser feito antes de surgirem seus sintomas clínicos. Em alguns erros metabólicos

hereditários, os testes diagnósticos (p. ex., medidas de atividades enzimáticas) só podiam ser realizados em tecidos inacessíveis. As técnicas de identificação gênica (análise de mutações) podem aumentar imensamente a capacidade de se efetuar o diagnóstico de indivíduos sintomáticos e pré-sintomáticos, de portadores heterozigotos de mutações gênicas e de fetos afetados. Todavia, a execução de teste de DNA pré-sintomática está associada a implicações psicológicas, éticas e legais; portanto, deve ser usada somente com o consentimento informado do indivíduo. O aconselhamento genético formal é indicado para interpretar, da melhor forma, os resultados dos testes moleculares.

Um gene normal, introduzido em um indivíduo afetado por uma doença hereditária grave durante o período embrionário (terapia de linhagem germinativa), tem, teoricamente, potencial para ser transmitido às futuras gerações, ao passo que sua introdução em células somáticas (terapia somática) afeta somente o receptor. Está sendo tentada a terapia gênica experimental por transplante de medula óssea para a deficiência de adenosina-desaminase. Além disso, a substituição enzimática recombinante tem sido aplicada com sucesso no tratamento da forma não neurológica de doença de Gaucher, doença de Fabry, doença de Pompe, mucopolissacaridoses tipos I e II e alguns tipos da doença do armazenamento lisossômico.

A **proteômica** é o estudo de proteínas em grande escala, particularmente de suas estruturas e funções. O termo "proteômica" foi criado em 1997, em analogia à genômica, que é o estudo dos genomas*. "Proteoma" significa uma combinação de "**prote**ína" e "gen**oma**". O conhecimento do proteoma, da estrutura e da função de cada proteína e das complexidades de suas interações será crucial para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas e tratamentos eficazes das doenças. Um dos papéis mais promissores dos proteomas é o da identificação de fármacos potencialmente novos para esses tratamentos. Esse aspecto conta com informações proteômicas e genômicas para revelar as proteínas associadas a uma doença, as quais são usadas por um *software* como alvo para novas medicações. Por exemplo, na doença de Alzheimer, elevações da beta-secretase criam a proteína beta-amiloide, que causa a formação de placas no cérebro do paciente, as quais supostamente desempenham um papel nessa demência. O direcionamento da ação farmacológica para essa enzima reduz a proteína beta-amiloide e, desse modo, retarda a progressão da doença.

A farmacogenômica é uma nova área que oferece uma enorme promessa para a previsão da resposta ao fármaco nos pacientes. Por exemplo, por meio da análise de DNA de dois genes específicos, *CYP2C9* e *VKORC1*, hoje é possível prever a resposta à terapia de anticoagulação com varfarina e individualizar a dose, livrando o paciente de múltiplos hemogramas e de ajustes de dosagem. É possível também predizer quais pacientes estariam em risco de perda auditiva após tratamento com aminoglicosídeos, com base nas mutações do gene do RNAr mitocondrial 12S.

Bravo, O et al.: Cochlear alterations in deaf and unaffected subjects carrying deafness associated A155G mutations in mitochondrial 12S rRNA gene. Biochem Biophys Res Commun 2006;344:511–516.
Garcia, DA et al.: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. NEJM 2009;360:753–764.

* N. de T. Justificativa da substituição do termo *genes* por *genomas*: (a) o termo *genômica* é usado preferencialmente para designar, em sua acepção mais simples, o estudo científico dos genomas (cf. Passarge, 2011, p. 387), sendo que genoma corresponde à totalidade do material genético de um organismo (cf. Read e Donnai, 2008, p. 404); (b) um dos propósitos do uso do termo genômica seria distingui-lo das abordagens genéticas mais tradicionais, que focalizavam um gene ou uma família de sequências ou genes estrutural e funcionalmente relacionados (cf. Cook-Deegan, Chan e Johnson, World Survey of Funding for Genomics Research, Global Forum for Health Research and the World Health Organization, 2000).

PRINCÍPIOS DAS DOENÇAS HUMANAS HEREDITÁRIAS

HERANÇA MENDELIANA

Tradicionalmente, os distúrbios monogênicos autossômicos seguem os princípios explicados pelas observações de Mendel. Resumindo, a herança de características genéticas ao longo das gerações baseia-se na segregação e na distribuição independente. A **segregação** é o processo por meio do qual os pares de genes são separados durante a formação de gametas. Cada gameta recebe apenas uma cópia de cada gene (alelo). A **distribuição independente** refere-se à ideia de que a segregação dos diferentes alelos ocorre de maneira independente.

O catálogo de Victor McKusick, *Mendelian inheritance in man*, lista mais de 10.000 entradas cujo modo de herança é presumivelmente autossômico dominante, autossômico recessivo, dominante ligado ao X, recessivo ligado ao X e ligado ao Y. Essas doenças são causadas por genes únicos em lócus específicos de um cromossomo ou de um par de cromossomos. O conhecimento da terminologia genética da herança é útil na abordagem dos distúrbios mendelianos. A análise da genealogia e do padrão de transmissão familiar, a identificação de uma condição específica e o conhecimento do seu modo de herança geralmente possibilitam a explicação do padrão de herança.

Terminologia

Os seguintes termos são importantes para a compreensão dos padrões de herança.

1. Dominante e recessivo — Como definidos por Mendel, os conceitos dominante e recessivo referem-se à expressão fenotípica dos alelos, não sendo características intrínsecas dos lócus gênicos. Portanto, é inapropriado pesquisar "um lócus dominante".

2. Genótipo — O genótipo significa o *status* genético, isto é, os alelos que um indivíduo contém.

3. Fenótipo — O fenótipo é a expressão do genótipo de um indivíduo, incluindo sua aparência, aspectos físicos, estrutura orgânica e natureza bioquímica e fisiológica. Pode ser modificado pelo ambiente.

4. Pleiotropia — A pleiotropia refere-se ao fenômeno pelo qual um único alelo mutante pode ter efeitos amplos ou expressão em diferentes tecidos ou sistemas orgânicos. Em outras palavras, um alelo pode produzir mais de um efeito no fenótipo. Por exemplo, a síndrome de Marfan tem manifestações em diferentes sistemas orgânicos (esquelético, cardíaco, oftalmológico, etc.), devidas a uma única mutação no gene da *fibrilina*.

5. Penetrância — A penetrância refere-se à proporção de indivíduos com um genótipo particular que expressa o mesmo fenótipo. A penetrância é uma proporção que varia de 0 a 1,0 (ou entre 0 e 100%). Quando 100% dos indivíduos mutantes expressam o fenótipo, a penetrância é **completa**; se alguns indivíduos mutantes não expressarem esse fenótipo, a penetrância será denominada **incompleta** ou **reduzida**. Portanto, as condições dominantes com penetrância incompleta são caracterizadas por "saltos" de gerações com portadores obrigatórios do gene, mas não afetados.

6. Expressividade — A expressividade refere-se à variabilidade no grau de expressão fenotípica (gravidade) percebida em diferentes indivíduos com o mesmo genótipo mutante. A expressividade pode ser extremamente variável ou razoavelmente constante, tanto dentro das famílias como entre elas. A variabilidade de expressão intrafamiliar pode ser devida a fatores como epistasia, ambiente, antecipação genética, presença de fenocópias, mosaicismo e aleatoriedade (fatores estocásticos). A variabilidade de expressão interfamiliar pode ser devida aos fatores já mencionados, mas também pode ser devida à heterogeneidade genética de lócus ou alélica.

7. Heterogeneidade genética — Algumas mutações gênicas diferentes podem produzir fenótipos suficientemente idênticos ou similares para terem sido considerados tradicionalmente como tendo um só diagnóstico. Por exemplo, a "anemia" e a "deficiência mental". Há dois tipos de heterogeneidade genética: a de lócus e a alélica.

A. Heterogeneidade de lócus — A heterogeneidade de lócus descreve um fenótipo causado por mutações em mais de um lócus gênico; isto é, mutações em diferentes lócus causam o mesmo fenótipo ou um grupo de fenótipos que parecem razoavelmente similares para terem sido classificados como uma só doença, "entidade" clínica ou espectro diagnóstico. Um exemplo é o da síndrome de Sanfilippo (mucopolissacaridoses tipos IIIA, B, C e D), em que o mesmo fenótipo é produzido por quatro deficiências enzimáticas diferentes.

B. Heterogeneidade alélica — Esse termo se aplica a um fenótipo que causa diferentes mutações em um único lócus gênico. Como exemplo, a fibrose cística pode ser causada por muitas alterações gênicas diferentes, como a homozigose para a mutação comum Δ*F508*, ou a heterozigose de Δ*F508* e uma mutação *R117H*, esse último exemplo representando a **heterozigose composta**.

8. Heterogeneidade fenotípica ou "heterogeneidade clínica" — Esse termo descreve a situação em que mais de um fenótipo é causado por diferentes mutações alélicas em um único lócus. Por exemplo, diferentes mutações no gene *FGFR2* podem causar diferentes distúrbios de craniossinostose, incluindo as síndromes de Crouzon, de Jackson-Weiss, de Pfeiffer e de Apert. Essas síndromes são clinicamente distinguíveis e são devidas à presença de diversas mutações gênicas no interior de genes únicos.

9. Homozigoto — Uma célula ou um organismo que tem alelos idênticos em um lócus particular é denominado homozigoto. Por exemplo, um paciente com fibrose cística com a mutação Δ*F508* em ambos os alelos deve ser considerado homozigoto para essa mutação.

10. Heterozigoto — Uma célula ou um organismo que tem alelos não idênticos em um lócus gênico é denominado heterozigoto. Em condições autossômicas dominantes, uma mutação de somente uma cópia do par de genes é tudo o que é necessário para resultar em um estado mórbido. No entanto, um indivíduo que é heterozigoto para um distúrbio recessivo não manifestará os sintomas (ver próxima seção).

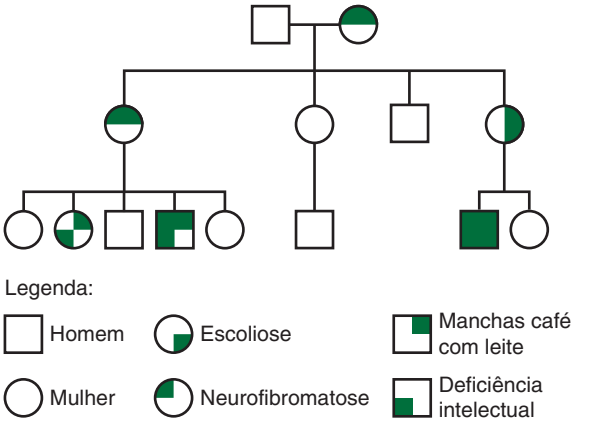
On-line Mendelian Inheritance in Man: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM

Padrões hereditários

Herança autossômica dominante

A herança autossômica dominante apresenta as seguintes características:

1. Se um genitor for afetado, o risco de cada filho herdar o gene dominante anormal será de 50%, ou ½. Isso é verdadeiro mesmo se o gene for penetrante ou não no genitor.
2. Na mesma família, os indivíduos afetados podem apresentar expressividade variável.
3. A não penetrância é comum, e a taxa de penetrância varia para cada condição de herança dominante.
4. Tanto os homens como as mulheres podem transmitir o gene anormal aos filhos de ambos os sexos, embora as manifestações possam variar de acordo com o sexo. Por exemplo, a calvície padrão é um traço dominante, mas afeta somente os homens. Nesse caso, o traço é considerado influenciado pelo sexo.*
5. A herança dominante é comumente vertical, isto é, a condição passa de uma geração para a seguinte em um modo vertical (Figura 35-4).
6. Em alguns casos, o paciente parece ser o primeiro indivíduo afetado na família. Esse aparecimento espontâneo



▲ **Figura 35-4** Herança autossômica dominante. Expressividade variável da neurofibromatose tipo 1.

* N. de T. De acordo com a maioria dos autores, a calvície é um traço autossômico influenciado pelo sexo, uma vez que é possível a existência de mulheres calvas, inexistindo limitações anatômicas ou outras que impeçam sua manifestação. A característica limitada pelo sexo, como consta no original, embora também autossômica, afeta uma estrutura ou função presente somente em um dos sexos, devido a diferenças anatômicas.

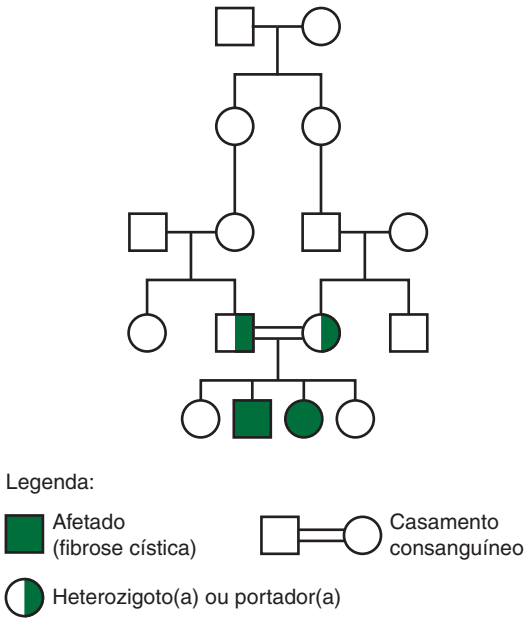
frequentemente é causado por uma mutação nova. A taxa de mutação aumenta com a idade paterna avançada (em particular após os 40 anos).

7. As explicações para uma história familiar negativa incluem:
   (a) Não paternidade.
   (b) Penetrância reduzida ou manifestações leves em um dos genitores.
   (c) Mosaicismo da linhagem germinativa (i.e., mosaicismo nas células germinativas de qualquer genitor). Esse tipo de mosaicismo pode mimetizar a herança autossômica recessiva, porque leva a situações em que dois filhos de genitores completamente normais são afetados por um distúrbio genético. O melhor exemplo disso é a osteogênese imperfeita tipo II.
   (d) A anormalidade presente no paciente pode ser uma fenocópia, ou pode ser uma anormalidade semelhante, mas geneticamente diferente, com um modo de herança distinto.
8. Como regra geral, os traços dominantes frequentemente são mais relacionados com anormalidades estruturais de uma proteína.
9. Se uma anormalidade representa uma mutação nova de um traço dominante, os genitores do indivíduo afetado correm um risco baixo durante as gestações subsequentes. O risco para um irmão afetado ainda é levemente aumentado em relação ao risco da população geral, em razão da possibilidade do mosaicismo de linhagem germinativa.
10. As opções preventivas disponíveis para as futuras gestações incluem diagnóstico pré-natal, inseminação artificial e doação de óvulos ou espermatozoides, dependendo do genitor que tem o gene anormal.

B. Herança autossômica recessiva

A característica autossômica recessiva também tem algumas características distintivas:

1. O risco de recorrência para os genitores de uma criança afetada é de 25%, ou ¼, para cada gestação. A frequência de portadores do gene (heterozigotos) na população geral pode ser usada para se avaliar o risco de ter um filho afetado com um novo parceiro, para irmãos não afetados e para os próprios indivíduos afetados.
2. Existe menos variabilidade entre as pessoas afetadas. Os genitores são heterozigotos e clinicamente normais. (No entanto, há exceções a essa regra. Por exemplo, os heterozigotos para a anemia falciforme podem vir a ser sintomáticos, caso se tornem hipóxicos.)
3. Homens e mulheres são igualmente afetados.
4. A herança é horizontal; a prole pode ser afetada (Figura 35-5).
5. Em geral, a história familiar é negativa, com exceção dos irmãos. Entretanto, em condições comuns como a fibrose cística, um familiar em segundo ou terceiro grau pode ser afetado.
6. As condições recessivas frequentemente são associadas a defeitos enzimáticos.
7. Em raras ocasiões, uma criança com distúrbio recessivo e cariótipo normal pode ter herdado ambas as cópias do gene anormal de um genitor e nenhuma do outro. Essa dissomia uniparental foi descrita pela primeira vez em uma menina com fibrose cística e atraso de crescimento.
8. As opções disponíveis para futuras gestações incluem diagnóstico pré-natal, adoção, inseminação artificial e doação de óvulos ou espermatozoides.



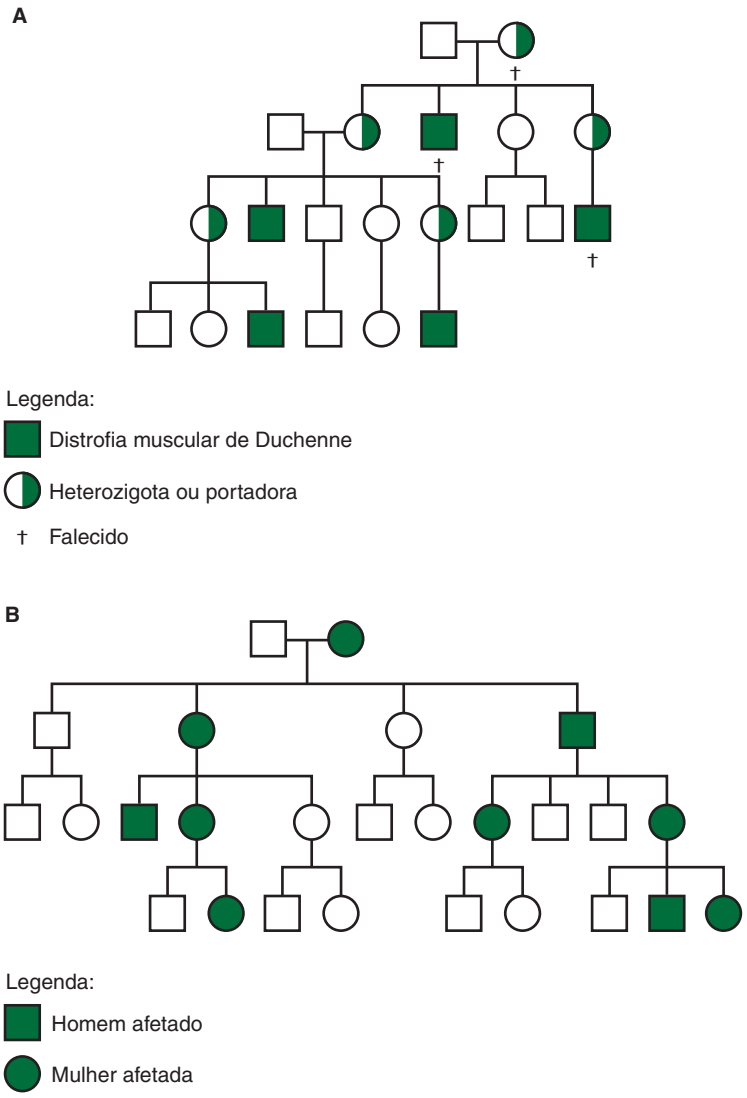
▲ **Figura 35-5** Herança autossômica recessiva: fibrose cística.

C. Herança ligada ao X

Quando um gene para um distúrbio específico está localizado no cromossomo X, diz-se que esse distúrbio é ligado ao X, ou ligado ao sexo. As mulheres podem ser homozigotas ou heterozigotas, porque têm dois cromossomos X. Os homens, em compensação, têm somente um X; portanto, são considerados hemizigotos para todos os genes localizados em seu cromossomo X. A gravidade de qualquer distúrbio é maior nos homens do que nas mulheres (em uma família específica). De acordo com a hipótese de Lyon, devido a um dos dois cromossomos X estar inativado em cada célula, e essa inativação ser casual, o quadro clínico nas mulheres depende da porcentagem de alelos mutantes *versus* normais inativados. O cromossomo X só é inativado aproximadamente aos 14 dias de gestação, e partes de seu braço curto permanecem ativas ao longo da vida.

1. Herança recessiva ligada ao X — Os seguintes aspectos são característicos da herança recessiva ligada ao X:

1. Os homens são afetados, e as mulheres heterozigotas são normais ou têm manifestações leves.
2. A herança é transversal (ou diagonal) ao longo do lado materno da família (Figura 35-6A).
3. Uma mulher heterozigota tem 50% de probabilidade de que suas filhas sejam também heterozigotas (portadoras) e 50% de que seus filhos sejam afetados.



▲ **Figura 35-6** **A:** Herança recessiva ligada ao X. **B:** Herança dominante ligada ao X.

4. Todas as filhas de um homem afetado são heterozigotas (portadoras), mas nenhum de seus filhos é afetado.
5. Em alguns distúrbios ligados ao X, a taxa de mutação é alta, principalmente quando o homem afetado morre ou é tão incapacitado pelo distúrbio que é improvável sua reprodução. Em situações como essas, acredita-se que a mutação ocorra como uma mutação nova no homem afetado, e na mãe, em cada terça parte das ocasiões, e que esteja presente nas gerações anteriores em um terço delas. Por essa razão, o aconselhamento genético pode ser difícil em famílias com um caso isolado.
6. Em raras ocasiões, uma mulher pode ser completamente afetada. Vários mecanismos podem explicar essa possibilidade: (a) lyonização desfavorável; (b) cariótipo 45, X; (c) homozigose para o gene anormal; (d) translocação X-autossomo, ou outra alteração estrutural de um cromossomo X, em que o X de estrutura normal é preferentemente inativado; (e) dissomia uniparental; e (f) inativação não casual, que pode ser controlada por um gene autossômico.

2. Herança dominante ligada ao X — O padrão da herança dominante ligada ao X é muito menos comum do que o tipo recessivo ligado ao X. Os exemplos incluem a incontinência pigmentar e a hipofosfatemia ou raquitismo resistente à vitamina D. Os seguintes aspectos são característicos da herança dominante ligada ao X:

1. A mulher heterozigota é sintomática, e a doença é duas vezes mais comum nas mulheres, porque elas têm dois cromossomos X que podem apresentar a mutação.
2. As manifestações clínicas são mais variáveis nas mulheres do que nos homens.
3. O risco de que a prole de mulheres heterozigotas seja afetada é de 50%, independentemente do sexo.

4. Todas as filhas dos homens afetados, mas nenhum dos seus filhos, terão esse distúrbio (ver Figura 35-6B).
5. Ainda que mulheres homozigotas sejam possíveis (principalmente em uma população consanguínea), devem ser gravemente envolvidas. Toda a sua prole também deve ser afetada, porém mais levemente.
6. Alguns distúrbios (p. ex., incontinência pigmentar) são letais nos homens (e nas mulheres homozigotas). As mulheres afetadas têm duas vezes mais filhas do que filhos e incidência aumentada de abortos espontâneos, pois os homens afetados serão abortados espontaneamente. O cariótipo 47,XXY tem possibilitado que os homens afetados sobrevivam.

D. Herança ligada ao Y

Na herança ligada ao Y, também conhecida como herança "holândrica", os distúrbios são causados por genes localizados no cromossomo Y. Essas condições são raras, com apenas aproximadamente 40 entradas listadas no catálogo de McKusick. Nesse tipo de herança, é observada a transmissão de homem para homem, com todos os filhos dos homens afetados sendo também afetados, mas nenhuma filha ou nenhuma mulher sendo afetada.

HERANÇA MULTIFATORIAL

Muitas características comuns, como a altura, são familiares e resultam da ação de genes múltiplos, em vez de genes únicos. A herança desses traços é descrita como **poligênica** ou **multifatorial**. Esse último termo reconhece que os fatores ambientais, como a dieta, também contribuem para esses traços. Os geneticistas estão descobrindo, agora, que os genes múltiplos frequentemente são expressos em hierarquias, nas quais a ação de poucos genes (dois ou três) explicam a maior parte da variação observada nas populações afetadas.

Os estudos de gêmeos mostraram-se úteis na determinação da importância relativa dos fatores genéticos *versus* fatores ambientais na expressão de traços poligênicos. Se os fatores genéticos forem de pouca ou nenhuma importância, a concordância entre os gêmeos monozigóticos e os gêmeos dizigóticos deverá ser igual. (Os gêmeos dizigóticos não são mais similares geneticamente entre eles do que a outros irmãos quaisquer.) Se uma anormalidade for completamente genética, a concordância entre os gêmeos idênticos deveria ser de 100%. Em condições poligênicas, a taxa de concordância para gêmeos idênticos é geralmente mais alta do que a observada entre os gêmeos fraternos, mas ainda não alcança 100%, indicando que ambos os fatores, genéticos e ambientais, estão desempenhando papéis nessas condições.

Muitos distúrbios e anormalidades congênitas que são evidentemente familiares, mas não segregam como traços mendelianos (p. ex., autossômico dominante, recessivo), mostram herança poligênica. Na maior parte, essas condições manifestam-se quando são ultrapassados os limiares das ações de genes aditivos ou de fatores ambientais contribuintes. Muitos distúrbios comuns, variando de hipertensão, acidente vascular cerebral e tromboflebite a traços comportamentais, como o alcoolismo, demonstram herança multifatorial (poligênica). Alguns defeitos congênitos, incluindo doença cardíaca congênita isolada, fissura labiopalatina e defeitos do tubo neural, também apresentam herança poligênica. Os defeitos do tubo neural fornecem um bom modelo ilustrativo de como a identificação das contribuições genéticas e ambientais para os traços multifatoriais pode conduzir a medidas preventivas.

A herança poligênica ou multifatorial tem várias características distintivas:

1. O risco para familiares de pessoas afetadas é aumentado. O risco é mais elevado para familiares em primeiro grau (que têm 50% de seus genes em comum) e mais baixo para parentescos mais distantes, embora o risco para esses últimos seja superior ao da população geral (Quadro 35-3).
2. O risco de recorrência varia com o número de membros afetados na família. Por exemplo, após nascer uma criança com um defeito do tubo neural, o risco de recorrência é 2-3%. Se nascer uma segunda criança afetada, o risco para todos os futuros irmãos aumentará para 10-12%. Isso se diferencia das doenças monogênicas, em que o risco é o mesmo, não importando quantos membros da família são afetados.
3. O risco é mais elevado se o defeito for mais grave. Na doença de Hirschsprung, outra condição poligênica, quanto mais longo for o segmento aganglionar, mais alto será o risco de recorrência.
4. As proporções sexuais podem ser desiguais. Se existir uma discrepância marcante, o risco de recorrência será mais alto se uma criança do sexo menos comumente afetado tiver o distúrbio. Isso faz supor que sejam necessários mais fatores genéticos para elevar o sexo mais resistente a esse distúrbio acima do limiar. Por exemplo, a estenose pilórica é mais comum em meninos. Se a primeira criança afetada for uma menina, o risco de recorrência será mais alto do que se a criança fosse um menino.
5. O risco para a prole de uma pessoa afetada é aproximadamente igual ao risco para irmãos, supondo-se que o cônjuge de uma pessoa afetada tenha história familiar negativa. No entanto, para muitas condições, o casamento preferencial (casamento entre semelhantes) soma-se aos riscos na prole.

HERANÇA NÃO MENDELIANA

Regulação epigenética

Embora o desenvolvimento seja regulado pelos genes, ele é iniciado e sustentado por processos não genéticos. Os eventos epigenéticos são pontos de interação entre os programas do desenvolvimento e os ambientes físico-químicos nas células em diferenciação. A impressão genômica e a metilação do DNA são exemplos de processos epigenéticos que afetam o desenvolvimento. Certos genes importantes na regulação do crescimento e da diferenciação são regulados, eles próprios, por modificação química que ocorre em padrões específicos nos gametas. Por exemplo, os genes que são metilados são "desligados" e não transcritos. O padrão de quais genes serão metilados pode ser determinado ou afetado pelo sexo do genitor de origem (ver próxima seção). Às vezes, a expressão dos genes que sofreram

Quadro 35-3 Riscos empíricos para alguns distúrbios congênitos

Anencefalia e espinha bífida: incidência (média) 1:1.000	
Uma criança afetada: 2-3%	
Duas crianças afetadas: 10-12%	
Um genitor afetado: 4-5%	
Hidrocefalia: incidência 1:2.000 recém-nascidos	
Ocasional herança recessiva ligada ao X	
Frequentemente associada a defeito do tubo neural	
Algumas etiologias ambientais (p. ex., toxoplasmose)	
Risco de recorrência, uma criança afetada	
Hidrocefalia: 1%	
Alguma anormalidade do sistema nervoso central: 3%	
Fissura labial e/ou palatina não sindrômica: incidência (média) 1:1.000	
Uma criança afetada: 2-4%	
Um genitor afetado: 2-4%	
Duas crianças afetadas: 10%	
Um genitor afetado, uma criança afetada: 10-20%	
Fissura palatina não sindrômica: incidência 1:2.000	
Uma criança afetada: 2%	
Duas crianças afetadas: 6-8%	
Um genitor afetado: 4-6%	
Um genitor afetado, uma criança afetada: 15-20%	
Doença cardíaca congênita: incidência 8:1.000	
Uma criança afetada: 2-3%	
Um genitor afetado, uma criança afetada: 10%	
Pé torto: incidência 1:1.000 (homens:mulheres = 2:1)	
Uma criança afetada: 2-3%	
Luxação congênita do quadril: incidência 1:1.000	
(mulheres > homens) com notável variação regional	
Uma criança afetada: 2-14%	
Estenose pilórica: incidência, homens: 1:200; mulheres: 1:1.000	
Caso-índice (ou paciente-índice) masculino	
Irmãos	3,2%
Filhos	6,8%
Irmãs	3,0%
Filhas	1,2%
Caso-índice (ou paciente-índice) feminino	
Irmãos	13,2%
Filhos	20,5%
Irmãs	2,5%
Filhas	11,1%

impressão genômica pode limitar-se a órgãos específicos (p. ex., cérebro), e a impressão pode ser relaxada, perdendo-se grupos metila à medida que o desenvolvimento progride. A disrupção da impressão atualmente é reconhecida como um fator contribuinte para as síndromes de defeitos congênitos (descritas posteriormente, neste capítulo). Certas técnicas desenvolvidas para auxiliar os casais inférteis (tecnologia reprodutiva avançada) podem afetar os processos epigenéticos e ocasionar distúrbios genéticos na prole concebida por meio desses métodos.

Niemitz EL, Feinberg AP: Epigenetics and assisted reproductive technology: A call for investigation. Am J Hum Genet 2004; 74:599 [PMID: 14991528].

Impressão genômica

Ainda que os homólogos dos pares cromossômicos possam parecer idênticos nas análises cariotípicas comuns, sabe-se, atualmente, que a origem parental de cada homólogo pode afetar a categoria dos genes que realmente são transcritos e a dos que são inativados. O termo *impressão* refere-se ao processo em que ocorre a transcrição preferencial de certos genes, dependendo da origem parental, isto é, em qual homólogo (materno ou paterno) o gene está localizado. Certos cromossomos, particularmente o cromossomo X e os autossomos 15, 11 e 7, têm regiões de impressão genômica em que alguns genes só são lidos de um homólogo (i.e., o alelo materno ou o paterno) em circunstâncias normais, e o gene localizado no outro homólogo é geralmente inativado. Podem surgir erros nessa impressão, decorrentes de dissomia uniparental (em que a cópia gênica de um genitor está faltando), de uma deleção cromossômica que causa perda do gene normalmente transcrito ou de mutações nos genes que sofreram impressão e que geralmente codificam a transcrição ou a inativação de outros genes situados na direção 3′. Um bom exemplo de como a impressão genômica pode afetar as doenças humanas é o da síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), cujo gene está localizado no cromossomo 11p15.

Cohen MM et al.: *Overgrowth Syndromes*. Oxford University Press, 2002.

Antecipação genética

Os geneticistas cunharam o termo "antecipação" para descrever um padrão incomum de herança, em que os sintomas se manifestavam em idades mais precoces e com gravidade aumentada, à medida que as características eram transmitidas às gerações subsequentes. O mapeamento dos genes responsáveis por esses distúrbios levou-os à descoberta de que certas sequências repetidas de DNA, nos lócus das doenças, eram instáveis quando transmitidas por meio da meiose. As sequências repetidas de DNA, em particular as trincas ou trinucleotídeos (p. ex., CGG e CAG), tendiam a aumentar seu número de cópias. À proporção que essas sequências de repetições trinucleotídicas se expandiam, afetavam a expressão dos genes e produziam sintomas. Curiosamente, todos os distúrbios que sofrem expansão das repetições trinucleotídicas detectados até o presente produzem sintomas neurológicos, progressivos em sua maioria. Em geral,

o tamanho da expansão de repetições trinucleotídicas está aproximadamente correlacionado com a duração e a gravidade dos sintomas. As razões para a instabilidade meiótica dessas sequências ainda não são compreendidas. Aparentemente, os mecanismos envolvem interações entre a estrutura do DNA (p. ex., a formação de alças em forma de grampo de cabelo) e as enzimas de replicação (complexos de DNA-polimerase) durante a meiose.

A instabilidade das repetições trinucleotídicas pode modificar a herança de traços autossômicos dominantes ou recessivos e ligados ao X. Os distúrbios autossômicos dominantes incluem várias ataxias espinocerebelares, a doença de Huntington e distrofia miotônica. A expansão de repetições trinucleotídicas instáveis contribui ao menos para um distúrbio autossômico recessivo, a ataxia de Friedreich. O distúrbio ligado ao X mais comum, demonstrando instabilidade das repetições trinucleotídicas e expansão, é a síndrome do X frágil.

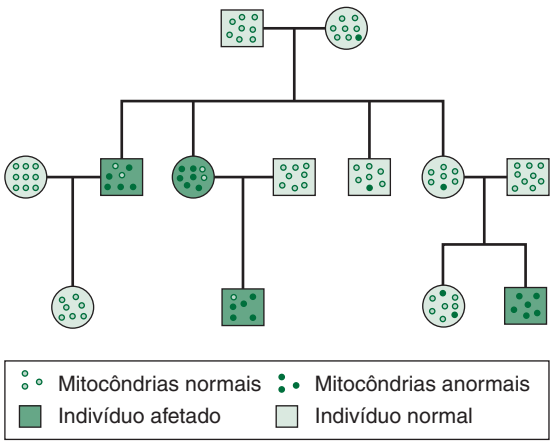
Herança mitocondrial

As doenças mitocondriais podem ser causadas tanto por genes nucleares como por genes mitocondriais. Os primeiros genes seguem a herança mendeliana, sendo AR, AD ou ligados ao X, e os últimos demonstram herança mitocondrial. O DNA mitocondrial é de fita dupla, circular e menor do que o DNA nuclear, sendo encontrado no citoplasma, onde codifica as enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa, que gera o trifosfato de adenosina. Desde a década de 1990, os enormes avanços tecnológicos e os registros clínicos aperfeiçoados têm propiciado o melhor conhecimento das interessantes doenças causadas por mutações no DNA mitocondrial (DNAmt).

As doenças mitocondriais podem ser associadas a deleções ou duplicações no DNAmt. No entanto, há um efeito de limiar, dependendo da heteroplasmia (ver a seguir). Devido à dificuldade de se prever essa classe de doenças e à variabilidade da evolução clínica, muitas vezes é difícil o cálculo dos riscos de recorrência específicos.

As doenças mitocondriais relacionadas ao DNAmt apresentam as seguintes características:

1. Essas doenças mostram marcante variabilidade fenotípica.
2. São herdadas pelo lado materno, porque somente o óvulo tem todo o material citoplasmático, e durante o início da embriogênese qualquer material mitocondrial originado do espermatozoide será eliminado.
3. Na maioria das doenças mitocondriais, as células são heteroplásmicas (Figura 35-7), isto é, todas as células contêm DNAmt normal e mutado (ou anormal). Na maioria dos casos, a proporção de DNAmt normal para anormal no gameta materno parece determinar a gravidade da doença da prole e sua idade de início.
4. Os tecidos com as mais altas necessidades de trifosfato de adenosina — especificamente, o SNC e o musculoesquelético — parecem ser os mais suscetíveis a mutações no DNAmt.
5. As células somáticas mostram aumento nas mutações do DNAmt e declínio na função de fosforilação oxidativa com a idade. Isso explica o início mais tardio de algumas dessas doenças, podendo realmente ser uma pista para todo o processo de envelhecimento.



▲ **Figura 35-7** Herança mitocondrial. As mutações são transmitidas através da linhagem materna.

Rahman S, Hanna MG: Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: Diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Sep;80(9): 943–953.

HISTÓRIA FAMILIAR E GENEALOGIA

O primeiro passo na coleta de informações relativas à genética de um diagnóstico sindrômico é a construção de uma árvore genealógica ou linhagem. Pouco utilizada pela maioria dos médicos, a genealogia é um valioso registro de informações genéticas e clínicas, que é muito mais útil na forma visual do que na de lista. As sugestões para a preparação de uma árvore genealógica incluem as seguintes:

- Iniciar com o probando — os irmãos e os genitores do paciente, e, se possível, obter uma história de três gerações.
- Sempre perguntar sobre consanguinidade.
- Obter dados de ambos os lados da família.
- Perguntar sobre abortos espontâneos, natimortos, infertilidade, filhos entregues para adoção e indivíduos falecidos.

Durante a obtenção da história familiar, podem ser encontradas informações que não são relevantes à elucidação da causa do problema do paciente, mas podem indicar um risco para outros importantes problemas de saúde; tais informações devem ser acompanhadas e tratadas apropriadamente. Os problemas de saúde que podem surgir consistem em uma história familiar de câncer de mama e ovariano de início precoce, ou perdas gestacionais múltiplas que necessitam de análises cromossômicas.

BennettRL et al.: Standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the National Society of genetic counselors. J Genet Couns 2008; 17: 424–433.

DISMORFOLOGIA E EMBRIOLOGIA HUMANA

Os defeitos congênitos são a principal causa de morte no primeiro ano de vida. São evidentes em 2-3% dos recém-nascidos e em até 7% dos adultos. Atualmente, muitos são detectados por ultrassonografia pré-natal. A investigação clínica das causas e das consequências dos defeitos congênitos é denominada dismorfologia.

MECANISMOS

Biologia do desenvolvimento

A proliferação celular e a morte celular programada (apoptose) contribuem para a formação estrutural do embrião. Os genes que controlam esses processos estão sendo identificados. Os produtos de outros genes estabelecem vias reguladoras em que alças de sinalização positiva e negativa iniciam e mantêm a diferenciação celular com precisa harmonia. Atualmente, a biologia celular fornece técnicas que possibilitam o acesso experimental às rotas do desenvolvimento. A embriologia tornou-se mais experimental do que descritiva, e os médicos de clínica geral podem esperar que a biologia de sistemas logo comece a informá-los sobre as origens de defeitos congênitos específicos. Esse nível de compreensão abrirá caminho para intervenções que possivelmente impeçam os defeitos congênitos ou os tratem pré-natalmente.

Interações celulares

O quadro que emerge dos estudos experimentais de morfogênese é o da hierarquia da expressão gênica durante o desenvolvimento. A morfogênese começa com a expressão de genes que codificam os fatores de transcrição. Essas proteínas ligam-se ao DNA em células embrionárias indiferenciadas e as recrutam para campos de desenvolvimento, grupos de células preparadas para responder a sinais específicos posteriores no desenvolvimento. Esse recrutamento também estabelece as relações espaciais e orienta as células com relação as suas vizinhas. À medida que os campos se diferenciam em tecidos identificáveis (p. ex., ectoderma, mesoderma e endoderma), a proliferação celular, a migração e a subsequente diferenciação são mediadas por genes que codificam proteínas de sinalização celular.

As proteínas de sinalização incluem os fatores de crescimento e seus receptores, moléculas de adesão celular e proteínas da matriz extracelular, que proporcionam sustentação e sinais de posicionamento no interior das estruturas em desenvolvimento. Durante a morfogênese, os grupos de células preparadas proliferam repetidamente, migram e depois se diferenciam em resposta a fatores de crescimento expressos localmente ou a proteínas de sinalização. Nessas interações, encontram-se recursos para a compreensão não apenas de muitos defeitos congênitos humanos, mas também do câncer. Os genes que organizam a proliferação e a diferenciação celular durante o desenvolvimento são, muitas vezes, precisamente, os que sofrem mutação durante a carcinogênese.

Fatores ambientais

Os efeitos de agentes exógenos durante o desenvolvimento também são mediados por vias reguladas geneticamente. No nível celular, os xenobióticos (compostos estranhos à natureza) causam defeitos congênitos, seja porque perturbam a sinalização celular e, desse modo, orientam mal a morfogênese, ou porque são citotóxicos e ocasionam morte excessiva de células do programa de desenvolvimento normal.

Em geral, os receptores de fármacos expressos nos embriões e fetos são as mesmas moléculas que medeiam os efeitos farmacológicos nos adultos. Todavia, os sistemas efetores podem ser diferentes, refletindo a morfogênese incompleta e as diferenças entre a fisiologia fetal e a pós-natal. Por um lado, essas circunstâncias permitem a previsão das relações de dose-resposta durante o desenvolvimento; por outro lado, exigem cautela sobre os efeitos previsíveis.

Os xenobióticos devem atravessar a placenta para afetar os tecidos embrionários e fetais. A placenta humana é uma barreira relativamente boa contra os microrganismos, mas é ineficiente para excluir as drogas e outras substâncias químicas. As propriedades físico-químicas (p. ex., tamanho da molécula, solubilidade e carga) que possibilitam a absorção de substâncias químicas estranhas na circulação materna também possibilitam que elas atravessem a placenta. Essa membrana pode metabolizar alguns xenobióticos, mas é mais ativa contra hormônios esteroides e contaminantes ambientais em baixo nível do que contra as drogas.

O momento das exposições a xenobióticos é um determinante essencial de seus efeitos. Os processos morfogenéticos expressam os chamados períodos críticos, durante os quais os órgãos em desenvolvimento que eles produzem são particularmente suscetíveis a um mau desenvolvimento. Nem todos os períodos críticos de suscetibilidade estão confinados ao início da gestação; especialmente o cérebro em desenvolvimento é suscetível à toxicidade durante toda a gestação.

Como já se abordou, os fármacos sem prescrição médica, os prescritos e as drogas de abuso que são farmacologicamente ativas na mãe serão ativos através da placenta. A exposição a agentes em níveis citotóxicos em adultos provavelmente é teratogênica (i.e., causa defeitos congênitos). Substâncias de abuso, como o álcool, que são tóxicas para os adultos, são previsivelmente tóxicas aos embriões e aos fetos. Substâncias geralmente seguras em adultos também serão seguras para os fetos. No entanto, é bom lembrar que a fisiologia do embrião e do feto pode diferir da de um adulto com relação à ação da substância; por isso, sempre deve ser considerado algum risco de desenvolvimento anormal. A avaliação dos riscos exige monitoração contínua das populações expostas a fármacos/drogas durante a gestação.

Os efeitos de contaminantes ambientais tóxicos sobre o embrião e o feto também são dependentes da dosagem. Assim, o nível de exposição a uma toxina com frequência se torna o principal determinante do seu risco. As exposições que produzem sintomas nas gestantes podem ser consideradas potencialmente tóxicas aos fetos.

Os mutagênicos ambientais apresentam um problema especial. Os experimentos animais indicam altos níveis de exposição a agentes mutagênicos que são também teratogênicos. Os principais efeitos são mediados pelo aumento da apoptose em resposta ao dano do DNA. Isso é especialmente verdadeiro para o cérebro em desenvolvimento. Em doses inferiores, as tentativas para reparar o dano do DNA nas células embrionárias ou fetais podem levar a mutações somáticas, que podem contribuir para a carcinogênese ou ser expressas como disgenesia orgânica em mosaico.

Os efeitos farmacológicos transplacentários também podem ser terapêuticos. É crescente o potencial para as farmacoterapias dos embriões e dos fetos durante a gestação. Por exemplo, a suplementação de ácido fólico pode reduzir os riscos de defeitos congênitos como a espinha bífida; os corticosteroides administrados maternamente podem induzir síntese fetal e secreção de surfactantes pulmonares antes do parto.

Fatores mecânicos

Grande parte do desenvolvimento embrionário e todo o crescimento fetal ocorrem normalmente em baixa pressão e espaço fornecido pelo líquido amniótico. A perda ou a produção inadequada do líquido amniótico pode ter efeitos desastrosos, pois pode romper as membranas placentárias. O rompimento dessas membranas no início da gestação acarreta grandes distorções estruturais e, com muita frequência, letais. Mais tarde, pode ocorrer deformação ou até amputação das extremidades fetais (sequência de brida amniótica).

O movimento também é importante para a morfogênese. Os movimentos fetais são necessários para o desenvolvimento normal das articulações, sendo os principais determinantes das dobras e vincos presentes ao nascer na face, nas mãos, nos pés e em outras áreas do corpo. O pé torto é uma condição etiologicamente heterogênea em que o pé está malposicionado ao nascer. Esse defeito resulta, mais frequentemente, de constrição mecânica secundária à pressão intrauterina, aos músculos fetais fracos ou à função neurológica anormal do que de mau desenvolvimento esquelético primário.

O desenvolvimento dos pulmões e dos rins é particularmente sensível às forças mecânicas. A constrição torácica, por mau desenvolvimento das costelas, falta de líquido amniótico circundante ou falta de movimento (respiração fetal), leva a graus variados de hipoplasia pulmonar, em que os pulmões são menores do que o tamanho normal e desenvolvem menos alvéolos. A hipoplasia pulmonar mecanicamente induzida é uma causa comum de dificuldade respiratória ao nascer, podendo ser letal.

A displasia renal cística é frequentemente associada à obstrução dos ureteres ou ao escoamento da bexiga. Quando a pressão nos sistemas renais coletores obstruídos aumenta, distorce as interações celulares e altera a histogênese. Os rins em desenvolvimento, expostos a pressões internas aumentadas durante longos períodos, tornam-se finalmente não funcionais.

DISMORFOLOGIA CLÍNICA

A tarefa mais importante para o clínico que se depara com um bebê com um defeito congênito é determinar se o problema é isolado ou faz parte de uma embriopatia maior (sindrômica).

Terminologia

A classificação dos aspectos dismórficos tenta refletir os mecanismos do mau desenvolvimento. No entanto, grande parte da terminologia que descreve o desenvolvimento anormal em humanos continua sendo reconhecimento documental e história de padrões anteriores ao conhecimento de sua biologia. Por exemplo, os defeitos congênitos são referidos como **malformações**, quando resultam de processos genéticos ou do desenvolvimento alterados. Quando forças físicas interrompem ou distorcem a morfogênese, seus efeitos são chamados, respectivamente, de **disrupções** e **deformações**. O termo **displasia** é usado para denotar histogênese anormal. As malformações que ocorrem em conjunto, com frequência maior do que a esperada somente pelo acaso, podem ser classificadas como pertencentes a **associações**. As malformações cuja ordem de mau desenvolvimento é conhecida podem ser referidas como **sequências**. Por exemplo, a sequência de Robin (ou anomalidade de Pierre-Robin) é usada para descrever a fenda palatina que ocorreu em razão de o crescimento deficiente da mandíbula (retrognatia) ter deslocado a língua e impedido o fechamento posterior do palato. As **síndromes** são simplesmente padrões recorrentes de um mau desenvolvimento, que têm, em muitos casos, uma causa genética conhecida.

Avaliação do neonato dismórfico

Cuidar de neonatos com defeitos congênitos pode ser muito estressante. A extensão das anormalidades de um neonato talvez não seja imediatamente aparente, e os genitores, que sentem dor e culpa, muitas vezes estão desesperados por informações. Todavia, como com qualquer problema clínico, a história e o exame físico fornecem a maioria dos indícios para o diagnóstico. Os aspectos especiais desses procedimentos encontram-se resumidos nas seções seguintes.

A. História

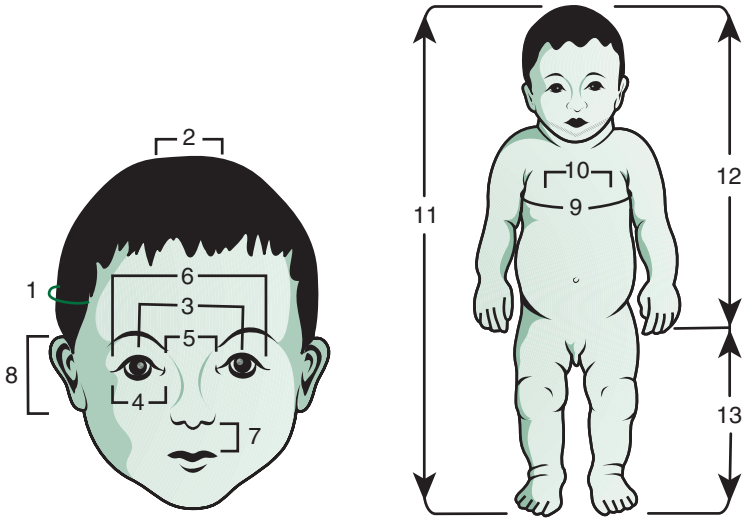
As histórias gestacionais quase sempre contêm importantes pistas para o diagnóstico. As lembranças e os relatos parentais após o parto de um neonato anormal são melhores do que após um nascimento normal. Um calendário obstétrico pode ajudar no registro da idade gestacional e nos eventos do primeiro trimestre: o último período menstrual, o início dos sintomas da gravidez, a data do diagnóstico da gravidez, a data da primeira consulta pré-natal e as impressões do médico sobre o crescimento fetal naquela época. As histórias familiares sempre devem ser revisadas. As histórias ambientais devem incluir descrições dos hábitos e dos ambientes de trabalho dos genitores, além dos medicamentos utilizados e do uso de drogas, cigarro e álcool.

B. Exame físico

O exame físico meticuloso é crucial para o diagnóstico correto em lactentes e crianças de mais idade dismórficos. Além dos procedimentos de rotina descritos no Capítulo 1, deve-se dar especial atenção às medidas físicas do recém-nascido (Figura 35-8). As fotografias são úteis e devem incluir uma régua para referência.

C. Estudos de imageamento e laboratoriais

Os exames radiológicos e ultrassonográficos podem ser extremamente úteis na avaliação de neonatos dismórficos. Os raios X de neonatos com aparentes anomalias esqueléticas ou de membros devem incluir incidências do crânio e de todos os ossos longos, além de incidência frontal e lateral do esqueleto axial. Quando indicados, devem ser obtidos raios X do tórax e do abdome. O pediatra deve consultar um radiologista para o subsequente exame minucioso. A TC, o RMI e a ultrassonografia são



Medida	Variação (cm)	
	Termo (38-40 semanas)	Pré-termo (38-40 semanas)
1 Perímetro cefálico	32-37	27-32
2 Fontículo anterior $\left(\frac{C-L}{2}\right)$	0,7-3,7	. . .
3 Distância interpupilar	3,3-4,5	3,1-3,9
4 Fissura palpebral	1,5-2,1	1,3-1,6
5 Distância intercantal interna	1,5-2,5	1,4-2,1
6 Distância intercantal externa	5,3-7,3	3,9-5,1
7 Filtro	0,6-1,2	0,5-0,9
8 Comprimento da orelha	3-4,3	2,4-3,5
9 Perímetro torácico	28-38	23-29
10 Distância intermamilar*	6,5-10	5-6,5
11 Altura	47-55	39-47
12 / 13 Razão $\frac{\text{Segmento corporal superior}}{\text{Segmento corporal inferior}}$	1,7	. . .
14 Mão (palma ao dedo médio)	5,3-7,8	4,1-5,5
15 Razão do dedo médio para a mão	0,38-0,48	0,38-0,5
16 Pênis (osso púbico à ponta da glande)	2,7-4,3	1,8-3,2

* A distância intermamilar não deve ultrapassar 25% do perímetro torácico.

▲ **Figura 35-8** Medidas neonatais.

ferramentas diagnósticas úteis, mas sua interpretação à vista de defeitos congênitos pode exigir experiência considerável.

A análise citogenética tradicional fornece diagnósticos específicos em aproximadamente 5% dos neonatos dismórficos que sobrevivem ao período neonatal. As anormalidades cromossômicas são reconhecidas em 10-15% dos neonatos que morrem. Com a disponibilidade de microarranjos cromossômicos, são identificadas no mínimo 10-15% alterações cromossômicas sutis adicionais. Note-se que existem muitas variações do número de cópias (CNV, de *copy number variations*) em diferentes indivíduos; portanto, sua interpretação, às vezes, é difícil e requer amostras parentais para esclarecimento. Os distúrbios comuns, como as trissomias do 21 e do 18, podem ser determinadas rapidamente, com o uso de FISH, mas essa técnica deve ser sempre acompanhada de cariotipagem completa. Um cariótipo normal não exclui a presença de doença genética significativa. Todos os casos que necessitem de diagnóstico rápido devem ser discutidos com um médico geneticista experiente.

D. Necropsia perinatal

Quando um neonato dismórfico morre, o exame *post mortem* pode fornecer importantes informações diagnósticas. O pediatra deve discutir o caso minuciosamente com o patologista, e sempre devem ser obtidas fotografias. Devem ser incluídas também imagens radiológicas sempre que estiverem presentes anomalias de membros ou crescimento desproporcional. Os tecidos, em geral a pele, devem ser submetidos à análise citogenética. Os fibroblastos desses estudos devem ser rotineiramente congelados e preservados para futuros estudos. O pediatra e o patologista também devem considerar se há necessidade de serem obtidas amostras de sangue, urina ou outro tecido para análises bioquímicas. Os tecidos placentários e fetais podem ser usados para culturas virais.

Hudgins L, Cassidy SB: Congenital anomalies. In RJ Martin et al. (editors): *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine—Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2006: 561–582.

DISTÚRBIOS CROMOSSÔMICOS: NÚMERO ANORMAL

TRISSOMIAS

1. Trissomia do 21 (síndrome de Down)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Os aspectos característicos incluem fissuras palpebrais oblíquas para cima, pregas epicânticas, hipoplasia da porção média da face e pequenas orelhas displásicas.
- Hipotonia generalizada.
- Deficiências cognitivas (geralmente de leves a moderadas).
- Associada a doença cardíaca congênita e anomalias gastrintestinais.

A síndrome de Down ocorre em cerca de 1:760 recém-nascidos. As deficiências cognitivas são características dessa síndrome, assim como a hipotonia generalizada. Os recém-nascidos podem ter icterícia fisiológica prolongada, policitemia e reação leucemoide transitória. Os problemas de alimentação são comuns durante a primeira infância. Mais tarde, podem ser percebidos problemas que incluem disfunção da tireoide, perda auditiva, doença celíaca e instabilidade atlanto-occipital. A leucemia é 12-20 vezes mais comum em pacientes com síndrome de Down.

Achados clínicos

Os principais aspectos físicos incluem: occipúcio achatado, fácies característica (fissuras palpebrais oblíquas para cima, pregas epicânticas, hipoplasia da porção média da face e pequenas orelhas displásicas) e anormalidades menores dos membros. Cerca de um terço à metade das crianças com síndrome de Down têm doença cardíaca congênita, com mais frequência os defeitos do coxim endocárdico ou outros defeitos septais. Em aproximadamente 15% dos casos, são observadas anomalias do trato gastrintestinal, incluindo atresias esofágicas e duodenais.

Information regarding health care guidelines for patients with Down syndrome: http://www.downsyn.com/guidelines/healthcare.html

2. Síndrome da trissomia do 18

A incidência da síndrome da trissomia do 18 é de aproximadamente 1:4.000 nativivos, e a proporção de meninos afetados para meninas afetadas está em torno de 1:3. A trissomia do 18 é caracterizada por atraso frequentemente grave do crescimento pré- e pós-natal, bem como hipertonia. As complicações se relacionam com os defeitos congênitos associados. A morte geralmente é causada por insuficiência cardíaca ou pneumonia, que ocorre na primeira infância ou no início da segunda infância, embora uma pequena porcentagem de pacientes alcance a idade adulta. As crianças sobreviventes mostram deficiências cognitivas significantes.

Achados clínicos

Os neonatos com trissomia do 18 são geralmente pequenos para a idade gestacional e têm aspectos dismórficos, que incluem: fácies e extremidades características (dedos das mãos superpostos e pés em cadeira de balanço) e doença cardíaca congênita (frequentemente defeito do septo ventricular ou ducto arterial persistente). Para ver quadros clínicos de pacientes com trissomia do 18, acesse o seguinte *web site*: http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/trisomy_18.htm.

3. Síndrome da trissomia do 13

A incidência da trissomia do 13 é de aproximadamente 1:12.000 nativivos, e 60% dos indivíduos afetados são do sexo feminino. A maioria dos neonatos com trissomia do 13 tem anomalias congênitas que são incompatíveis com a sobrevivência. As crianças sobreviventes demonstram deficiência de crescimento, deficiências cognitivas, acessos repetidos de apneia,

convulsões e surdez. Em geral, ocorre morte no primeiro ou no segundo ano de vida, comumente em consequência de insuficiência cardíaca ou infecção.

Achados clínicos

Os sinais e sintomas incluem aspectos característicos, muitas vezes peso normal ao nascer, malformações do SNC, malformações oculares, fenda labiopalatina, polidactilia ou sindactilia e doença cardíaca congênita. A fácies de um neonato com trissomia do 13 pode ser observada no seguinte *web site*: www.trisomy.org.

Tratamento das trissomias

A. Terapia clínica

Todas as intervenções para problemas específicos, como cirurgia ou medicação para problemas cardíacos, antibióticos para infecções e testes de função tireóidea, programas de estimulação infantil, educação especial e terapias físicas, ocupacionais e da fala, são indicadas, em especial para a síndrome de Down. O objetivo terapêutico é ajudar as crianças afetadas a se desenvolverem até seu potencial máximo. Deve ser estimulada a participação dos genitores em grupos de apoio, como a seção local do National Down Syndrome Congress; ver o seguinte *web site*: http://www.ndss.org.

Para as trissomias do 13 e do 18, não há tratamento, além dos cuidados gerais de apoio. A confirmação imediata de uma suspeita de trissomia do 13 ou do 18 pode ser feita pela técnica FISH. Um grupo de apoio para as famílias de crianças com trissomias 13 e 18 que sobrevivem além da primeira infância é o chamado SOFT; ver o seguinte *web site*: http://www.trisomy.org.

B. Aconselhamento genético

A maioria dos genitores de neonatos trissômicos tem cariótipo normal. O risco de nascer uma criança afetada por uma trissomia aumenta com a idade materna. Por exemplo, os riscos específicos da idade são aproximadamente 1:2.000 para mães com idade inferior a 25 anos, e 1:100 para mães com 40 anos. O risco de recorrência para trissomia em futuras gestações é igual a 1:100 acrescido do risco materno específico da idade.

Se a criança tiver uma trissomia resultante de uma translocação, e o genitor tiver cariótipo anormal, os riscos serão aumentados. Quando a mãe é a portadora de uma translocação robertsoniana balanceada, há uma probabilidade de 10-15% de que a criança seja afetada e de 33% de que a criança seja também portadora da translocação balanceada. Quando o pai é o portador, há uma probabilidade inferior a 0,5% de ter outra criança afetada. Se a criança tiver uma translocação 21/21 e um genitor também a possuir, o risco de recorrência será de 100%.

A idade materna à época da concepção e a natureza da alteração cromossômica são importantes no aconselhamento genético, que é indicado aos genitores de todas as crianças que têm anormalidades cromossômicas. Além disso, há disponibilidade de diagnóstico pré-natal.

ANORMALIDADES DOS CROMOSSOMOS SEXUAIS

1. Síndrome de Turner (monossomia X, disgenesia gonadal)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pescoço alado, fácies triangular, baixa estatura, mamilos muito afastados (hipertelorismo mamilar), amenorreia e ausência de características sexuais secundárias.
- Associada à coarctação da aorta e malformações geniturinárias.
- QI geralmente é normal, mas são comuns deficiências de aprendizagem.
- Indivíduos mosaicos podem manifestar somente baixa estatura e amenorreia.

A incidência da síndrome de Turner é de 1:10.000 mulheres. No entanto, estima-se que 95% das concepções com monossomia X sejam abortadas espontaneamente e somente 5% sejam nativivas.

Achados clínicos

As recém-nascidas com síndrome de Turner podem ter pescoço alado, edema das mãos e dos pés, coarctação da aorta e fácies triangular característica. Os sintomas tardios incluem baixa estatura, tórax em escudo com mamilos muito afastados, ovários em fita, amenorreia, ausência de características sexuais secundárias e infertilidade. Algumas jovens afetadas, principalmente as que têm mosaicismo, têm somente baixa estatura e amenorreia, sem aspectos dismórficos.

As complicações relacionam-se primariamente à coarctação da aorta, quando presente. Podem ser observadas malformações do trato urinário. São comuns as deficiências de aprendizagem, secundárias às dificuldades na integração motora-perceptiva.

Tratamento

Na síndrome de Turner, a identificação e o tratamento de dificuldades perceptivas, antes de se tornarem problemáticas, é muito importante. A terapia de reposição estrogênica possibilita o desenvolvimento de características sexuais secundárias e a menstruação normal, prevenindo a osteoporose. A terapia com hormônio de crescimento é usada para aumentar a estatura das jovens afetadas. As mulheres com 45,X ou 45,X em mosaico têm baixa taxa de fertilidade, e as que engravidam têm alto risco de perda fetal (aborto espontâneo, ~ 30%; natimorto, 6-10%). Além disso, sua prole nativiva tem frequência aumentada de anormalidades cromossômicas, que envolvem os cromossomos sexuais ou os autossomos, e malformações congênitas. Desse modo, são indicadas a ultrassonografia e a análise cromossômica pré-natais para a prole de mulheres com alterações dos cromossomos sexuais.

2. Síndrome de Klinefelter (XXY)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- O diagnóstico raramente é feito antes da puberdade.
- As características essenciais incluem microrquidia; falta de libido; mínimos pelos faciais; e constituição alta eunucoide.
- QI pode variar (normal a limítrofe, com pequena porcentagem mostrando deficiências cognitivas).

A incidência da síndrome de Klinefelter na população recém-nascida é muitas vezes 1:1.000, mas é de cerca de 1% entre os homens com deficiência mental e em torno de 3% entre os homens detectados em clínicas de infertilidade. A idade materna ao nascer é muitas vezes avançada. Ao contrário da síndrome de Turner, a síndrome de Klinefelter raramente é causa de abortos espontâneos. O diagnóstico poucas vezes é obtido antes da puberdade, exceto como resultado de diagnóstico pré-natal, porque os meninos pré-púberes mostram um fenótipo normal.

Achados clínicos

Os aspectos característicos, após a puberdade, incluem microrquidia associada a genitália externa, caso contrário, normal; azoospermia; esterilidade; ginecomastia; QI normal a limítrofe; pelos faciais reduzidos; falta de libido e de potência; e constituição alta eunucoide. Nas variantes cromossômicas com 3 ou 4 cromossomos X (XXXY e XXXXY), a deficiência mental pode ser grave, podendo estar presentes sinostose radioulnar, anomalias da genitália externa e criptorquidia. Em geral, as alterações físicas e mentais associadas à síndrome de Klinefelter aumentam à medida que o número de cromossomos sexuais aumenta.

Tratamento

Os homens com síndrome de Klinefelter necessitam de terapia de reposição da testosterona. A presença do cromossomo X extra pode possibilitar a expressão do que poderia normalmente ser um distúrbio ligado ao X, letal.

3. Síndrome XYY

Os recém-nascidos com síndrome XYY em geral são normais. Os indivíduos afetados ocasionalmente podem exibir um padrão comportamental anormal desde o início da infância, bem como deficiências intelectuais leves. A fertilidade pode ser normal. Muitos homens com cariótipo XYY são normais. Não há tratamento para esta síndrome.

4. Síndrome XXX

A incidência de mulheres com cariótipo XXX é cerca de 1:1.000; essas mulheres são fenotipicamente normais. No entanto, tendem a ser mais altas do que o habitual e ter QIs inferiores aos de seus irmãos normais. São relativamente comuns os problemas de comportamento e de aprendizagem. Esse aspecto as diferencia dos indivíduos com XXXX, uma condição muito mais rara que causa problemas comportamentais mais graves e um fenótipo dismórfico semelhante ao da síndrome de Down.

Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed. Elsevier, 2006.

ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS: ESTRUTURA ANORMAL

As anormalidades cromossômicas se apresentam com maior frequência em recém-nascidos como anomalias congênitas múltiplas, em associação com atraso do crescimento intrauterino. Além das trissomias descritas, outras alterações cromossômicas mais sutis são também comuns. Em alguns casos, um rearranjo cromossômico é sutil demais para ser detectado pela cariotipagem, mas pode ser percebido pela técnica FISH. A tecnologia mais recente, o arranjo (ou microarranjo) de hibridização genômica comparativa, possibilita a triagem simultânea de múltiplas anormalidades cromossômicas submicroscópicas, sendo uma ferramenta muito útil para avaliar a criança com suspeita de uma anormalidade cromossômica.

Embora a maioria dos casos de anormalidade cromossômica grave, como as trissomias, seja letal, alguns indivíduos podem sobreviver, se a alteração existir na forma de mosaico. Dois exemplos disso incluem a trissomia do 8 e a síndrome do olho de gato, causada por material genético extra, que é derivado de um segmento do cromossomo 22.

Vissers LE et al.: Array-based comparative genomic hybridization for genome-wide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. Am J Hum Genet 2003;73:1261 [PMID: 14628292].

DISTÚRBIOS DE DELEÇÃO CROMOSSÔMICA

Há três distúrbios de deleção cromossômica comuns, que são, com frequência, detectados nas análises cariotípicas de rotina e facilmente confirmados mediante ensaio de FISH: a síndrome 1p36–, a síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p–) e a síndrome do *cri-du-chat* (5p–)*. As síndromes de microdeleções ou de genes contíguos referem-se às pequenas deleções não percebidas imediatamente pela cariotipagem, mas detectadas por FISH. Os microarranjos podem identificar essas deleções, assim como outros rearranjos cromossômicos sutis.

1. Síndrome de deleção 1p36

Os aspectos característicos da síndrome 1p36– são a microcefalia e um fontículo (antes denominado fontanela) grande anterior. Os defeitos cardíacos são comuns, e a miocardiopatia dilatada pode se apresentar na infância. Em geral, também são percebidas deficiências intelectuais, hipotonia, perda auditiva e convulsões.

2. Síndrome de Wolf-Hirschhorn

Também conhecida como 4p– (deleção de 4p16), esta síndrome é caracterizada por microcefalia e desenvolvimento incomum

* N. de R.T. Síndrome do miado de gato.

do nariz e das órbitas, o que produz uma aparência sugestiva do elmo de um antigo guerreiro grego. Outras anomalias comuns incluem fissura labiopalatina e defeitos cardíacos e renais. Os transtornos convulsivos são frequentes, e a maioria dos pacientes tem deficiência intelectual grave.

3. Síndrome do *cri-du-chat*

Também conhecida como 5p– (deleção terminal do cromossomo 5p), este distúrbio é caracterizado por aspectos faciais singulares, atraso do crescimento e microcefalia. Os pacientes têm choro incomum, semelhante ao miado do gato. A maioria dos afetados tem anomalias orgânicas importantes e deficiência intelectual significativa.

4. Distúrbios de genes contíguos

Os três distúrbios de genes contíguos (distúrbios de microdeleção), geralmente suspeitados com base em um fenótipo anormal e depois confirmados por ensaio de FISH, são as síndromes de Williams, de Smith-Magenis e velocardiofacial.

i. Síndrome de Williams

A síndrome de Williams é um distúrbio de genes contíguos que envolve o gene da elastina e outros genes adjacentes no cromossomo 7q11.2. É caracterizada por baixa estatura, doença cardíaca congênita (estenose aórtica supravalvar); fácies grosseira, semelhante à de um elfo, com lábios proeminentes; hipercalcemia ou hipercalciúria na infância; atraso do desenvolvimento; e irritabilidade neonatal, que evolui para uma personalidade excessivamente amigável. A restrição de cálcio pode ser necessária, no início da infância, para evitar nefrocalcinose. A hipercalcemia com frequência se resolve durante o primeiro ano de vida. A história natural dessa síndrome inclui progressão da doença cardíaca e predisposição a hipertensão e osteoartrite da coluna nos adultos. A maioria dos pacientes tem deficiências intelectuais leves a moderadas.

ii. Síndrome de Smith-Magenis

Esta síndrome é associada a microdeleção de 17p11 e é caracterizada por testa proeminente, olhos de localização profunda, lábio superior em arco de cupido, comportamento automutilante, distúrbios do sono e deficiências intelectuais. Alguns pacientes também têm transtornos convulsivos, perda auditiva, doença tireóidea e anormalidades lipídicas e imunes.

iii. Síndrome velocardiofacial (síndrome de deleção 22q11)

Também conhecida como síndrome de DiGeorge, esta anormalidade foi descrita originalmente em recém-nascidos que apresentavam doença cardíaca cianótica congênita, em geral envolvendo anomalia de grandes vasos; hipoplasia do timo, levando à imunodeficiência; e hipocalcemia devida à ausência das glândulas paratireoides. Essa alteração cromossômica está associada a um fenótipo muito variável. Suas características incluem, ainda, microcefalia leve, fenda palatina ou insuficiência velofaríngea, atrasos de fala e linguagem e doença cardíaca congênita (defeito do septo atrial ou ventricular). Defeitos da linha média, como hérnia umbilical e hipospadias, podem ser anomalias associadas. Em alguns casos, os indivíduos têm aparente predisposição a psicoses.

DISTÚRBIOS MENDELIANOS

DISTÚRBIOS AUTOSSÔMICOS DOMINANTES

Neurofibromatose, síndrome de Marfan, acondroplasia, osteogênese imperfeita e craniossinostoses estão entre os distúrbios autossômicos dominantes mais bem conhecidos. Há outros distúrbios comuns com esse tipo de herança: a síndrome de Treacher-Collins, associada a um fenótipo craniofacial distinto, que inclui hipoplasia malar e mandibular, e a síndrome de Noonan, cujo fenótipo é semelhante ao da síndrome de Turner, sendo caracterizado por baixa estatura e pescoço alado. Dois outros distúrbios genéticos comuns, cujos genes causadores foram recentemente identificados como mutantes dominantes, são a síndrome CHARGE e a síndrome de Cornelia de Lange.

1. Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é um dos distúrbios autossômicos dominantes mais comuns, ocorrendo em 1:3.000 nascimentos e sendo observado em todos os grupos étnicos. Em geral, esse distúrbio é progressivo, com novas manifestações surgindo com o tempo. A neurofibromatose tipo 2 (NF2), caracterizada por neuromas acústicos bilaterais, com manifestações mínimas ou nulas na pele, é uma doença diferente, causada por um gene distinto.

O gene para a NF1 localiza-se no braço longo do cromossomo 17 e parece codificar uma proteína similar a um fator supressor de tumor. A NF resulta de muitas mutações diferentes desse gene, e aproximadamente 50% de todos os casos são causados por mutações novas. É necessária a avaliação cuidadosa dos genitores, para fornecer um aconselhamento genético acurado. Evidência recente sugere que a penetrância está próxima a 100% nos indivíduos portadores do gene, se forem examinados cuidadosamente.

As manchas café com leite podem estar presentes ao nascer, e cerca de 80% dos indivíduos com NF1 terão mais de seis com 1 ano de vida. Os neurofibromas são tumores benignos que consistem em células de Schwann, fibras nervosas e fibroblastos; podem ser individuais ou plexiformes. A incidência dos nódulos de Lisch, que podem ser vistos com uma lâmpada de fenda, também aumenta com a idade. Comumente, os indivíduos afetados têm cabeça grande, anormalidades ósseas percebidas em estudos radiográficos, escoliose e amplo espectro de problemas de desenvolvimento. Embora seu QI médio esteja dentro da amplitude normal, é mais baixo do que o de familiares não afetados. (Para mais detalhes sobre avaliação clínica e tratamento, ver Capítulo 23 deste livro.) Informações úteis são fornecidas no seguinte *web site*: http://www.nfinc.org.

Máculas hiperpigmentadas podem ocorrer em outras condições, como as síndromes de Albright, Noonan, Leopard e Banayan-Riley-Ruvalcaba (BRR). Os genes para NF1 e as síndromes de Noonan e Leopard são moléculas que controlam o ciclo celular por meio das vias de transdução de sinal RAS-MAPK; portanto, não é surpreendente que algumas características possam ser compartilhadas.

2. Síndrome de Marfan

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Anormalidades esqueléticas (critérios de Ghent).
- Luxação do cristalino.
- Dilatação da raiz da aorta.
- Ectasia dural.
- História familiar positiva.

Achados clínicos

Os testes genéticos para as mutações que causam a síndrome de Marfan são disponíveis, mas seu diagnóstico continua amplamente clínico e se baseia nos critérios de Ghent (disponíveis em http://www.genetests.org). As crianças se apresentam frequentemente com uma história familiar positiva, achados esqueléticos suspeitos ou complicações oftalmológicas. Com frequência, os sinais motores importantes estão atrasados, devido à frouxidão articular e à miopatia leve. Os adolescentes são propensos a pneumotórax espontâneo. Disritmias podem estar presentes. As complicações aórticas e valvares não são comuns em crianças, mas são mais prováveis em casos esporádicos. A fácies característica é alongada e estreita, com fissuras palpebrais inclinadas para baixo. O palato é ogival, e a dentição frequentemente é apinhada. A úvula pode ser bífida.

A síndrome de Marfan é geneticamente heterogênea. As mutações do gene de proteínas fibrilina 1 (*FBN1*) são mais comuns, mas as mutações em *FBN2* e no gene dos receptores do fator de crescimento β-transformante (*TGFBR1* e *2*) também podem produzir fenótipos que se adaptam aos critérios para um diagnóstico clínico de síndrome de Marfan.

Diagnóstico diferencial

A **homocistinúria** deve ser excluída por meio de testes metabólicos em todos os indivíduos com aspectos esqueléticos marfanoides. Um distúrbio recessivo ligado ao X, a **síndrome de Lujan**, combina *habitus* marfanoide com deficiência cognitiva. Outros distúrbios do tecido conectivo, a **síndrome de Ehlers-Danlos** e a **síndrome de Stickler,** também devem ser considerados.

Os genes mutados na síndrome de Marfan também podem estar mutados em doenças relacionadas: **síndrome de Beal** (*FBN2*), **síndrome de Shprintzen-Goldberg** (*FBN1*) e a recentemente descrita **síndrome de Loeys-Dietz** (*TGFBR1* e *TGFBR2*). Encaminha-se o leitor a revisões disponíveis em: http://www.genetests.org para descrições desses distúrbios.

Complicações

Os problemas esqueléticos, incluindo a escoliose, são progressivos. O astigmatismo e a miopia são muito comuns, e é necessária vigilância para a luxação do cristalino.

Os problemas clínicos associados mais graves envolvem o coração. Embora muitos pacientes com síndrome de Marfan tenham prolapso de valva mitral, os problemas mais graves são a dilatação progressiva da raiz da aorta, que pode causar ruptura aneurismal e morte, e a incompetência valvar aguda ou progressiva (aórtica com mais frequência do que mitral).

As famílias e os médicos que desejarem informações adicionais sobre a síndrome de Marfan podem ser encaminhados à National Marfan Foundation (http://www.marfan.org).*

Tratamento

A. Terapia clínica

O tratamento clínico dos pacientes com síndrome de Marfan inclui vigilância e manejo apropriado dos problemas oftalmológicos, ortopédicos e cardíacos. São indicados ecocardiogramas seriados para diagnosticar e acompanhar o grau de dilatação da raiz da aorta, que pode ser manejado clínica ou cirurgicamente, nos casos mais graves. O bloqueio β-adrenérgico profilático pode desacelerar a velocidade de dilatação aórtica e reduzir o desenvolvimento de complicações aórticas.

O interesse nos efeitos da deficiência de fibrilina 1 extracelular levou à descoberta de que a miopatia leve, na síndrome de Marfan, reflete a sinalização excessiva pelo fator de crescimento β-transformante (TGFβ), um inibidor da diferenciação dos mioblastos. Estudos com animais sugerem que o aneurisma aórtico pode ser evitado por antagonistas do TGFβ, incluindo os bloqueadores de receptores tipo 1 da angiotensina II. Atualmente, estão em andamento estudos investigativos usando essa abordagem em pacientes humanos.

B. Aconselhamento genético

Os testes genéticos para mutações em *FBN1* e *FBN2*, bem como em *TGFBR1* e *TGFBR2* devem ser considerados em todos os indivíduos com síndrome de Marfan, uma vez que a penetrância é variável e, aparentemente, os membros não afetados da família podem conter e transmitir as mutações.

3. Acondroplasia

A acondroplasia — a forma mais comum de displasia esquelética — é causada por uma mutação no gene *FGFR3*.

Achados clínicos

O fenótipo clássico inclui relativa macrocefalia, hipoplasia da porção média da face, nanismo de membros curtos e mãos em forma de tridente. Esse fenótipo é aparente ao nascer. Os indivíduos com acondroplasia são cognitivamente normais.

---

* N. de R.T. No Brasil, a Fundação Nacional Marfan Brasil congrega portadores da síndrome e familiares. (www.marfan.com.br)

Tratamento

A. Terapia clínica

É necessária a intervenção ortopédica para os problemas de coluna, incluindo grave lordose lombar e deformidade de giba. A cirurgia para aumentar os ossos longos pode ajudar a melhorar a função das extremidades superiores.

O perímetro cefálico, durante a infância, tem de ser rigorosamente monitorado e registrado em uma ficha de perímetro cefálico, específica para diagnóstico. O supercrescimento ósseo no nível do forame magno pode levar à hidrocefalia progressiva e à compressão do tronco cerebral, podendo justificar uma intervenção cirúrgica.

Muitos pacientes encontram apoio em organizações como a Little People of America, cujo *web site* é o seguinte: http://www.lpaonline.org.

B. Aconselhamento genético

A vasta maioria dos casos (aproximadamente 90%) representa uma mutação nova. Dois genitores heterozigotos* com acondroplasia apresentam o risco de 25% de terem um filho homozigoto para mutações de *FGFR3*, que é uma doença letal em homozigose.

4. Osteogênese imperfeita

A osteogênese imperfeita (OI), ou doença dos ossos frágeis, é um distúrbio relativamente comum, causado por mutações no gene do colágeno tipo I.

Achados clínicos

Atualmente, já existem descritos numerosos tipos de OI, mas os quatro tipos principais são:

- Tipo I, uma forma leve, com incidência aumentada de fraturas e escleras azuis.
- Tipo II, geralmente letal no período neonatal, com múltiplas fraturas congênitas e doença pulmonar grave.
- Tipo III, uma forma grave que causa deformidades ósseas significativas, secundárias a múltiplas fraturas (das quais muitas são congênitas), escleras azuis, baixa estatura e doença pulmonar restritiva.
- Tipo IV, outra forma leve com incidência aumentada de fraturas após o nascimento; é comum dentinogênese imperfeita neste tipo.

Tratamento

A. Terapia clínica

O principal avanço no tratamento de pacientes com OI foi o uso de pamidronato, um composto bisfosfonado, que, segundo relato na literatura, reduz a incidência de fraturas e melhora a densidade óssea. Os pacientes devem ser acompanhados por um ortopedista experiente, quando forem necessárias cirurgias para colocação de haste metálica na cavidade interna dos ossos longos (*rodding*) e para corrigir a escoliose. Avaliações da audição são indicadas, devido à associação entre OI e surdez. Também é necessário um constante acompanhamento dentário.

B. Aconselhamento genético

Os quatro tipos principais de OI estão associados a mutações nos genes que codificam o colágeno tipo I. A análise de colágeno realizada nos fibroblastos da pele pode confirmar esse diagnóstico, também sendo possível a análise do DNA no sangue. As formas mais leves podem ser consideradas como resultantes de herança dominante, e as formas mais graves de OI geralmente resultam de mutações novas.

5. Síndromes de craniossinostoses

As craniossinostoses são distúrbios dominantes comuns, associados à fusão prematura das suturas cranianas. Sabe-se atualmente que essa classe de distúrbios é causada por várias mutações nos genes *FGFR*.

A síndrome de Crouzon é o mais comum desses distúrbios e está associada a fusões de múltiplas suturas, mas com membros normais. Outras craniossinostoses têm anomalias de membros e craniofaciais, incluindo as síndromes de Pfeiffer, Apert, Jackson-Weiss e Saethre-Chotzen.

Os pacientes com craniossinostoses muitas vezes têm órbitas rasas, adelgamento da porção média da face, que pode resultar em obstrução das vias respiratórias superiores, e hidrocefalia, que pode necessitar de cirurgia de desvio. As crianças com craniossinostoses podem precisar de procedimentos neurocirúrgicos e craniofaciais em múltiplos estágios, para tratar desses problemas, mas geralmente têm inteligência normal.

6. Síndrome CHARGE

A síndrome CHARGE afeta as estruturas derivadas de células da crista neural rostral, mas também inclui desenvolvimento anormal dos olhos e do mesencéfalo. O acrônimo CHARGE funciona como um meio mnemônico para as anormalidades associadas, que incluem colobomas, doença cardíaca congênita, atresia das coanas, atraso do crescimento, anormalidades genitais (hipogenitalismo) e anormalidades auditivas, com surdez (em inglês, *colobomas, congenital heart disease, choanal atresia, growth retardation, genital abnormalities, ear abnormalities*). A assimetria facial é uma característica comum. Atualmente, sabe-se que a CHARGE é causada por mutações no gene *CHD7*, localizado no cromossomo 8q. Um *web site* com informações sobre a síndrome CHARGE é disponível em: http://www.chargesyndrome.org.

Vissers LE et al.: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nat Genet 2004;36:955 [PMID: 15300250].

7. Síndrome de Cornelia de Lange

A síndrome de Cornelia de Lange é caracterizada por grave atraso de crescimento; defeitos de redução dos membros (50%), principalmente das mãos; doença cardíaca congênita (25%); e fácies estereotipada com hirsutismo, fusão mediana das sobrancelhas (sinofris) e lábios finos, com extremidades voltadas para

* N. de T. No original consta *hemizygous* (hemizigotos), mas esse termo só é aplicado aos homens na herança ligada ao X, como consta no item C da página 1029 deste capítulo. No presente caso, a herança é autossômica dominante; portanto, o termo correto é heterozigotos.

baixo. O curso e a gravidade da síndrome são variáveis, mas o prognóstico para a sobrevivência e o desenvolvimento normal é ruim. Mutações do gene *NIBPL* estão presentes na maioria dos pacientes.

Jones KL: Recognizable Patterns of Human Malformation, 6th ed. Elsevier, 2006.

8. Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por baixa estatura, doença cardíaca congênita, anormalidades da condução e do ritmo cardíaco, pescoço alado, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, perda auditiva e baixa implantação das orelhas. Esse fenótipo evolui com a idade, podendo ser difícil reconhecê-lo em pacientes maiores. Muitas vezes, estão presentes atrasos leves do desenvolvimento. Mutações do gene *PTPN11*, um proto-oncogene, causam a maioria dos casos de síndrome de Noonan. Os produtos dos proto-oncogenes ajudam a controlar o ciclo celular por meio das vias de transdução de sinal RAS-MAPK. Esse controle também é afetado por mutações em outros genes que produzem distúrbios similares à síndrome de Noonan, mas mais complicados (i.e., as síndromes de Costello e cardiofaciocutânea), em que as miocardiopatias são proeminentes. Uma vez que as mutações que causam a NF1 também afetam a sinalização do proto-oncogene *RAS*, não é surpreendente que haja um subtipo de NF1 com um suposto fenótipo Noonan.

DISTÚRBIOS AUTOSSÔMICOS RECESSIVOS

1. Fibrose cística

O gene para a fibrose cística, *CFTR*, é encontrado no braço longo do cromossomo 7. Aproximadamente 1 em 22 pessoas é portadora desse gene. Já foram identificadas várias mutações diferentes, sendo conhecida como Δ*F508* a mais comum na população branca.

A clonagem do gene causador da fibrose cística e a identificação dessa mutação na maioria dos casos mudaram completamente o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal para essa doença, embora o teste de cloretos do suor ainda seja importante na confirmação diagnóstica.

A identificação da mutação Δ*F508* também levantou a questão da triagem em massa de recém-nascidos, devido à alta frequência do gene *CFTR* na população branca. Alguns Estados norte-americanos, como o Colorado, têm oferecido a triagem de recém-nascidos pelo ensaio de tripsinogênio, que consegue detectar 70% dos pacientes com fibrose cística. Ainda que a detecção precoce possa assegurar um bom estado nutricional desde o nascimento, a triagem de recém-nascidos é controversa, pois não há cura para a fibrose cística. (Para mais detalhes sobre o manejo clínico, ver Capítulos 18 e 21.)

2. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz é causada por um erro metabólico na etapa final da produção de colesterol, resultando em baixos níveis de colesterol e acúmulo do precursor 7-desidrocolesterol (7-DHC). (Ver também Capítulo 34.)



▲ **Figura 35-9** Criança com a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, apresentando adelgamento bitemporal, narinas voltadas para cima, ptose palpebral e queixo pequeno.

▶ Achados clínicos

Os pacientes com a síndrome de Smith-Lemli-Opitz apresentam um fenótipo característico, que inclui aspectos faciais dismórficos (Figura 35-9), múltiplas anomalias congênitas, hipotonia, deficiência de crescimento e deficits intelectuais. Seu diagnóstico pode ser confirmado por um teste sanguíneo simples, procurando a presença do precursor, 7-DHC, mas que só pode ser feito em laboratórios especiais. Há disponibilidade de testes pré-natais.

▶ Tratamento

O tratamento com colesterol pode melhorar a deficiência de crescimento e propiciar a recuperação nos problemas clínicos, embora não cure essa doença complexa.

3. Perda auditiva neurossensorial

Apesar de existir uma marcante heterogeneidade genética nas causas da perda auditiva neurossensorial, incluindo padrões de herança dominante, recessiva e ligada ao X, a surdez não sindrômica, de herança recessiva, é a forma predominante de surdez hereditária grave em crianças. São conhecidas várias centenas de genes que causam perda auditiva e surdez hereditárias. A perda auditiva pode ser condutiva, neurossensorial ou uma combinação de ambas; sindrômica ou não sindrômica; e pré-lingual (antes do desenvolvimento da linguagem) ou pós-lingual (depois

do desenvolvimento da linguagem). As formas genéticas de perda auditiva são diagnosticadas por meio de: exames otológicos, audiológicos e físicos; história familiar; exames auxiliares (como o exame por tomografia computadorizada do osso temporal); e testes genético-moleculares. Esses últimos testes são disponíveis para muitos tipos de surdez sindrômica e não sindrômica, mas muitas vezes somente em um contexto científico. No ambiente clínico, os testes genético-moleculares são disponíveis para algumas condições recessivas, que incluem a síndrome de Usher tipos 2A (gene *USH2A*) e 3 (uma mutação em *USH3A*), e no mínimo outras seis formas raras de surdez causadas geneticamente.

Os testes para mutações causadoras de surdez localizadas em dois genes mais comuns, *GJB2* (que codifica a proteína conexina 26) e *GJB6* (que codifica a proteína conexina 30), desempenham um papel proeminente no diagnóstico e no aconselhamento genético. As mutações na conexina 26 estão presentes em 49% dos casos de surdez pré-lingual.

Nance WE: The genetics of deafness.Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2003;9:109 [PMID: 12784229].

4. Atrofia muscular espinal

A atrofia muscular espinal (AME, em inglês) é um distúrbio neuromuscular autossômico recessivo, em que as células do corno anterior da medula espinal degeneram. O mecanismo para a perda de células parece envolver a apoptose de neurônios, na ausência do produto do gene *SMN1* (neurônio motor sobrevivente), localizado no cromossomo 5q. A perda dessas células leva à atrofia progressiva dos músculos esqueléticos. Esse distúrbio tem incidência de aproximadamente 1:12.000, com a maioria dos casos apresentando-se na infância. As frequências de portadores aproximam-se de 1:50 em populações de ancestralidade europeia.

Achados clínicos

São conhecidos três subtipos clínicos, com base na idade de início e na taxa de progressão. A AME I é o tipo mais devastador. Ao nascer, pode estar presente como uma leve fraqueza, mas é claramente visível aos 3 meses, sendo acompanhada de perda de reflexos e fasciculações nos músculos afetados. A progressão da doença conduz à insuficiência respiratória final, geralmente na idade de 1 ano. Os sintomas da AME II começam mais tarde, com fraqueza e reflexos diminuídos, em geral aparentes aos 2 anos. As crianças afetadas pela AME III começam a se tornar fracas à medida que se aproximam da adolescência.

Uma deleção homozigota do éxon 7 do gene *SMN1* é detectável em aproximadamente 95-98% dos casos de todos os tipos de AME e confirma o diagnóstico. A região de *SMN1*, no cromossomo 5q, é complexa e de apresentação variável, parecendo envolver a expressão de genes adjacentes, que incluem um pseudogene *SMN2* de localização mais centromérica. Aproximadamente 2-5% dos pacientes afetados pela AME serão heterozigotos compostos, em que há uma cópia do gene *SMN1* com deleção do éxon 7 e uma segunda cópia com uma mutação pontual.

O diagnóstico pré-natal é disponível mediante testes genéticos, mas são recomendadas a cuidadosa análise molecular do probando e a demonstração do estado do portador nos seus genitores, uma vez que, além do problema da possível heterozigose composta, 2% dos casos ocorrem em consequência de uma mutação em um alelo *SMN1*. Nesse caso, um dos genitores não é portador, e os riscos de recorrência são baixos. A testagem dos portadores é complicada adicionalmente por uma duplicação de *SMN1* em 4% da população, o que resulta na existência de dois genes *SMN1* em um de seus cromossomos. Por isso, a avaliação do risco reprodutivo, a testagem de portadores e o diagnóstico pré-natal de AME são realizados melhor no contexto de um cuidadoso aconselhamento genético.

5. Distúrbios metabólicos

A maioria dos erros inatos do metabolismo é de herança autossômica recessiva. (Ver Capítulo 34 para explicações detalhadas desses distúrbios.)

DISTÚRBIOS LIGADOS AO X

1. Distrofias musculares de Duchenne e Becker

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) resulta de insuficiência da síntese da distrofina, uma proteína do citoesqueleto muscular, cujo gene está localizado no cromossomo Xp12. Aproximadamente 1:4.000 meninos são afetados. Mutações no mesmo gene que resultam em expressão parcial da distrofina produzem um fenótipo menos grave, da distrofia muscular de Becker (DMB). Na DMD e na DMB, ocorre degeneração progressiva dos músculos cardíaco e esquelético. Os meninos com DMD mostram fraqueza dos músculos proximais e pseudo-hipertrofia dos músculos da panturrilha aos 5-6 anos, tornando-se não deambulatórios aos 13. Os níveis de creatinocinase sérica são acentuadamente elevados. Os homens com DMD, com frequência, morrem na segunda década de vida, por insuficiência respiratória e disfunção cardíaca. O prognóstico para DMB é mais variável. Embora os corticosteroides sejam úteis para manter a força, eles não desaceleram a progressão do distúrbio.

O gene da distrofina é muito extenso e um alvo comum para mutações; em 65% dos casos, podem ser detectadas grandes deleções ou duplicações nesse gene. Atualmente, têm sido desenvolvidos métodos para detectar as mutações pequenas ou até pontuais. Os testes mutacionais e a avaliação clínica cuidadosa estão substituindo as biópsias musculares na realização do diagnóstico de DMD.

Um terço dos casos de DMD que se apresenta com história familiar negativa resulta provavelmente de mutações novas. O aconselhamento genético é complicado pelo fato de que ocorre mosaicismo da linhagem germinativa para as mutações do gene da distrofina em aproximadamente 15-20% das famílias. Portanto, se foi detectada uma mutação em um probando, é rotineiramente oferecido o diagnóstico pré-natal a sua mãe, independentemente de seu aparente estado de portadora. É também necessário procurar mutações em todas as irmãs dos meninos afetados. Tendo em vista que as mutações, hoje em dia, são detectadas na maioria dos casos de DMD, há consideravelmente menos necessidade de se estimarem os riscos de ser uma portadora com base nos níveis de creatinocinase, ou de usar a ligação genética para o diagnóstico pré-natal. Todavia, o aconselhamento e o diagnóstico pré-natal continuam difíceis em algumas

famílias. (Informações adicionais sobre as distrofias musculares estão incluídas no Capítulo 23.)

2. Hemofilia

A hemofilia A é um distúrbio hemorrágico recessivo ligado ao X, causado por uma deficiência na atividade do fator VIII da coagulação. Os indivíduos afetados desenvolvem um fenótipo variável de hemorragias nas articulações e nos músculos, facilidade de apresentar equimoses e tempo prolongado de sangramento dos ferimentos. Esse distúrbio é causado por mutações heterogêneas no gene do fator VIII, que mapeia em Xq28. São possíveis a detecção de portadoras e o diagnóstico pré-natal. A reposição do fator VIII é efetuada por meio de uma variedade de preparações derivadas do plasma humano ou de técnicas recombinantes. Embora a terapia de reposição seja eficaz na maioria dos casos, 10-15% dos indivíduos tratados desenvolvem anticorpos neutralizantes, que diminuem sua eficácia. (Ver Capítulo 28 para discussão adicional.)

3. Distúrbios metabólicos

Alguns erros inatos importantes são herdados como distúrbios ligados ao X, como a adrenoleucodistrofia. (Ver Capítulo 34 para descrições detalhadas.)

DISTÚRBIOS NÃO MENDELIANOS

DISTÚRBIOS DE IMPRESSÃO GENÔMICA

1. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A associação de macrossomia (tamanho aumentado do corpo), macroglossia (língua aumentada) e onfalocele constitui a síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), cuja relação com a expressão anormal de genes localizados no cromossomo 11p15 é atualmente conhecida. Outros aspectos associados incluem hipertelorismo, pregas incomuns nas orelhas, hipoglicemia infantil devida à hiperinsulinemia transitória, anomalias congênitas múltiplas (fenda palatina e anomalias geniturinárias comuns) e risco aumentado para certas neoplasias malignas, especialmente tumor de Wilms (7-10%).

O gene *IGF2*, de um fator de crescimento, sofre impressão genômica, de tal modo que o alelo materno comumente não é expresso durante o desenvolvimento intrauterino. Alterações cromossômicas, como duplicação da região paterna 11p15, ou dissomia uniparental (UPD) paterna, estão associadas à BWS. A UPD paterna também pode levar à perda de expressão de um gene supressor de tumor (*H19*), normalmente lido do homólogo materno, contribuindo para o aumento da predisposição ao câncer, visto nesse distúrbio. As crianças afetadas pela BWS devem submeter-se a protocolos de vigilância tumoral, incluindo uma ultrassonografia abdominal a cada três meses, até a idade de 7 anos, uma vez que o diagnóstico de neoplasias em estágios iniciais conduz a uma melhora significativa dos resultados.

2. Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi (PWS) resulta da falta de expressão de vários genes impressos, incluindo o *SNRPn*, localizado no cromossomo 15q11. As características clínicas dessa síndrome incluem hipotonia grave na infância, necessitando, muitas vezes, da colocação de uma sonda de alimentação por gastrostomia. Em crianças maiores, a fácies característica evolui com o tempo, apresentando olhos amendoados, com estrabismo frequente. Considera-se que baixa estatura, obesidade, hipogenitalismo e mãos e pés pequenos com dedos afilados estejam associados à deficiência de hormônio do crescimento, sendo agora oferecido o tratamento com esse hormônio aos pacientes com PWS. A hiperfagia obsessiva (com início, em geral, aos 3-4 anos) é a marca registrada desse distúrbio.

A deleção do alelo herdado pelo lado paterno no cromossomo 15q11 (detectada pela técnica FISH) é a alteração cromossômica mais comum, causando a síndrome de Prader-Willi, seguida pela UPD materna, que é diagnosticada por estudos de metilação do DNA.

3. Síndrome de Angelman

A síndrome de Angelman também envolve impressão genômica e resultados de várias mutações que inativam o gene da ligase da proteína ubiquitina, *UBE3A*, localizado na mesma região do cromossomo 15 em que está o gene *SNRPn*, o gene impresso maternamente envolvido na PWS (ver seção anterior). O gene *UBE3A* é impresso paternamente, e durante o desenvolvimento normal o alelo materno é expresso somente no encéfalo. O fenótipo clássico dessa síndrome inclui deficiência intelectual grave, com prognatismo, convulsões e acentuado atraso nas habilidades motoras, marcha e postura anormal, linguagem pouco desenvolvida e riso paroxístico e movimentação da língua para frente.

A síndrome de Angelman é causada mais comumente quando as sequências detectáveis por FISH no cromossomo 15q11 estão deletadas do homólogo materno. A dissomia uniparental paterna no cromossomo 15 é a causa menos comum. As mutações em *UBE3A* causam esse distúrbio em aproximadamente 25% dos casos. Os erros de impressão genômica, que talvez estejam associados a técnicas reprodutivas avançadas, também podem resultar na síndrome de Angelman.

Niemitz EL, Feinberg AP: Epigenetics and assisted reproductive technology: A call for investigation. Am J Hum Genet 2004; 74:599 [PMID: 14991528].

DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À ANTECIPAÇÃO

1. Distrofia miotônica (autossômica dominante)

A distrofia miotônica, uma condição autossômica dominante caracterizada por fraqueza muscular e espasmos musculares tônicos (miotonia), junto a hipogenitalismo, calvície frontal, anormalidades de condução cardíaca e catarata, apresenta-se, na maioria dos casos, em adultos. Esse distúrbio ocorre quando uma repetição CTG, no gene *DMPK*, localizado no cromossomo 19, expande-se para 50 ou mais cópias. Os indivíduos normais têm de 5 a 35 cópias da trinca CTG. Os indivíduos que têm de 35 a 49 repetições geralmente são assintomáticos, mas as cópias de repetições superiores a 35 são meioticamente instáveis e tendem a posterior expansão, quando transmitidas às gerações subsequentes. Os indivíduos com 50-100 cópias talvez sejam apenas

levemente afetados (p. ex., catarata). A maioria dos indivíduos com cópias da repetição CTG superiores a 100 terá sintomas ou miotonia elétrica quando adulta.

Quando os alelos instáveis continuam a se expandir e o número de cópias se aproxima de 400, os sintomas tornam-se evidentes nas crianças. A expansão de mais de 1.000 cópias produz doença fetal e neonatal, que pode ser letal. A expansão de aproximadamente 200 a 400 cópias da repetição produz sintomas leves, muitas vezes não detectados clinicamente, ao passo que números de cópias mais elevados (800-2.000) estão associados a manifestações fetais (poli-hidrâmnios e artrogripose). Isso ocorre com mais frequência quando as repetições instáveis são transmitidas pela mãe afetada. Portanto, um componente importante do exame diagnóstico minucioso de um lactente hipotônico ou fraco é a avaliação neurológica acurada de ambos os genitores para a evidência de fraqueza ou miotonia. Os testes moleculares que medem o número de repetições CTG são diagnósticos clínica e pré-natalmente. (Ver Capítulo 23 para discussão adicional.)

2. Ataxia de Friedreich (autossômica recessiva)

Os sintomas da ataxia de Friedreich incluem perda de coordenação (disfunção cerebelar), com os sinais motores e sensoriais iniciando na pré-adolescência e progredindo durante toda a adolescência. O gene envolvido, *FDRA*, está localizado no cromossomo 9. Os indivíduos normais contêm 7-33 repetições GAA nesse lócus. Cerca de 96% dos pacientes afetados são homozigotos para expansões de repetições que ultrapassam 66 cópias. No entanto, também ocorrem mutações pontuais nesse gene. A instabilidade meiótica para as repetições GAA é mais variável do que para outras, e as contrações ocorrem mais frequentemente do que as expansões. As relações entre o genótipo e o fenótipo também são mais complexas. Os testes diagnósticos moleculares requerem uma cuidadosa interpretação em relação ao prognóstico e aos riscos reprodutivos. (Ver Capítulo 23 para discussão adicional.)

3. Síndrome do X frágil (ligada ao X)

A síndrome do X frágil, presente em aproximadamente 1:1.000 homens, é a causa mais comum de deficiências cognitivas no sexo masculino. O gene responsável é o *FMR1*, que tem repetições CGG instáveis na extremidade 5′. Os indivíduos normais têm até 50 repetições CGG. Os indivíduos com 51-200 repetições CGG têm uma pré-mutação e podem manifestar sintomas que incluem traços físicos, comportamentais e de desenvolvimento; insuficiência ovariana prematura em um subgrupo de mulheres; e deterioração neurológica progressiva em homens mais velhos, denominada FXTAS (síndrome de ataxia-tremor associada ao X frágil). Os indivíduos afetados pela síndrome do X frágil (mutação completa) têm mais de 200 repetições CGG e também hipermetilação das expansões CGG e de uma ilha CpG adjacente. Essa metilação desliga o gene *FMR1*. O método de escolha para confirmar o diagnóstico dessa síndrome é a análise de DNA, em vez dos testes citogenéticos.

Achados clínicos

A maioria dos homens com a síndrome do X frágil apresenta deficiências intelectuais, fácies oblonga com orelhas grandes e testículos grandes após a puberdade. Outros sinais físicos incluem sintomas sugestivos de um distúrbio do tecido conectivo (p. ex., articulações hiperextensíveis ou prolapso da valva mitral). Muitos indivíduos afetados são hiperativos e mostram autismo infantil ou comportamento autista semelhante.

Ao contrário de outros distúrbios ligados ao X em que as mulheres heterozigotas são assintomáticas, as mulheres com a mutação completa podem apresentar um fenótipo que varia de um QI normal à deficiência intelectual, e autismo, além de outros problemas comportamentais.

A expressão clínica da síndrome do X frágil difere na prole masculina e feminina, dependendo de qual genitor é o transmissor do gene. A pré-mutação pode transformar-se em mutação completa apenas quando transmitida por uma mulher. A identificação da amplificação do DNA anormal por análise direta de DNA pode confirmar o diagnóstico de X frágil em um indivíduo afetado e detectar portadores assintomáticos, de ambos os sexos, do respectivo gene. Portanto, a análise de DNA é um teste confiável para os diagnósticos pré- e pós-natais da síndrome do X frágil e facilita o aconselhamento genético. (Considerações sobre o manejo de pacientes com a síndrome do X frágil estão descritas no Capítulo 2.)

Hagerman PJ,Hagerman RJ: The fragile-X premutation: A maturing perspective. Am J Hum Genet 2004;74:805 [PMID: 15052536].

DISTÚRBIOS MITOCONDRIAIS

Foram identificados mais de 100 mutações pontuais e rearranjos do DNAmt que estão associados a muitas doenças humanas. Os sintomas dos distúrbios mitocondriais são secundários à deficiência das enzimas de fosforilação oxidativa da cadeia respiratória, que fornecem energia para todas as células. As doenças mitocondriais são geralmente progressivas, com disfunção neurológica que inclui hipotonia, atraso do desenvolvimento e convulsões. Dificuldades oftalmológicas, perda auditiva, disfunção do trato gastrintestinal com deficiência de crescimento, disfunções renal, endócrina, cardíaca e autônoma são alguns dos diversos problemas que podem afetar os pacientes com doenças mitocondriais. Os três distúrbios que se seguem estão entre os mais comuns.

1. MELAS

MELAS é um acrônimo para encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a derrames (em inglês, *mitochondrial encefalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes*). Os sintomas ocorrem no grupo etário pediátrico e incluem episódios recorrentes que se assemelham a acidente vascular cerebral (cegueira, paralisia), cefaleia, vômitos, fraqueza dos músculos proximais e nível elevado de lactato no sangue. (*Nota*: O lactato pode ser elevado falsamente, de modo secundário às dificuldades técnicas na obtenção de uma amostra sanguínea de fluxo livre ou atraso nas dosagens laboratoriais.) A mutação mais comum causadora de MELAS está no gene do $RNAt^{Leu}$ (*A3243G*).

2. MERRF

MERRF é um acrônimo para epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas (em inglês, *myoclonus epilepsy with ragged red fibers*), As crianças com MERRF apresentam vários sintomas

neurológicos, incluindo mioclonia, surdez, fraqueza muscular e convulsões. Oitenta por cento dos casos são devidos a uma mutação de sentido errado no gene do $RNAt^{Lys}$ mitocondrial (*A8344G*).

3. Encefalomielopatia necrosante subaguda de Leigh

Muitas anormalidades diferentes na função da cadeia respiratória levam à doença de Leigh, um distúrbio muito grave associado à perda progressiva dos marcos importantes do desenvolvimento, além de sintomas extrapiramidais e disfunção do tronco cerebral. Os episódios de deterioração são frequentemente associados a uma doença febril intercorrente. Os sintomas incluem hipotonia, movimentos coreoatetoides incomuns das mãos, disfunção alimentar com incapacidade de desenvolvimento e convulsões. As lesões necróticas focais do tronco cerebral e do tálamo são marcas registradas no escaneamento por RMI. As mutações mitocondriais que afetam a cadeia respiratória, especialmente os complexos I, II e IV, e as mutações no DNA nuclear que afetam o complexo II foram identificadas como sendo causadoras da doença de Leigh.

Kahler SG, Fahey MC:Metabolic disorders and mental retardation. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003;117:31 [PMID: 12561056].

DISTÚRBIOS DE HERANÇA MULTIFATORIAL

FENDA LABIAL E FENDA PALATINA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A fenda labial é mais comum em homens, a fenda palatina, em mulheres.
- As fendas labiais e palatinas podem ser defeitos isolados (não sindrômicos) ou associados a outras anomalias como parte de um distúrbio genético (sindrômicos).
- A sequência de Pierre Robin — a associação de fenda palatina, micrognatia e glossoptose — pode causar graves complicações das vias respiratórias em lactentes pequenos, necessitando de traqueostomia.

Considerações gerais

Sob o ponto de vista genético, a fenda labial com ou sem fenda palatina é diferente da fenda palatina isolada. Apesar de ambos os tipos poderem ocorrer em uma única família, particularmente em associação com certas síndromes, esse padrão é incomum. O contexto étnico é um fator a considerar na incidência de fissuras faciais. Entre os asiáticos, brancos e negros, a incidência é de 1,61, 0,9 e 0,31, respectivamente, por 1.000 nativivos.

Achados clínicos

A fenda labial pode ser uni ou bilateral, e completa ou incompleta. Pode ocorrer com uma fenda do palato inteiro ou apenas do palato primário (anterior e crista gengival) ou do palato secundário (posterior). Uma fenda palatina isolada pode envolver somente o palato mole ou os palatos mole e duro; pode ser uma fenda em forma de V, ou em forma de ferradura — em forma de U. Quando a fenda palatina está associada a micrognatia e glossoptose (a língua que cai para trás e causa problemas respiratórios e alimentares), é chamada de **sequência de Pierre Robin**. Entre os indivíduos com fendas faciais — mais comumente os que têm fenda palatina isolada —, a incidência de outras anormalidades congênitas está aumentada, com até 60% de associação com outras anomalias ou síndromes. A incidência de doença cardíaca congênita, por exemplo, é de 1-2% em neonatos nativivos, mas entre os que têm a sequência de Pierre Robin pode chegar a 15%. As anormalidades associadas devem ser investigadas no período imediatamente após o nascimento e antes da cirurgia.

Diagnóstico diferencial

Uma fenda facial pode ocorrer em muitas circunstâncias diferentes. Pode ser uma anormalidade isolada, ou parte de uma síndrome mais generalizada. O prognóstico, o manejo e a determinação acurada dos riscos de recorrência dependem do diagnóstico exato. Ao se avaliar uma criança com fenda facial, o médico deve determinar se ela é não sindrômica ou sindrômica.

A. Não sindrômica

Antes, as fendas labiais e palatinas não sindrômicas eram consideradas um exemplo clássico de herança poligênica ou multifatorial. Vários estudos recentes sugeriram que um ou mais lócus autossômicos principais, recessivos e dominantes, podem estar envolvidos. Empiricamente, no entanto, o risco de recorrência ainda está na amplitude de 2-3%, devido à não penetrância ou à presença de outros genes contribuintes.

B. Sindrômica

A fenda labial, com ou sem fenda palatina, e a fenda palatina isolada podem ocorrer em várias síndromes, que podem ser de origem ambiental, cromossômica, monogênica ou desconhecida (Quadro 35-4). O prognóstico e os riscos de recorrência dependem do diagnóstico correto.

Quadro 35-4 Fenda palatina isolada sindrômica (CP) e fenda labial com ou sem fenda palatina (CL/CP)

Ambiental
Convulsão materna, uso de anticonvulsivantes (CL/CP ou CP)
Síndrome alcoólica fetal (CP)
Síndrome da brida amniótica (CL/CP)
Cromossômica
Trissomias do 13 e do 18 (CL/CP)
Síndrome de Wolf-Hirschhorn ou 4p- (CL/CP)
Síndrome de Shprintzen ou deleção del 22q11,2 (CP)
Distúrbios monogênicos
Síndrome de Treacher-Collins, AD (CP)
Síndrome de Stickler, AD (CP — particularmente Pierre Robin)
Causa desconhecida
Síndrome de Moebius (CP)

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

Complicações

Os problemas associados às fendas faciais incluem as dificuldades iniciais de alimentação, que podem ser graves; a obstrução das vias respiratórias, necessitando de traqueostomia; otites médias serosas recorrentes, associadas à audição flutuante e aos atrasos de linguagem; problemas de fala, incluindo o atraso de linguagem, hipernasalização e erros de articulação; e complicações dentárias e ortodônticas.

Tratamento

A. Terapia clínica

O manejo a longo prazo deve ser fornecido, teoricamente, por uma clínica multidisciplinar de fendas faciais.

B. Aconselhamento genético

O aconselhamento acurado depende do diagnóstico exato e da diferenciação entre fendas sindrômicas e não sindrômicas. Deve ser obtida a história familiar completa, e o paciente e ambos os genitores devem ser examinados. A escolha de estudos laboratoriais é orientada pela presença de outras anormalidades e suspeitas clínicas, podendo incluir análise cromossômica e estudos metabólicos e de DNA. As fendas labiais e palatinas podem ser detectadas em ultrassonografia pré-natal detalhada.

DEFEITOS DO TUBO NEURAL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Vários defeitos, variando de anencefalia à abertura ou lesões recobertas de pele da medula espinal, podem ocorrer isoladamente ou fazendo parte de uma síndrome.
- Mielomeningocele geralmente está associada à hidrocefalia, malformação tipo II de Arnold-Chiari, à bexiga e a intestino neurogênicos e à paralisia congênita das extremidades inferiores.
- Anomalias do SNC, coração e rins também são observadas.
- A RMI ajuda a determinar a extensão do defeito anatômico nas lesões recobertas de pele.

Considerações gerais

Os defeitos do tubo neural abrangem várias malformações, que incluem anencefalia, encefalocele, espinha bífida (mielomeningocele), agenesia sacral e outros disrafismos espinais. As evidências sugerem que o tubo neural se desenvolve por meio de fechamento em múltiplos sítios, e não apenas em dois, e que cada sítio é mediado por diferentes genes e afetado por teratógenos distintos. A hidrocefalia associada à malformação tipo II de Arnold-Chiari ocorre comumente com mielomeningocele. A agenesia sacral, também denominada síndrome da regressão caudal, ocorre mais frequentemente em neonatos de mães diabéticas.

Achados clínicos

Ao nascer, os defeitos do tubo neural podem se apresentar como raquisquises óbvias (lesões abertas) ou como uma lesão mais sutil, recoberta de pele. No último caso, deve-se usar a RMI para definir melhor o defeito anatômico. A extensão dos deficits neurológicos depende do nível da lesão e pode incluir pés tortos, luxação dos quadris ou paralisia flácida total abaixo do nível da lesão. A hidrocefalia pode ser aparente ao nascer ou pode desenvolver-se depois da cirurgia de reparação dorsal. Bexiga e intestino neurogênicos são observados com frequência. Outras anomalias do SNC podem estar presentes, bem como anomalias cardíacas e renais.

Diagnóstico diferencial

Os defeitos do tubo neural podem ocorrer isoladamente (não sindrômicos) ou como parte de uma síndrome genética. Podem resultar de exposição teratogênica ao álcool ou ao anticonvulsivante valproato. Todos os neonatos com aspectos dismórficos ou outras anomalias maiores, além de um defeito do tubo neural, devem ser avaliados por um geneticista, bem como passar por uma análise cromossômica.

Tratamento

A. Procedimentos neurocirúrgicos

Os neonatos com um defeito do tubo neural aberto devem ser colocados em posição de pronação, conservando-se a lesão umedecida com bandagem estéril. O fechamento neurocirúrgico deve ocorrer em 24-48 h após o nascimento, para reduzir o risco de infecção. O neonato deve ser rigorosamente monitorado quanto a sinais de hidrocefalia. Em cerca de 85% dos casos de mielomeningocele, são necessários *shunts* (desvios), que podem ser associados a complicações como disfunção ou infecção. Os sintomas da malformação tipo II de Arnold-Chiari incluem disfunção alimentar, paralisia do nervo abducente, paralisia das pregas vocais com estridor e apneia. O mau funcionamento de um *shunt* pode causar a piora aguda dos sintomas de Arnold-Chiari, o que coloca em risco a vida.

B. Procedimentos ortopédicos

A capacidade da criança para caminhar varia de acordo com o nível da lesão. As crianças com lesões sacrais e lombares baixas caminham com apoio mínimo, e as que têm lesões torácicas e lombares altas raramente são deambuladoras funcionais. São necessários dispositivos ortopédicos para manejo das deformidades dos pés e da escoliose. São indicados os serviços de fisioterapia.

C. Procedimentos urológicos

As bexigas neurogênicas têm apresentações variáveis. São recomendados estudos urodinâmicos desde o início, para definir a função vesical, cujo manejo é orientado pelos resultados desses estudos. Muitas vezes, pode-se obter continência com o uso de agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, cateterização intermitente asséptica e diversos procedimentos urológicos. A função renal deve ser monitorada regularmente, realizando-se exames ultrassonográficos periódicos. As infecções sintomáticas devem ser tratadas.

Os sintomas de intestino neurogênico incluem incontinência e obstipação crônica, que são manejadas com uma combinação de modificações dietéticas, laxantes, emolientes fecais e estimulação retal. Um procedimento cirúrgico chamado de ACE (enema de continência anterógrada) pode ser recomendado para os pacientes com obstipação grave, que não respondem ao manejo conservador.

D. Aconselhamento genético

A maioria dos defeitos do tubo neural isolados é poligênica, com risco de recorrência de 2-3% em futuras gestações. O risco de recorrência para os irmãos dos genitores e os irmãos dos pacientes é de 1-2%. Um paciente com espinha bífida tem 5% de probabilidade de ter prole afetada. É possível o diagnóstico pré-natal. Em fetos com defeitos do tubo neural abertos, os níveis de α-fetoproteína no soro materno, medidos a 16-18 semanas de gestação, são elevados. Os níveis de α-fetoproteína e acetilcolina-esterase no líquido amniótico também são elevados. Os estudos de ultrassom, somente, podem detectar até 90% dos defeitos do tubo neural.

O ácido fólico profilático pode reduzir significativamente as taxas de incidência e recorrência dos defeitos do tubo neural, se sua ingestão for iniciada no mínimo 3 meses antes da concepção e continuar durante o primeiro mês de gestação, em uma dose de 4mg/dia, para mulheres com risco aumentado. Para mulheres em idade para procriar e sem história familiar de defeitos do tubo neural, a dose é de 0,4 mg diários de ácido fólico. A suplementação dessa substância antes da concepção também pode reduzir a incidência de outras malformações congênitas, como os defeitos cardíacos conotruncais.

Problemas especiais e prognóstico

Todas as crianças que necessitam de procedimentos cirúrgicos múltiplos (i.e., pacientes com espinha bífida ou anomalias do trato urinário) têm um risco significativo para desenvolver reações alérgicas (mediadas pela IgE) de hipersensibilidade tipo I ao látex. Por essa razão, atualmente, são usados produtos médicos sem látex, durante os cuidados de pacientes com defeitos do tubo neural.

A maioria dos indivíduos com espinha bífida é cognitivamente normal, mas são comuns suas dificuldades de aprendizagem. Por um lado, os indivíduos com encefalocele ou outras malformações do SNC geralmente têm o pior prognóstico intelectual; por outro lado, os indivíduos com anormalidades fechadas da medula espinal (p. ex., lipomas sacrais) geralmente têm problemas mais leves e inteligência normal. A limitação da medula espinal pode apresentar, posteriormente, sintomas de dor nas costas, escoliose progressiva e mudanças na função fecal ou vesical, necessitando, muitas vezes, de intervenções neurocirúrgicas.

Os indivíduos com defeitos do tubo neural têm problemas clínicos durante toda a vida, necessitando de assistência por uma equipe médica multidisciplinar. Um bom apoio para as famílias é o da Spina Bifida Association, no seguinte *web site*: http://www.sbaa.org.*

* N. de R.T. Alguns estados brasileiros (p. ex., Rio de Janeiro, Minas Gerais e Mato Grosso) têm associações de pais portadores.

DISTÚRBIOS COMUNS RECONHECÍVEIS DE CAUSAS VARIÁVEIS OU DESCONHECIDAS

O texto a seguir descreve diversas síndromes de malformações humanas comuns e importantes. As melhores ilustrações dessas síndromes são encontradas em *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Um excelente *site* na internet, do University of Kansas Medical Center, pode ser consultado para informações adicionais: http://www.kumc.edu/gec/support.

1. Artrogripose múltipla

A artrogripose múltipla é devida à falta de movimentos fetais. As causas mais frequentes envolvem constrição, mau desenvolvimento ou lesão do SNC e distúrbios neuromusculares. Frequentemente há presença de poli-hidrâmnios, em consequência da falta de deglutição fetal. Também pode estar presente a hipoplasia pulmonar, refletindo a falta de respiração fetal. O exame diagnóstico minucioso inclui estudos de imagem encefálicos, consideração cuidadosa das doenças metabólicas, consulta neurológica e, em alguns casos, estudos eletrofisiológicos e biópsia muscular. Os genitores devem ser examinados, e a história familiar deve ser revisada meticulosamente para dados como fraqueza muscular ou cãibras, cataratas e doença cardíaca de início precoce, sugerindo distrofia miotônica.

2. Síndrome de Goldenhar

A síndrome de Goldenhar, também conhecida como síndrome facioauriculovertebral, é uma associação de anomalias múltiplas que envolve a cabeça e o pescoço. O fenótipo clássico inclui microssomia hemifacial (um lado da face menor do que o outro) e anormalidades da orelha do mesmo lado, com surdez associada. As anomalias auriculares podem ser muito graves e incluir anotia. Frequentemente, está presente no lado externo do olho um tumor lipídico benigno característico, chamado de dermoide epibulbar, bem como apêndices pré-auriculares. Anomalias vertebrais, particularmente das vértebras cervicais, são comuns. A malformação tipo I de Arnold-Chiari (herniação do cerebelo para o canal espinal cervical) é uma anomalia comumente associada. Anomalias cardíacas e hidrocefalia são observadas nos casos mais graves. A maioria dos pacientes com a síndrome de Goldenhar tem inteligência normal. A causa é desconhecida; entretanto, há sobreposição significativa com a síndrome de Townes-Brocks, cuja causa, agora conhecida, são mutações no gene *SALLI*.

3. Sequência de oligo-hidrâmnios (sequência de Potter)

Esta condição apresenta-se em recém-nascidos como uma grave dificuldade respiratória devida à hipoplasia pulmonar, associada a deformidades posicionais das extremidades, geralmente pé torto bilateral, e fácies típica, que consiste em pregas suborbitárias, extremidade nasal achatada, orelhas de baixa implantação e retrognatia. Essa sequência pode ser devida à falta prolongada de líquido amniótico, mas com mais frequência é decorrente de vazamento, agenesia renal ou uropatia obstrutiva grave.

4. Síndromes de hipercrescimento

As síndromes de hipercrescimento são cada vez mais reconhecidas como importantes condições infantis. Podem apresentar-se ao nascimento e se caracterizam por macrocefalia, atrasos motores (hipotonia cerebral), assimetria ocasional das extremidades e idade óssea possivelmente avançada. A síndrome mais comum de hipercrescimento é a **síndrome de Sotos**, cujos pacientes têm fácies característica, com testa proeminente e fissuras palpebrais inclinadas para baixo, além de um risco pequeno, mas aumentado, de câncer. Essa síndrome é causada por mutações no gene *NSDI*.

Outras síndromes de hipercrescimento incluem a BWS, descrita anteriormente, e dois distúrbios monogênicos: as síndromes de Simpson-Golabi-Behmel e de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Os pacientes com a **síndrome de Simpson-Golabi-Behmel** mostram um fenótipo semelhante ao da BWS, porém com anomalias adicionais: polidactilia e dismorfismo facial mais grave. Esses pacientes frequentemente têm atraso do desenvolvimento, ao contrário dos pacientes com BWS, que têm inteligência normal. Essa síndrome é de herança ligada ao X. Os pacientes com a **síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba** apresentam macrossomia, macrocefalia e manchas (sardas) incomuns no pênis. Também podem apresentar autismo, crescimentos hemangiomatosos ou linfangiomatosos e predisposição para certas neoplasias (câncer de tireoide, mama e cólon). Descobriu-se recentemente que a causa dessa síndrome é uma mutação no gene *PTEN*, envolvido na síndrome de Cowden, a associação de polipose intestinal com potencial malignizante.

5. Baixa estatura sindrômica

A baixa estatura é um componente importante de numerosas síndromes, ou pode ser uma característica isolada. Na ausência de deficiências nutricionais, anormalidades endócrinas, evidência de displasia esquelética (crescimento desproporcional com camadas esqueléticas anormais) ou história familiar positiva, a baixa estatura intrínseca pode ser devida à dissomia uniparental (UPD). O fenótipo da **síndrome de Russell-Silver** – baixa estatura com crescimento cefálico normal (pseudo-hidrocefalia), desenvolvimento normal e aspectos dismórficos menores (especialmente clinodactilia do quinto dedo) — tem sido associado, em alguns casos, à UPD7 materna.

6. Associação VACTERL

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A associação VACTERL é descrita por um acrônimo que denota a associação das seguintes características:
- Defeitos **v**ertebrais (anomalias de segmentação).
- **Â**nus imperfurado.
- Malformação **c**ardíaca (defeito do septo ventricular, em geral).
- Fístula **t**raqueo**e**sofágica.
- Anomalias **r**enais.
- Anomalias dos membros (***l**imbs*) (do eixo radial, em geral).

Esse distúrbio é esporádico, e alguns de seus defeitos podem causar risco à vida. O prognóstico para desenvolvimento normal é bom. A causa é desconhecida, mas a alta associação com a gemelaridade monozigótica sugere um mecanismo que remonta a eventos tão precoces como a blastogênese.

Exames e acompanhamento atento são importantes, porque outras síndromes apresentam sobreposição de características. Recomendam-se exames cromossômicos e consultas genéticas.

AVALIAÇÃO GENÉTICA DA CRIANÇA COM DEFICIÊNCIAS DO DESENVOLVIMENTO

As deficiências cognitivas ou os atrasos do desenvolvimento afetam 8% da população. Os distúrbios associados a sintomas de desenvolvimento atrasado são heterogêneos, mas frequentemente

Quadro 35-5 Avaliação da criança com atraso do desenvolvimento

História do paciente
História gestacional
Parâmetros do crescimento ao nascer
Complicações neonatais
História alimentar
História do crescimento somático
Marcos importantes motores, linguísticos e psicossociais
Convulsões
Perda de habilidades
Movimentos anormais
Resultados de testes e exames anteriores
História familiar
Histórias do desenvolvimento e da educação
Distúrbios psiquiátricos
Resultados gestacionais
História clínica
Consanguinidade
Exame físico
Exame pediátrico geral, incluindo parâmetros de crescimento
Avaliação dismorfológica focal, incluindo medidas de aspectos faciais e dos membros
Exame neurológico completo
Parâmetros de crescimento (especialmente perímetro cefálico) e aspectos dismórficos parentais também devem ser avaliados
Estudos de imagem
Ver texto
Avaliação laboratorial[a]
Cromossomos (análise de alta resolução)
Teste para X frágil (análise do gene *FMR1* para repetições de trincas)
Análises de FISH orientadas por aspectos dismórficos
Microarranjo de hibridização genômica comparativa (CGH), CGH de arranjo ou análise de microarranjo cromossômico (CMA)
Outras análises sanguíneas: painel metabólico abrangente, perfil de acilcarnitina, creatininocinase (CK), lactato, piruvato
Análise de aminoácidos no soro
Análises de ácidos orgânicos e aminoácidos na urina
Análise de mucopolissacarídeos na urina (se houver aspectos grosseiros e organomegalia)

[a]Em muitos casos, os resultados negativos podem ser importantes.
FISH, hibridização *in situ* por fluorescência.

incluem componentes hereditários. Sua avaliação deve ser multidisciplinar; o Quadro 35-5 contém os principais aspectos do atraso do desenvolvimento, enfatizando as principais considerações clínicas e genéticas. (Ver Capítulo 2 para informações adicionais sobre atrasos do desenvolvimento e deficiências intelectuais.)

A obtenção de uma história detalhada do paciente, incluindo eventos pré- e perinatais pertinentes, é essencial. Transtornos alimentares e velocidade lenta de crescimento são observados em muitos distúrbios genéticos, causando atraso do desenvolvimento. A taxa de progresso do desenvolvimento e particularmente a história de perda de habilidades são indícios importantes, pois este último poderia sugerir um distúrbio metabólico com um componente neurodegenerativo. A história familiar pode fornecer dados que sugiram possíveis etiologias genéticas, principalmente se houver história de consanguinidade ou padrão familiar de outros indivíduos afetados.

O exame físico fornece indícios úteis. Está indicado o encaminhamento a um geneticista clínico sempre que forem encontrados aspectos incomuns. Consultas neurológica, oftalmológica e audiológica devem ser providenciadas, quando indicadas. Os estudos de imagem cerebral devem ser solicitados nos casos que envolvem desvios inexplicáveis do crescimento cefálico normal. Os estudos de neuroimagem e esqueléticos também podem ser indicados quando estão presentes aspectos dismórficos.

Podem ser indicados também outros procedimentos de avaliações metabólica e genética, além dos listados no Quadro 35-5.

Interpretação e acompanhamento

A experiência clínica indica que os diagnósticos específicos podem ser obtidos em aproximadamente 50% dos pacientes avaliados de acordo com o protocolo aqui apresentado. Com o diagnóstico específico, vêm o prognóstico, as ideias para manejo e as percepções sobre os riscos de recorrência. O diagnóstico pré-natal também pode se tornar possível.

O acompanhamento é importante, tanto para os pacientes que foram diagnosticados como para os pacientes que ainda não têm um diagnóstico. As informações genéticas se acumulam rapidamente, podendo ser mais bem compreendidas e traduzidas em novos diagnósticos, com a revisão periódica de casos clínicos.

Autismo

O autismo é um transtorno do desenvolvimento que abrange funções anormais em três domínios: desenvolvimento linguístico, desenvolvimento social e comportamento. A maioria dos pacientes com autismo também tem deficiências cognitivas, podendo ser avaliada apropriadamente de acordo com as recomendações fornecidas. No entanto, dado o enorme aumento de sua prevalência na década passada, vale a pena discutir a avaliação genética do autismo separadamente.

Existem múltiplas causas genéticas conhecidas do autismo. Os progressos nos diagnósticos moleculares, a compreensão dos distúrbios metabólicos e as novas tecnologias, como os microarranjos, estão possibilitando que mais pacientes com autismo sejam identificados com distúrbios genéticos específicos. Isso permite um aconselhamento genético mais exato para os riscos de recorrência, assim como intervenções diagnósticas específicas que podem melhorar o prognóstico.

Com isso em mente, as recomendações para a avaliação genética de uma criança com autismo incluem o seguinte:

1. Encaminhamento genético, se estiverem presentes aspectos dismórficos ou anormalidades cutâneas (i.e., manchas hipopigmentadas como as observadas em pacientes com **esclerose tuberosa**).
2. Testagem laboratorial, incluindo o seguinte:
   a. Microarranjo
   b. Cromossomos com bandeamento de alta resolução
   c. Testes moleculares para a **síndrome do X frágil**
   d. Testes de FISH para deleções 22q e desarranjos 15q (se os microarranjos não forem disponíveis)
   e. Testes de metilação para UPD15, se o fenótipo for sugestivo de **síndrome de Angelman**
   f. Medida de colesterol e 7-DHC, se existir sindactilia entre o segundo e o terceiro dedos dos pés, para excluir a forma leve da **síndrome de Smith-Lemli-Opitz**
   g. Testes de *MECP2*, se o curso clínico for sugestivo de **síndrome de Rett** (i.e., curso neurodegenerativo, microcefalia progressiva e convulsões em uma paciente do sexo feminino)

Os transtornos do espectro do autismo são discutidos com maiores detalhes no Capítulo 2.

GENÉTICA PERINATAL

TERATÓGENOS

1. Abuso de droga e síndrome alcoólica fetal

A síndrome alcoólica fetal resulta da exposição excessiva ao álcool durante a gestação e afeta 30-40% da prole de mães cuja ingestão diária de álcool é superior a 85,05 g). As características da síndrome incluem baixa estatura, crescimento cefálico insatisfatório (pode ser de início pós-natal), atraso do desenvolvimento e hipoplasia da porção média da face, caracterizada por um filtro longo mal desenvolvido, fissuras palpebrais estreitas e nariz pequeno com narinas antevertidas. Os aspectos faciais podem ser sutis, mas são úteis medidas e comparações cuidadosas com as medidas padrão (ver Figura 35-8). Ocorrem anormalidades estruturais em 50% das crianças afetadas: anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural, anomalias do trato geniturinário são frequentes. Efeitos comportamentais também ocorrem e podem ser estereotípicos com falta de juízo crítico e interações sociais inadequadas, como a falta da ansiedade de estranhamento encontrada frequentemente nas crianças com poucos anos de idade. As deficiências cognitivas e os problemas comportamentais podem ocorrer sem outras características clássicas da síndrome alcoólica fetal e constituem um distúrbio neurológico relacionado ao álcool (ARND).

O abuso materno de drogas e outras substâncias psicoativas também é associado aos riscos aumentados para consequências perinatais adversas, incluindo aborto espontâneo, parto

pré-termo, atraso do crescimento e lesão do SNC em desenvolvimento. A metanfetamina e a cocaína na forma de *crack* parecem ser particularmente perigosas. O abuso materno de inalantes, como a cola, aparentemente está associado a aspectos similares aos da síndrome alcoólica fetal. Na maioria das substâncias de abuso, o elo entre as exposições e os efeitos adversos específicos não é tão bem demonstrado como no caso do álcool. Provavelmente há múltiplos fatores envolvidos, devendo-se reconhecer que o abuso de substâncias muitas vezes envolve mais de uma droga.

Uma cuidadosa avaliação para outras síndromes e distúrbios cromossômicos deve ser incluída no exame diagnóstico minucioso dos neonatos expostos. As anormalidades comportamentais de crianças mais velhas podem ser consequências do abuso materno de substâncias, mas podem refletir também transtornos psiquiátricos em evolução. Esses transtornos, muitos reconhecidamente hereditários, afetam uma grande quantidade de homens e mulheres com problemas de abuso de substâncias. Os distúrbios do espectro alcoólico fetal são discutidos em detalhe no Capítulo 2.

2. Efeitos do anticonvulsivante materno

A exposição a anticonvulsivantes durante a gestação está associada a consequências adversas em aproximadamente 10% das crianças nascidas de mulheres tratadas com esses agentes. Uma síndrome caracterizada por pequeno perímetro cefálico, narinas antevertidas, fendas labial e palatina (ocasionalmente) e hipoplasia digital distal foi descrita, pela primeira vez, em associação ao uso materno de fenitoína, mas também ocorre com outros anticonvulsivantes. Os riscos para espinha bífida são aumentados, especialmente em gestações expostas ao ácido valproico.

3. Embriopatia do ácido retinoico

A vitamina A e seus análogos são potentes morfógenos que têm potencial teratogênico considerável. A toxicidade no desenvolvimento ocorre em aproximadamente um terço das gestações expostas, no primeiro trimestre, à isotretinoína retinoide sintética, prescrita comumente no tratamento da acne. A exposição a essa substância química perturba a migração das células da crista neural rostral e produz mau desenvolvimento do SNC, especialmente da fossa posterior; anomalias das orelhas (frequente ausência do pavilhão da orelha); doença cardíaca congênita (anomalias dos grandes vasos); e fístula traqueoesofágica. Esses efeitos constituem uma fenocópia parcial da síndrome de DiGeorge e demonstram o *continuum* de fatores genéticos e ambientais que contribuem para a morfogênese. Atualmente, reconhece-se que a própria vitamina A, quando tomada como ácido retinoico ativo em doses superiores a 25.000 UI/dia durante a gravidez, pode produzir anomalias fetais semelhantes. Por segurança, a ingestão de vitamina A está, assim, limitada a 10.000 UI/dia de ácido retinoico. No entanto, a ingestão materna de grandes quantidades de vitamina A sob a forma de retinol durante a gestação não aumenta os riscos, porque a conversão desse precursor em ácido retinoico ativo é regulada internamente.

REPRODUÇÃO ASSISTIDA

As tecnologias de reprodução assistida, incluindo a fertilização *in vitro*, atualmente são utilizadas em quantidades significativas de gestações. Embora os nativivos sadios sejam aceitos como os produtos comuns resultantes da aplicação bem-sucedida desses procedimentos, o número real de embriões viáveis é limitado, e continuam a ser levantadas questões sobre os riscos de efeitos adversos. As taxas aumentadas de gemelaridades monozigótica e dizigótica são bem conhecidas, ao passo que a possibilidade de aumento das taxas de defeitos congênitos permanece controversa. A impressão genômica anormal parece estar associada à fertilização *in vitro*, segundo evidências que sustentam a prevalência aumentada das síndromes de Beckwith-Wiedemanm e de Angelman na prole de gestações *in vitro*.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

A triagem pré-natal para defeitos congênitos é oferecida hoje rotineiramente às gestantes de todas as faixas etárias. O diagnóstico pré-natal para distúrbios genéticos específicos é indicado em 7-8% das gestações. O diagnóstico pré-natal apresenta opções de manejo, incluindo o término de gestações anormais, a preparação para cuidados perinatais especializados e, em alguns casos, as terapias fetais.

A avaliação pré-natal do feto inclui técnicas de varredura do sangue materno, estudos de imagem do feto e produção de amostras dos tecidos fetal e placentário.

Análise do sangue materno

Os níveis elevados de α-fetoproteína no soro materno se correlacionam com defeitos do tubo neural aberto, mas os baixos níveis estão associados à síndrome de Down e a outras anormalidades cromossômicas. As medidas de PAPA (proteína A do plasma, associada à gestação) no primeiro trimestre e da subunidade β livre da gonadotrofina coriônica humana fazem parte da triagem para trissomias do 21 e do 18. No segundo trimestre, a α-fetoproteína materna, a gonadotrofina coriônica humana, o estradiol não conjugado e a inibina ("triagem quádrupla") são combinados para estimar os riscos para as trissomias mencionadas. Os baixos níveis de estradiol também podem indicar casos da síndrome de Smith-Lemli-Opitz, um distúrbio autossômico recessivo devastador, discutido anteriormente.

As células fetais, que incluem linfócitos, trofoblastos e eritrócitos nucleados, circulam em baixa frequência no sangue materno e podem, por fim, proporcionar acesso a informações diretas sobre o feto.

Análise de amostras fetais

A. Amniocentese

Os níveis sanguíneos maternos são averiguados para anormalidades fetais, ao passo que a amniocentese genética é aplicada para a elaboração de diagnósticos específicos. Esse procedimento realiza a amostragem de líquidos circundantes do feto; as células

obtidas são cultivadas para análises citogenéticas, moleculares e metabólicas. Também podem ser mensurados a α-fetoproteína e outros marcadores químicos. Esse é um procedimento seguro, com uma taxa de complicação (principalmente para aborto) de menos de 0,01% em mãos experientes.

B. Amostra de vilosidades coriônicas (placentária)

A amostra de vilosidades coriônicas geralmente é realizada a 11-12 semanas de gestação. O tecido obtido por meio desse procedimento fornece DNA para a análise molecular e contém células em divisão (citotrofoblastos) que podem ser rapidamente avaliadas por FISH. No entanto, as preparações citogenéticas diretas podem ser de má qualidade, e os fibroblastos placentários devem ser cultivados e analisados rotineiramente. Além disso, as anormalidades cromossômicas detectadas por essa técnica podem estar confinadas à placenta (**mosaicismo placentário confinado**), sendo menos informativas do que a amniocentese.

C. Sangue e tecido fetal

O sangue fetal pode ser amostrado diretamente no fim da gestação, por meio de amostragem percutânea do sangue umbilical orientada por ultrassom (PUBS). Pode ser aplicado um amplo espectro de testes diagnósticos, que variam de exames bioquímicos à hibridização genômica comparativa. A urina fetal, amostrada da bexiga ou de estruturas proximais dilatadas, pode fornecer importantes informações sobre a função renal do feto.

É ocasionalmente necessário obter-se material de biópsia de tecidos fetais, como fígado e músculo, para o diagnóstico pré-natal acurado. Esses procedimentos são disponíveis somente em alguns centros perinatais.

D. Diagnóstico genético de pré-implantação

Com o advento das técnicas de PCR de célula única, bem como de FISH em interfase, atualmente é possível fazer-se diagnósticos genéticos em embriões humanos de pré-implantação, mediante remoção e análise de blastocistos. Utilizando o diagnóstico genético de pré-implantação (PGD), os genitores podem agora considerar a seleção de gestações para atributos positivos, como tornar-se doadores de transplantes de tecidos para irmãos afetados por doenças genéticas.

Estudos de imagem do feto

A ultrassonografia fetal tornou-se rotineira, e a RMI está se tornando cada vez mais comum durante a gestação, e os raios X fetais raramente são empregados. A ultrassonografia uniu-se à amostragem de sangue materno como uma técnica de triagem para aneuploidias cromossômicas comuns, defeitos do tubo neural e outras anomalias estruturais. As gestações com riscos aumentados para anomalias do SNC, displasias esqueléticas e defeitos estruturais do coração e dos rins devem ser monitoradas por cuidadosos exames ultrassonográficos. A RMI fetal transformou-se em rotina no exame diagnóstico minucioso de suspeitas de anomalias fetais do SNC e está sendo aplicada em estudos preliminares como uma técnica auxiliar no exame diagnóstico de todas as suspeitas de anormalidades de órgãos sólidos.

36 Doenças alérgicas

Ronina A. Covar, MD
David M. Fleischer, MD
Mark Boguniewicz, MD

As doenças alérgicas estão entre os problemas mais comuns vistos por pediatras e médicos de atenção primária, acometendo mais de 25% da população nos países desenvolvidos. No mais recente National Health and Nutrition Examination Survey realizado nos EUA, entre 1988 e 1994, 54% da população apresentou resposta positiva no teste para um ou mais alergênios. Em crianças, o aumento da prevalência de asma, rinite alérgica e dermatite atópica tem sido acompanhado por significativa morbidade e absenteísmo escolar, com consequências negativas para o desempenho escolar e a qualidade de vida, bem como ônus econômico medido em bilhões de dólares. Neste capítulo, a atopia refere-se a uma predisposição geneticamente determinada para o desenvolvimento de anticorpos IgE, encontrada em pacientes com asma, rinite alérgica e dermatite atópica.

ASMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sintomas episódicos de obstrução ao fluxo aéreo, incluindo sibilo, tosse e aperto torácico.
- Obstrução do fluxo aéreo pelo menos parcialmente reversível.
- Exclusão de diagnósticos alternativos.

Considerações gerais

A asma é a doença crônica mais comum na infância, afetando mais de 6,7 milhões de crianças nos EUA. Uma em cada 11 crianças tem asma atual, e quase duas em cada três crianças afetadas tiveram pelo menos uma crise de asma no ano passado. Embora as taxas de prevalência de asma tenham diminuído nos últimos 10 anos, a procura de atendimento ambulatorial para esta condição tem crescido desde 2000. O fardo das visitas ao pronto-socorro e as internações, ambas indicadoras de asma grave e fatores de risco para asma fatal, impõem custos significativos para o sistema de saúde e às famílias, aos auxiliares de saúde, às escolas e às empresas onde os pais trabalham. Os custos indiretos, principalmente da perda de produtividade devido às ausências nas escolas e empregos, são mais difíceis de mensurar, mas são consideráveis. A asma ainda é uma doença potencialmente fatal para crianças; a taxa de mortalidade por asma foi de 28 em 1 milhão de crianças com asma atual. As taxas de prevalência, morbidade e mortalidade por asma são mais altas entre as populações minoritárias e do centro das cidades. A razão para esta realidade não é clara, mas pode estar relacionada a uma combinação de doenças mais graves, menos acesso a cuidados de saúde, falta de educação sobre a asma, atraso na prescrição do tratamento de controle adequado e fatores ambientais (p. ex., substâncias irritantes, incluindo fumaça e poluentes do ar, e exposição perene a alergênios).

Até 80% das crianças com asma desenvolvem sintomas antes do quinto aniversário. Atopia (pessoal ou familiar) é o mais forte fator predisponente identificável. A sensibilização a alergênios inalatórios aumenta ao longo do tempo e é encontrada na maioria das crianças com asma. Os principais alergênios associados à asma são aeroalérgenos perenes, como ácaros da poeira, pelos de animais, baratas e *Alternaria* (um mofo). Raramente, os alimentos podem provocar sintomas isolados de asma.

Cerca de 40% dos lactentes e crianças jovens que têm sibilância com infecções virais nos primeiros anos de vida terão asma contínua durante a infância. As infecções virais (p. ex., vírus sincicial respiratório [VSR], rinovírus, vírus parainfluenza e *influenza*, metapneumovírus) estão associadas a episódios de sibilância em crianças jovens. O VSR pode ser o patógeno predominante em lactentes sibilantes no cenário de emergência, mas o rinovírus pode ser detectado na maioria das crianças sibilantes maiores. Além disso, o VSR e o parainfluenza têm sido associados a doenças respiratórias mais graves, mas em geral o rinovírus é o vírus respiratório mais comumente identificado com episódios de sibilância. Ainda não está definido se esses vírus contribuem para o desenvolvimento da asma crônica, independente de atopia. A bronquiolite grave pelo VSR em lactentes tem sido associada à asma e alergia em crianças maiores. Embora ainda especulativo, os indivíduos com menor vulnerabilidade a patógenos virais respiratórios comuns podem estar em risco para o desenvolvimento de asma persistente.

A exposição à fumaça de cigarro, especialmente da mãe, também é um fator de risco para asma. Outros fatores desencadeantes incluem exercício, ar frio, poluentes, odores químicos fortes e alterações rápidas da pressão barométrica. Sensibilidade ao ácido acetilsalicílico é incomum em crianças. Fatores psicológicos podem precipitar exacerbações de asma e colocar o paciente em alto risco da doença.

Os sinais patológicos da asma incluem descamação do epitélio, edema, formação de tampão mucoso, ativação de mastócitos e deposição de colágeno sob a membrana basal. O infiltrado celular inflamatório consiste em eosinófilos, linfócitos e neutrófilos, especialmente nas exacerbações fatais de asma. A inflamação das vias respiratórias contribui para sua hiper-reatividade, limitação do fluxo aéreo e cronicidade da doença. A inflamação persistente das vias respiratórias pode ocasionar remodelamento da parede destas e alterações irreversíveis.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico de asma em crianças baseia-se principalmente no julgamento clínico e na avaliação dos sintomas, na limitação de atividade e na qualidade de vida. Por exemplo, se uma criança com asma se abstém de participar de atividades físicas de forma a não provocar sintomas da asma, a asma seria inadequadamente controlada, mas não detectada pelas perguntas-padrão. Nas diretrizes clínicas do *National asthma education and prevention program* (NAEPP), o controle da asma é introduzido como uma abordagem para avaliar a adequação do tratamento em vigência, bem como para melhorar a assistência e os resultados para crianças com asma, para as quais vários documentos e questionários para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, gravidade da asma e controle têm sido desenvolvidos. O Teste de Controle de Asma (TCA) para crianças com 12 anos ou mais, e o TCA da infância para crianças entre 4 e 11 anos de idade são dois exemplos de questionários de autoavaliação que foram desenvolvidos e validados com o objetivo de abordar várias propriedades do controle da asma, como frequência de sintomas diurnos e noturnos, uso de medicação de alívio, estado funcional, faltas às aulas ou ao trabalho, e assim por diante. Recentemente, um documento aplicado por profissionais de saúde contendo cinco itens, o Teste para Controle Respiratório e de Asma em Crianças (TRACK — *Test for respiratory and asthma control in kids*), foi validado como uma ferramenta para avaliar os danos e os riscos existentes nas orientações da NAEPP EPR3 em crianças jovens com sibilância recorrente ou sintomas respiratórios compatíveis com asma.

A sibilância é o sinal mais característico da asma, embora algumas crianças possam apresentar tosse recorrente e dispneia. Queixas podem incluir "congestão no peito", tosse prolongada, intolerância ao exercício, dispneia e bronquite ou pneumonia de repetição. Se os sintomas são ausentes ou leves, ausculta torácica durante a expiração forçada pode revelar prolongamento da fase expiratória e sibilos. Ao passo que a obstrução se torna mais grave, os sibilos tornam-se mais agudos e os murmúrios vesiculares diminuídos. Com obstruções graves, os sibilos podem não ser ouvidos por conta do fraco movimento de ar. Batimentos da asa do nariz, tiragem intercostal e supraesternal e uso da musculatura acessória de respiração são sinais de obstrução grave. Cianose dos lábios e do leito ungueal pode ser observada na presença de hipoxia subjacente. Taquicardia e pulso paradoxal também podem ocorrer. Agitação e letargia podem ser sinais de insuficiência respiratória iminente.

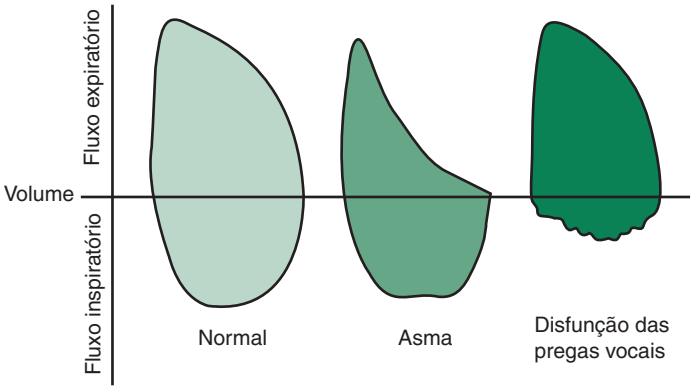
B. Achados laboratoriais

Hiper-reatividade brônquica, limitação reversível do fluxo aéreo e inflamação das vias respiratórias são as principais características da asma. A verificação de todos esses componentes nem sempre é necessária, a não ser quando a apresentação seja bastante atípica.

A hiper-reatividade brônquica a estímulos inespecíficos é uma característica típica da asma. Estes incluem os agentes farmacológicos inalatórios, como histamina e metacolina, e estímulos físicos, como exercício e ar frio. As vias respiratórias podem apresentar hiper-reatividade ou espasmos mesmo quando os testes de função pulmonar são normais. A administração de quantidades crescentes de agentes broncoconstritores para induzir a diminuição da função pulmonar (geralmente uma redução de 20% no volume expiratório forçado em um segundo [VEF_1]) é o método mais comum para avaliar a reatividade das vias respiratórias. A hiper-reatividade em crianças normais menores de 5 anos é maior do que em crianças maiores. O nível de hiper-reatividade das vias respiratórias geralmente se correlaciona com a gravidade da asma. Exercício, ar frio e indução com metacolina ou histamina podem ajudar a estabelecer o diagnóstico de asma quando a história, o exame e os testes de função pulmonar não forem conclusivos.

Diretrizes clínicas recentes sobre a asma reforçam a utilização da espirometria, em vez da medida da taxa de fluxo expiratório máxima (PEFR), na avaliação da limitação de fluxo aéreo na asma. A espirometria pode ser medida pela redução dos valores de VEF_1 e VEF_1/CVF em comparação a valores de referência ou valores previstos. Por si só, não é adequada para estabelecer diagnóstico, mas pode ser um importante parâmetro para monitorar a atividade e resposta terapêutica da asma. Em crianças, o VEF_1 pode estar normal, apesar dos sintomas frequentes. A medida espirométrica da limitação do fluxo aéreo pode estar associada à gravidade dos sintomas, probabilidade de exacerbação, internação ou comprometimento respiratório. A monitoração regular do VEF_1 antes e após o uso de broncodilatadores pode ser usada para avaliar os padrões de crescimento pulmonar ao longo do tempo. Durante as exacerbações agudas da asma, o VEF_1 está diminuído, e a curva fluxo-volume apresenta uma "escavação" na porção distal do componente expiratório do ciclo (Figura 36-1).

A avaliação da função pulmonar através da pletismografia de corpo inteiro para determinar o volume pulmonar também pode ser útil. O volume residual, a capacidade residual funcional e a capacidade pulmonar total estão geralmente aumentados, ao passo que a capacidade vital está diminuída. Pode-se observar reversão ou melhora significativa destas anormalidades em resposta ao tratamento com broncodilatadores inalatórios ou com anti-inflamatórios.



▲ **Figura 36-1** Alças fluxo-volume características de pessoas com função pulmonar normal, asma e disfunção das pregas vocais.

A monitoração da PEFR pode ser uma ferramenta simples e reprodutível para a avaliação da atividade asmática em crianças com asma moderada ou grave, história de exacerbações graves, má percepção da limitação do fluxo aéreo ou condições agravantes. Podem haver alterações significativas da PEFR antes que os sintomas se tornem evidentes. Nos casos mais graves, a monitoração da PEFR permite o reconhecimento precoce de inadequações no controle da asma. A função pulmonar infantil pode ser medida em crianças sedadas com técnicas de compressão. A técnica de oscilações forçadas pode ser usada para medir a resistência das vias respiratórias, mesmo em crianças mais novas.

A hipoxemia está presente no início com níveis normais ou baixos de P_{CO_2} e alcalose respiratória. Ela pode ser agravada durante o tratamento com β_2-agonistas, devido à desproporção ventilação-perfusão. A saturação de oxigênio inferior a 91% é um indicativo de obstrução significativa. Acidose respiratória e aumento da tensão de CO_2 podem estar presentes na persistência da obstrução do fluxo aéreo e alertam para o risco de insuficiência respiratória iminente. Geralmente não se observa hipercapnia até que o VEF_1 caia para níveis abaixo de 20% do valor previsto. A acidose metabólica também tem sido observada em associação à acidose respiratória nas crianças com asma grave e indica insuficiência respiratória iminente. PaO_2 inferior a 60 mmHg a despeito de oxigenoterapia e $Paco_2$ acima de 60 mmHg e com aumento maior que 5 mmHg/h são indicações relativas de ventilação mecânica em crianças em estado de mal asmático.

O pulso paradoxal pode estar presente em exacerbações asmáticas moderadas ou graves. Na exacerbação moderada em crianças, o pulso pode estar entre 10-25 mmHg; na exacerbação grave, ele pode variar de 20-40 mmHg. A ausência de pulso paradoxal em crianças com exacerbação asmática grave pode ser um sinal de fadiga muscular respiratória.

Agrupamentos de eosinófilos no esfregaço do escarro e eosinofilia no sangue são achados frequentes. Sua presença tende a refletir a atividade da doença e não significa necessariamente que fatores alérgicos estejam envolvidos. É comum a presença de leucocitose na asma aguda grave sem evidência de infecção bacteriana, podendo estar mais pronunciada após a administração de adrenalina. O hematócrito pode ser elevado com a desidratação durante períodos prolongados de exacerbação ou nas doenças crônicas graves. Medidas não invasivas da inflamação das vias respiratórias incluem concentrações de óxido nítrico exalado, níveis de proteína sérica eosinofílica catiônica e escarro induzido. Cada teste tem seus pontos fortes e fracos.

C. Exames de imagem

A avaliação da asma em geral não necessita de radiografias torácicas (posteroanterior e lateral), ao saber que elas geralmente parecem normais, embora achados sutis e inespecíficos de hiperinflação (achatamento do diafragma), espessamento peribrônquico, proeminência das artérias pulmonares e áreas de atelectasias irregulares possam estar presentes. A atelectasia pode ser interpretada equivocadamente como infiltrado de pneumonia. Algumas alterações pulmonares, como bronquiectasias, que podem apontar para outros diagnósticos que simulam asma, como fibrose cística, micoses broncopulmonares alérgicas (aspergilose), discinesias ciliares ou deficiências imunes, podem ser melhor apreciadas com a TC de cortes finos e alta resolução (TCAR) do tórax. A TCAR tem sido utilizada para quantificar a hiperinsuflação e o espessamento da parede brônquica como um marcador de remodelamento das vias respiratórias em crianças com asma grave e definir a doença das vias respiratórias periféricas. Ela é útil para afastar alguns diagnósticos em pacientes com asma de difícil controle, mas a exposição à radiação deve ser considerada quando a TCAR é solicitada.

Os testes de alergia são discutidos na seção sobre as Medidas Gerais no Tratamento da Asma Crônica.

▶ Diagnóstico diferencial

As doenças que podem ser confundidas com a asma estão geralmente relacionadas à idade do paciente (Quadro 36-1). Anomalias congênitas devem ser excluídas em lactentes e crianças jovens. A asma pode ser confundida com crupe, bronquiolite aguda, pneumonia e coqueluche. A imunodeficiência pode estar associada à tosse e sibilância. Corpos estranhos nas vias respiratórias podem causar dispneia ou sibilância de início súbito, e, na ausculta pulmonar, os sibilos podem ser unilaterais. A assimetria dos pulmões secundária ao aprisionamento de ar pode ser observada na radiografia do tórax, especialmente na expiração forçada. A fibrose cística pode ser associada ou confundida com a asma.

Disfunções das pregas vocais simulam bastante a asma, embora os dois possam coexistir. São caracterizadas pelo fechamento

Quadro 36-1 Diagnóstico diferencial da asma em lactentes e crianças

Bronquiolite viral
Aspiração
Laringotraqueomalácia
Anéis vasculares
Estenose ou rede das vias respiratórias
Linfonodomegalia
Massa mediastinal
Corpo estranho
Displasia broncopulmonar
Bronquiolite obliterante
Fibrose cística
Disfunção das pregas vocais
Doença cardiovascular

paradoxal das pregas vocais, podendo resultar em dispneia e sibilância. O diagnóstico é feito pela visualização direta das pregas vocais. Em indivíduos normais, as pregas vocais são abduzidas durante a inspiração e podem ser ligeiramente aduzidas durante a expiração. Os pacientes asmáticos podem apresentar adelgamento da glote durante a expiração como uma adaptação fisiológica à obstrução das vias respiratórias. Por outro lado, pacientes com disfunção isolada das pregas vocais apresentam tipicamente adução dos dois terços anteriores das pregas vocais durante a inspiração, com uma pequena abertura em formato de losango posteriormente. Como esse padrão anormal de pregas vocais pode estar presente intermitentemente, um exame normal não exclui o diagnóstico. Exercício ou indução com metacolina pode frequentemente precipitar sintomas de disfunção das pregas vocais. A alça fluxo-volume pode fornecer pistas adicionais para o diagnóstico de disfunção das pregas vocais. Pode-se observar truncamento da porção inspiratória na maioria dos pacientes durante episódios agudos, e alguns continuam apresentando esse padrão, mesmo quando estão assintomáticos (ver Figura 36-1). Crianças com disfunção das pregas vocais, em especial adolescentes, tendem a ser muito competitivas, principalmente no atletismo e no desempenho escolar. Consultas psiquiátricas podem ajudar a definir as questões psicológicas subjacentes e fornecer a terapia apropriada. O tratamento da disfunção isolada das pregas vocais inclui a educação sobre a doença e exercícios respiratórios adequados. A hipnose, o *biofeedback* e a psicoterapia têm sido eficazes para alguns pacientes.

Condições que podem aumentar a gravidade da asma

A sinusite crônica hiperplásica é frequentemente encontrada em associação com a asma. Tem-se observado que a inflamação das vias respiratórias superiores contribui para a patogênese da asma, e que asma pode melhorar após o tratamento da sinusite. No entanto, a cirurgia sinusal geralmente não é indicada para o tratamento inicial da doença crônica da mucosa associada à alergia.

Uma correlação significante tem sido observada entre asma noturna e refluxo gastresofágico. Os pacientes podem não se queixar de dor epigástrica em queimação ou apresentar outros sintomas de refluxo — a tosse pode ser o único sinal. Para pacientes com asma mal controlada, particularmente com componente noturno, a pesquisa de refluxo gastresofágico pode ser necessária mesmo na ausência de sintomas sugestivos.

Estudos populacionais têm demonstrado associações entre a obesidade e a asma. A obesidade tem sido associada não somente ao desenvolvimento da asma, mas também ao controle e gravidade da asma. O que contribui para estas associações, ou até que ponto a inflamação ou a disfunção fisiológica estão relacionadas à obesidade e a asma, está menos esclarecido. Torna-se difícil determinar se a dificuldade de uma criança obesa em respirar é consequência da obesidade em si, das suas comorbidades (p. ex., refluxo gastresofágico ou apneia obstrutiva do sono), e/ou da asma. Tem-se estimulado abordagens de tratamento que visem à perda de peso em crianças obesas como forma de melhorar o controle da asma ou sua avaliação.

Os fatores de risco para morte por asma incluem fatores psicológicos e sociológicos. Eles estão provavelmente relacionados às consequências da negação da doença, bem como à não aderência à terapia prescrita. Estudos recentes têm mostrado que menos de 50% dos medicamentos inalatórios para asma são administrados como prescritos, e que a adesão não melhora com o aumento da gravidade da doença. Além disso, as crianças que necessitam de internação por conta da asma, ou seus cuidadores, muitas vezes não conseguem instituir o tratamento domiciliar adequado.

Complicações

Na asma aguda, as complicações são relacionadas principalmente à hipoxemia e acidose e podem incluir convulsões generalizadas. Pneumomediastino e pneumotórax podem ser complicações do estado de mal asmático. Na asma crônica, estudos recentes apontam para o remodelamento da parede das vias respiratórias e para a perda de função pulmonar com a inflamação persistente das vias respiratórias. Tem-se observado que a asma infantil, independentemente de qualquer corticoterapia, está associada ao retardo da maturação e desaceleração da velocidade de crescimento pré-puberal. No entanto, o alcance da altura adulta final prevista não parece estar comprometida.

Tratamento

A. Asma crônica

1. Medidas gerais — O tratamento ideal da asma inclui a avaliação e a monitoração regular da atividade da doença, a educação e a participação como forma de melhorar a compreensão e a capacidade de autossupervisão da criança e da família, identificação e manejo dos fatores desencadeantes e das condições que podem agravar a asma e os medicamentos apropriados selecionados para atender às necessidades do paciente. O objetivo do tratamento da asma é o alcance do melhor controle desta.

A avaliação da gravidade da asma (ou seja, a intensidade intrínseca da doença) é geralmente mais precisa em pacientes que não estão fazendo terapia de controle. Portanto, a avaliação da gravidade da asma direciona o nível do tratamento inicial. As duas categorias gerais são asma intermitente e asma persistente, esta última subdividida em leve, moderada e grave (Quadro 36-2). Em contrapartida, o controle da asma se refere ao grau

Quadro 36-2 Avaliação da gravidade e início do tratamento para pacientes que não estão em uso de medicações de controle a longo prazo

Componentes do Controle		Classificação da gravidade da asma			
			Persistente		
		Intermitente	Leve	Moderada	Grave
Comprometimento	Sintomas diurnos	≤ 2 doses/semana	≤ 2 doses/semana mas não diariamente	Diariamente	Ao longo do dia
	Despertar noturno				
	Idade 0-4 anos	0	1-2 vezes/mês	3-4 vezes/mês	> 1 vez/semana
	Idade ≥ 5 anos	≤ 2 vezes/mês	3-4 vezes/mês	> 1 vez/semana, mas não à noite	Geralmente 7 vezes/semana
	Uso de SABA para os sintomas (sem prevenção de BIE)	≤ 2 doses/semana	> 2 doses/semana mas não diariamente e não mais do que uma vez em nenhum dia	Diariamente	Várias vezes por dia
	Interferência com as atividades normais	Nenhuma	Pouca limitação	Limitação intermediária	Limitação intensa
	Função pulmonar				
	VEF_1% previsto	VEF_1 normal entre as exacerbações			
	Idade ≥ 5 anos	> 80% do previsto	> 80% do previsto	60-80% do previsto	< 60% do previsto
	Razão VEF_1/CVF				
VEF_1/CVF normal: 8-19 anos, 85% 20-39 anos, 80%	Idade 5-11 anos	> 85%	> 80%	75-80%	< 75%
	Idade ≥ 12 anos	Normal	Normal	Reduzido 5%	Reduzido > 5%
Risco	Exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos				
	Idade 0-4 anos	0-1 vez/dia (ver Nota)	≥ 2 exacerbações em 6 m que requerem corticosteroides sistêmicos OU ≥ 4 episódios de sibilância/ano com duração > um dia e fatores de risco para asma persistente		
	Idade ≥ 5 anos	0-1 vez/dia (ver Nota)	≥ 2/ano (ver Nota)		
		Considerar a gravidade e o intervalo desde a última exacerbação. A frequência e gravidade podem oscilar para pacientes em qualquer categoria de gravidade. O risco anual relativo das exacerbações pode estar relacionado ao VEF_1.			
Etapa recomendada para início do tratamento		Etapa 1	Etapa 2	Idade 0-4 anos	
				Etapa 3	Etapa 3
				Idade 5-11 anos	
				Etapa 3, opção de CSI de dose intermediária	Etapa 3, opção de CSI de dose intermediária, OU etapa 4
				Idade ≥ 12 anos	
				Etapa 3	Etapa 4 e 5
				Considerar o uso de corticosteroides sistêmicos	
		Em 2-6 semanas, avalie o nível de controle da asma que é alcançado e ajuste o tratamento de acordo com este nível. Se não forem observados benefícios evidentes dentro de 4-6 semanas, considere o ajuste do tratamento ou outros diagnósticos.			

Notas:

• A abordagem em etapas tem o objetivo de auxiliar e não substituir a decisão clínica necessária para atender às necessidades individuais do paciente.

• O nível de gravidade é determinado tanto pelo comprometimento quanto pelo risco. Avalie o nível do comprometimento com base nas informações dadas pelo paciente/cuidador sobre as últimas 2-4 semanas. A avaliação dos sintomas para períodos mais longos deve refletir a avaliação global como, por exemplo, perguntando se asma do paciente está melhor ou pior desde a última visita. Atribua a gravidade para a categoria mais grave em que alguma característica esteja presente.

Quadro 36-2 Avaliação da gravidade e início do tratamento para pacientes que não em uso de medicações de controle a longo prazo (*continuação*)

• Atualmente, não existem dados suficientes para corresponder à frequência das exacerbações com diferentes níveis de gravidade da asma. Para fins de tratamento, os pacientes que tiveram ≥ 2 exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos orais nos últimos seis meses, ou ≥ 4 episódios de sibilância no ano anterior, e que tenham fatores de risco para asma persistente podem ser considerados assim como os pacientes que têm asma persistente, mesmo na ausência de níveis de comprometimento compatíveis com asma persistente.
• BEI, broncospasmo induzido por exercício; VEF_1, volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF, capacidade vital forçada; CSI, corticosteroides inalatórios; SABA, β2-agonista de curta duração.

Adaptado do *National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(Suppl):S94–S138. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

em que os sintomas, os deficits funcionais em curso e o risco de eventos adversos sejam minimizados e os objetivos da terapia são alcançados. A avaliação do controle da asma é importante para o ajuste do tratamento e é classificada em bem controlada, não bem controlada e muito mal controlada (Quadro 36-3). A capacidade de resposta à terapia é a facilidade com a qual o controle da asma é alcançado pelo tratamento, podendo incluir também a monitoração dos efeitos adversos relacionados ao uso da medicação.

A classificação da gravidade e controle da asma se baseiam nos domínios das deficiências e dos riscos atuais, reconhecendo que esses domínios podem responder diferentemente ao tratamento. O nível de gravidade ou controle da asma é estabelecido com base no componente mais grave da deficiência ou risco. Geralmente, a avaliação se baseia nos sintomas, exceto para o uso da função pulmonar em crianças em idade escolar e jovens. A deficiência consiste na avaliação da frequência e intensidade dos sintomas recentes do paciente e das limitações funcionais (isto é, avaliação do número de despertares noturnos, necessidade de β_2-agonistas de ação curta para alívio rápido, dias de trabalho ou aula perdidos, capacidade de se envolver em atividades normais ou desejadas e qualidade de vida) e o comprometimento do fluxo de ar, de preferência usando espirometria. Por outro lado, o risco se refere à avaliação de risco do paciente de desenvolver exacerbações de asma, redução do crescimento pulmonar em crianças (ou o declínio progressivo da função pulmonar em adultos), ou o risco de efeitos adversos do uso de medicamentos.

A educação é importante, e a participação da família da criança é um componente fundamental no tratamento. O paciente e a família devem entender o papel dos fatores desencadeadores da asma, a importância da atividade da doença, mesmo sem sintomas evidentes, como utilizar medidas objetivas para avaliar a atividade da doença e a importância da inflamação das vias respiratórias — e eles devem aprender a reconhecer os sinais de alerta para o agravamento da asma, permitindo, assim, uma intervenção precoce. Devem-se desenvolver planos detalhados de cuidados para todos os pacientes com asma. O fornecimento de planos de ação para asma é atualmente uma exigência de muitos hospitais e outros serviços para certificar que instruções educacionais sobre o manejo de doenças crônicas foram dadas. Os planos de ação da asma devem ser fornecidos aos funcionários da escola e a todos aqueles que cuidam de crianças com asma.

Como o grau de limitação do fluxo aéreo é pouco percebido por muitos pacientes, medidores do fluxo máximo podem auxiliar na avaliação da obstrução do fluxo aéreo e da atividade da doença no dia a dia. As taxas de fluxo máximas podem garantir um alerta precoce do agravamento da asma. Eles também são úteis no monitoramento dos efeitos da mudança de medicação. O uso de espaçadores otimiza a oferta de medicamentos a partir de inaladores dosimetrados (IDMs) aos pulmões e, com corticoides inalatórios, minimiza os efeitos colaterais. Espaçadores de grande volume são preferíveis. A má compreensão dos pacientes e das famílias sobre a utilização adequada dos dispositivos pode levar à oferta e ao tratamento inadequados com medicamentos inalatórios, principalmente os controladores inalatórios. Curtos vídeos instrutivos sobre o uso dos dispositivos podem ser apresentados às famílias e a outros responsáveis como forma de orientação (URL: http://www.thechildrenshospital.org/conditions/lung/asthmavideos.aspx).

Os pacientes devem evitar a exposição à fumaça do tabaco e a alergênios aos quais eles estão sensibilizados, exercícios físicos ao ar livre quando os níveis de poluição do ar são altos, β-bloqueadores e alimentos contendo sulfito. Pacientes com asma persistente devem receber a vacina inativada contra *influenza* anualmente, exceto quando há contraindicação.

Para os pacientes com asma persistente, o clínico deve usar a história do paciente para avaliar a sensibilidade aos alergênios sazonais e ao mofo *Alternaria*; usar testes cutâneos ou testes *in vitro* para avaliar a sensibilidade a alergênios domiciliares perenes; avaliar a importância dos testes positivos no contexto da história do paciente; e identificar exposições relevantes aos alergênios. Para crianças alérgicas a ácaros da poeira, importantes medidas de controle ambiental consistem em cobrir travesseiros e colchões com capas impermeáveis a alergênios e lavar os lençóis e cobertores da cama do paciente semanalmente em água quente. Outras medidas incluem manter a umidade interna abaixo de 50%, minimizar o número de brinquedos de pelúcia e lavá-los semanalmente em água quente. As crianças alérgicas a animais peludos ou penas devem evitar exposição a animais de estimação dentro de casa, especialmente por períodos prolongados. Caso não seja possível a remoção do animal, o animal deve ser mantido fora do quarto com a porta fechada. Carpetes e móveis estofados devem ser removidos. Embora filtros eficientes para captura de partículas no quarto possam reduzir os níveis de alergênios, os sintomas podem persistir caso o animal permaneça dentro de casa. Para as crianças alérgicas a baratas, medidas de controle precisam ser instituídas quando há infestação na casa. Iscas de veneno, ácido bórico e armadilhas são preferíveis aos agentes químicos, que podem ser irritantes

Quadro 36-3 Avaliação do controle da asma e ajuste do tratamento em crianças

Componentes do controle		Classificação do controle da asma		
		Bem controlada	**Não bem controlada**	**Muito pouco controlada**
Comprometimento	Sintomas diurnos	≤ 2 doses/semana mas não mais de uma vez/dia	> 2 doses/semana ou várias vezes em ≤ 2 doses/semana	Ao longo do dia
	Despertar noturno			
	Idade 0-4 anos	≤ 1 vez/mês	> 1 vez/mês	> 1 vez/mês
	Idade 5-11 anos	≤ 1 vez/mês	≥ 2 vezes/mês	≥ 2 vezes/mês
	Idade ≥ 12 anos	≤ 2 vezes/mês	1-3 vezes/mês	≥ 4 doses/semana
	Uso de SABA para os sintomas (sem prevenção de BIE)	≤ 2 doses/semana	> 2 doses/semana	Várias vezes por dia
	Interferência com as atividades normais	Nenhuma	Limitação intermediária	Limitação intensa
	Função pulmonar			
	Idade 5-11 anos			
	VEF_1% previsto ou fluxo máximo	> 80% do previsto ou o melhor pessoal > 80%	60-80% do previsto ou o melhor pessoal entre 75-80%	< 60% do previsto ou o melhor pessoal entre < 75%
	Idade ≥ 12 anos			
	VEF_1% previsto ou fluxo máximo	> 80% do previsto ou o melhor pessoal	60-80% do previsto ou o melhor pessoal	< 60% do previsto ou o melhor pessoal
	Questionários validados			
	Idade ≥ 12 anos			
	ATAQ	0	1-2	3-4
	ACQ	≤ 0,75[a]	≤ 1,5	N/A
	ACT	≥ 20	16-19	≤ 15
Risco	Exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos			
	Idade 0-4 anos	0-1/ano	2-3/ano	> 3/ano
	Idade ≥ 5 anos	0-1/ano	≥ 2/ano (ver Nota)	
	Considerar gravidade e intervalo desde a última exacerbação			
	Efeitos adversos relacionados ao tratamento	Efeitos colaterais da medicação podem variar em intensidade de nenhum até bastante incômodo e preocupante. O nível de intensidade não tem correlação com os níveis específicos de controle, mas deve ser considerado na avaliação global de risco		
	Redução do crescimento pulmonar ou perda progressiva da função pulmonar	A avaliação requer cuidado de acompanhamento a longo prazo		
Ação recomendada para o tratamento		• Manter etapa atual • Acompanhamento regular a cada 1-6 meses para manter o controle • Considerar etapa inferior se bem controlada por pelo menos 3 meses	• Passar para a etapa seguinte (etapa 1) e • Reavaliar em 2-6 semanas • Se nenhum benefício evidente após 4-6 semanas, considerar outros diagnósticos ou o ajuste do tratamento • Para os efeitos colaterais, considerar opções alternativas	• Considerar o uso de corticosteroides sistêmicos • Passar para a etapa seguinte (etapas 1-2) e • Reavaliar em duas semanas • Se nenhum benefício evidente após 4-6 semanas, considerar outros diagnósticos ou o ajuste do tratamento • Para os efeitos colaterais, considerar opções alternativas

Notas:
• A abordagem em etapas tem o objetivo de auxiliar e não substituir a decisão clínica necessária para atender às necessidades individuais do paciente.
• O nível do controle é baseado pelo comprometimento ou a categoria de risco mais graves. Avalie o nível do comprometimento com base nas informações dadas pelo paciente/cuidador sobre as últimas 2-4 semanas. A avaliação dos sintomas para períodos mais longos deve refletir a avaliação global como, por exemplo, perguntando se asma do paciente está melhor ou pior desde a última visita.

Quadro 36-3 Avaliação do controle da asma e ajuste do tratamento em crianças (*continuação*)

- Atualmente, não existem dados suficientes para corresponder à frequência das exacerbações com diferentes níveis de controle da asma. Em geral, as exacerbações mais frequentes e intensas (p. ex., exigindo assistência urgente e não programada, hospitalização ou internação na UTI) indicam precário controle da doença. Para fins de tratamento, os pacientes que tiveram ≥ 2 exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos orais no ano anterior podem ser considerados como os pacientes que têm asma não bem controlada, mesmo na ausência de níveis de comprometimento compatíveis com asma não bem controlada.
- Questionários validados para o nível de comprometimento (os questionários não avaliam a função pulmonar ou o nível de risco):
  a. ATAQ = Questionário de Avaliação da Terapia para Asma
  b. ACQ = Questionário de Controle da Asma
  c. ACT = Teste de Controle da Asma
  d. Diferença importante mínima: 1,0 para ATAQ, 0,5 para o ACQ; não determinada para o ACT; [a]Valores de ACQ de 0,76-1,40 são indeterminados sobre a asma bem controlada.
- Antes de saltar etapas:
  a. Revisar a adesão aos medicamentos, a técnica de inalação e controle ambiental.
  b. Se a opção de tratamento alternativo for usada em alguma etapa, interrompa-a e use o tratamento preferencial para essa etapa. BEI, broncospasmo induzido por exercício, VEF_1, volume expiratório forçado em 1 segundo, CVF, capacidade vital forçada.

Adaptado do *National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma — Summary Report 2007.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120(Suppl):S94–S138. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

se inalados por pessoas asmáticas. Mofos estão presentes, principalmente em ambientes úmidos ou molhados. Medidas para controle da umidade ou do crescimento de fungos no domicílio podem ser benéficas. Os pacientes podem reduzir a exposição a alergênios externos mantendo-se em ambiente climatizado. A imunoterapia com alergênios pode ser útil para aeroalérgenos envolvidos que não podem ser evitados. No entanto, ela deve ser administrada somente em serviços com equipe e equipamentos apropriados para tratar reações potencialmente fatais.

Os pacientes devem ser tratados para rinite, sinusite, ou refluxo gastresofágico, se presentes. O tratamento das doenças do trato respiratório superior é uma parte integrante do manejo da asma. Os corticosteroides intranasais são recomendados para o tratamento da rinossinusite crônica em pacientes com asma persistente, pois eles reduzem a hiper-reatividade das vias respiratórias inferiores e os sintomas da asma. Cromoglicato intranasal reduz os sintomas de asma durante a estação de polinização, mas com menor eficácia do que os corticosteroides intranasais. O tratamento da rinossinusite inclui medidas de assistência médica para promover a drenagem e o uso de antibióticos para infecções bacterianas agudas (ver Capítulo 17). O tratamento clínico do refluxo gastresofágico consiste em evitar comer ou beber 2 horas antes de dormir, elevar a cabeceira da cama com suportes de 15-20 cm e utilizar a terapia farmacológica adequada.

2. Terapia farmacológica — Uma abordagem detalhada e revisada para a terapia farmacológica, dividida em categorias segundo a idade, é recomendada pelo *Expert Panel Report 3* do NAEPP (http://www.nhlbi.nih.gov) (Quadro 36-4). Essa abordagem se baseia nos conceitos de gravidade e controle da asma. Crianças mais jovens possuem um conjunto específico de recomendações por conta da falta de ferramentas que possam ser usadas para avaliar a função pulmonar e a qualidade de vida, que, por sua vez, estão disponíveis para crianças maiores. As recomendações de tratamento para as crianças maiores e os adultos têm como base fortes evidências de ensaios clínicos disponíveis, ao passo que as recomendações para crianças mais novas foram extrapoladas de estudos em crianças maiores e adultos.

A escolha da terapia inicial se baseia na avaliação da gravidade da asma, e para pacientes que já estão em tratamento de controle, a revisão do tratamento tem como base a avaliação do controle da asma e sua capacidade de resposta à terapia. O objetivo do tratamento é reduzir tanto os componentes da deficiência (p. ex., impedindo os sintomas crônicos e importunos, permitindo a necessidade menos frequente de medicamentos de alívio imediato, mantendo a função pulmonar "normal", mantendo a normalidade das atividades, como atividade física e frequência escolar, atendendo às expectativas e os contentamentos da família quanto aos cuidados da asma) quanto do risco (p. ex., evitando exacerbações recorrentes, redução do crescimento pulmonar, efeitos adversos dos medicamentos).

1. A abordagem passo a passo tem o objetivo de auxiliar, e não substituir, no julgamento clínico necessário para atender às necessidades individuais do paciente.
2. Na ausência de sintomas persistentes, as novas diretrizes clínicas recomendam considerar o início do tratamento de controle a longo prazo para lactentes e crianças jovens que apresentam fatores de risco para a asma (ou seja, índice preditivo modificado de asma: história familiar de asma, dermatite atópica diagnosticada por profissional, ou sensibilização a aeroalérgenos ou dois dos seguintes: sibilância sem resfriado, sensibilização a alimentos ou eosinofilia periférica) *e* quatro ou mais episódios de sibilância no ano anterior, que duraram mais de um dia e sono afetado, ou duas ou mais exacerbações no período de seis meses que necessitaram de corticosteroides sistêmicos.
3. Os corticosteroides inalatórios, em monoterapia ou em combinação com terapia adjuvante são o tratamento preferível para todos os níveis de asma persistente.

Quadro 36-4 Abordagem gradual para o tratamento da asma em crianças

	Intermitente	Asma persistente: Medicação diária					
	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5	Etapa 6	Diminuir etapas se possível (e se a asma está bem controlada por pelo menos três meses)
Idade 0-4 anos	*Escolha* SABA S/N	*Escolha* CSI de dose baixa *Alternativo* Cromoglicato ou montelucaste	*Escolha* CSI de dose intermediária	*Escolha* CSI de dose intermediária + LABA ou LTRA	*Escolha* CSI de dose alta + LABA ou LTRA	*Escolha* CSI de dose alta + LABA ou LTRA ou LTRA E corticosteroide oral	**Avaliar o controle** Aumentar etapas se necessário (primeiro avaliar a técnica de inalação, adesão, controle ambiental e comorbidades)
Idade 5-11 anos	Escolha SABA S/N	*Escolha* CSI de dose baixa *Alternativo* Cromoglicato, LTRA, nedocromil ou teofilina	*Escolha* CSI de dose baixa + LABA, LTRA ou Teofilina OU CSI de dose intermediária	*Escolha* CSI de dose intermediária + LABA *Alternativo* CSI de dose intermediária + LTRA ou teofilina	*Escolha* CSI de dose alta + LABA *Alternativo* CSI de dose alta + LTRA ou teofilina	*Escolha* CSI de dose alta + LABA E corticosteroide oral *Alternativo* CSI de dose alta + LTRA ou teofilina E corticosteroide oral	
Idade ≥ 12 anos	*Escolha* SABA S/N	*Escolha* CSI de dose baixa *Alternativo* Cromoglicato, LTRA, nedocromil ou teofilina	*Escolha* CSI de dose baixa + LABA OU CSI de dose intermediária *Alternativo* CSI de dose baixa + LTRA, teofilina ou zileuton	*Escolha* CSI de dose intermediária + LABA *Alternativo* CSI de dose intermediária + LTRA ou teofilina ou zileuton	*Escolha* CSI de dose alta + LABA E considerar omalizumabe para pacientes com alergias	*Escolha* CSI de dose alta + LABA + corticosteroide oral E considerar omalizumabe para pacientes com alergias	

Cada etapa: educação do paciente, controle ambiental e tratamento das comorbidades
Idade ≥ 5 anos: Etapas 2-4: Considerar imunoterapia subcutânea com alergênios para pacientes que têm asma alérgica

Medicação de alívio imediato para todos os pacientes
- SABA quando necessário para os sintomas. A intensidade do tratamento depende da gravidade dos sintomas: até três tratamentos em intervalos de 20 minutos quando necessário. Curso rápido de corticosteroides pode ser necessário.
- Cuidado: o uso de SABA por mais de dois dias/semana para o alívio dos sintomas (não prevenção do BEI) geralmente indica controle inadequado e a necessidade de aumentar a etapa.
- Para as crianças entre 0 e 4 anos: com infecção respiratória viral: SABA a cada 4-6h até 24 h (prolongada com a assistência médica). Considerar curso rápido de corticosteroides se a exacerbação é grave ou o paciente tem história de exacerbações graves anteriores.

A ordem alfabética é usada quando mais de uma opção de tratamento é listada na terapia de escolha ou alternativa.

Notas:

• A abordagem gradual é destinada a auxiliar e não substituir a decisão clínica necessária para atender às necessidades individuais do paciente.
• Se o tratamento alternativo é utilizado e a resposta é inadequada, interrompa-o e use o tratamento de escolha antes de mudar de etapa.
• Se nenhum benefício evidente é observado dentro de 4-6 semanas e a técnica e adesão do paciente/família são satisfatórias, ajuste a terapia ou outros diagnósticos.
• Estudos sobre crianças de 0-4 anos são limitados. A Etapa 2 terapia é baseada em evidência A. Todas as outras recomendações são baseadas na opinião de especialistas e na extrapolação de estudos em crianças mais velhas.
• Para a idade de 5-11 anos, os medicamentos da Etapa 1 e 2 são baseados em evidência A. CSI + terapia adjuvante e CSI da Etapa 3 são baseados em evidência B para a eficácia de cada tratamento e extrapolação de estudos de comparação em crianças maiores e adultos – estudos de comparação não estão disponíveis para este grupo etário; as Etapas 4-6 são baseadas na opinião de especialistas e extrapolação dos estudos em crianças mais velhas e adultos.

Quadro 36-4 Abordagem gradual para o tratamento da asma em crianças (*continuação*)

• Para a faixa etária ≥ 12 anos, os tratamento de escolha das etapas 1, 2 e 3 são baseados em evidências A; o tratamento alternativo da etapa 3 é baseado em evidências A para LTRA Evidência B para teofilina, e Evidência D para zileuton. O tratamento de escolha da etapa 4 é baseado em evidência B, e terapia alternativa é baseada em Evidência B para LTRA e teofilina e Evidência D para zileuton. O tratamento de escolha da etapa 5 é baseado em evidência B. O tratamento de escolha da etapa 6 é baseado em (EPR-1 1997) e Evidência B para omalizumabe. Na etapa 6, antes da introdução dos corticosterides sistêmicos orais, pode-se considerar CSI de dose alta + LABA + LTRA, teofilina, ou zileuton, embora essa abordagem não tenha sido estudada em estudos clínicos.
• Os médicos que administram imunoterapia ou omalizumabe devem estar preparados e equipados para identificar e tratar anafilaxia, que pode ocorrer.
• Teofilina é uma alternativa menos desejável, devido à necessidade de monitorar os níveis de concentração sérica.
• Zileuton é a alternativa menos desejável, devido aos estudos limitados como terapia adjuvante e da necessidade de monitorar a função hepática.
• A imunoterapia para as etapas de 2-4 é baseada em Evidência B para os ácaros do pó de domicílios, pelos de animais e pólen; há pouca ou nenhuma evidência quanto a fungos e baratas. A Evidência é mais forte para a imunoterapia com alergênios único. O papel da alergia na asma é maior em crianças que em adultos.

CSI, corticosteroide inalatório; LABA, β_2-agonista inalatório de ação prolongada; LTRA, antagonista dos receptores dos leucotrienos, S/N, se necessário; SABA, β_2-agonista de ação curta.

Adaptado do *National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007*; 120(Suppl):S94–S138. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

4. Além dos corticosteroides inalatórios em dose intermediária, a terapia de combinação com corticosteroides inalatórios e qualquer um dos seguintes tratamentos adjuvantes — β_2-agonistas de ação prolongada (LABAs) inalatórios, agentes modificadores dos leucotrienos, cromonas e teofilina — são recomendados como tratamento de etapa 3 para asma persistente moderada, ou como associação terapêutica para a asma persistente não controlada em crianças escolares e jovens. Em crianças de 0-4 anos, corticosteroides inalatórios em dose intermediária na forma de monoterapia ainda é o tratamento de etapa 3, sendo a terapia de combinação iniciada somente como tratamento de etapa 4. Podem ser necessárias terapias de salvamento com corticosteroides sistêmicos em qualquer uma das etapas.

Os medicamentos para asma são classificados como medicamentos de controle a longo prazo e medicamentos de alívio imediato. Os primeiros incluem agentes anti-inflamatórios, modificadores dos leucotrienos, e broncodilatadores de ação prolongada. Embora os LABAs (salmeterol, formoterol) sejam β-agonistas, eles são considerados medicamentos de controle diário, mas ao contrário dos outros medicamentos antiasmáticos de controle com propriedades principalmente anti-inflamatórias, os LABAs não podem ser administrados como monoterapia.

Os corticosteroides inalatórios são os mais potentes agentes anti-inflamatórios inalatórios disponíveis atualmente. Diferentes corticosteroides inalatórios não são equivalentes quanto a baforadas ou microgramas (Quadro 36-5). A intervenção precoce com corticosteroides inalatórios pode melhorar o controle da asma e evitar exacerbações durante o tratamento, mas não impede o desenvolvimento de asma persistente nem altera sua história natural. Os corticosteroides inalatórios podem estar associados à diminuição da velocidade de crescimento em crianças, embora um estudo de crianças asmáticas tratadas com budesonida (dose média, 412 mcg/dia) por um periodo médio de 9,2 anos não mostrou efeito adverso sobre a altura adulta final. Os possíveis riscos dos corticosteroides inalatórios precisam ser ponderados com os riscos de asma subtratada. Os efeitos adversos dos corticosteroides inalatórios são geralmente dependentes da dose e da duração, de modo que riscos maiores de efeitos adversos sistêmicos são esperados com doses elevadas. Os inúmeros corticosteroides inalatórios são administrados na forma de diferentes dispositivos, como MDI (beclometasona, ciclesonida, fluticasona flunisolida, e triancinolona), inaladores de pó seco (DPI) (fluticasona Diskus™, budesonida Flexhaler™ e mometasona Twisthaler™) e nebulização de suspensões de aerossóis (budesonida). As medicações inalatórias administradas na forma de MDI agora usam propulsores de hidrofluoralcano (HFA), que são menos nocivos à camada de ozônio e substituiram os clorofluorocarbonetos (CFC). Veja as instruções para o uso dos diferentes tipos de dispositivos no seguinte endereço: http://www.thechildrenshospital.org/conditions/lung/asthmavi deos.aspx.

Apenas os corticosteroides inalatórios têm-se mostrado eficazes em estudos clínicos a longo prazo com lactentes. A budesonida inalatória é aprovada para crianças a partir dos 12 meses. A suspensão (disponível em quantidades de 0,25 mg/2 mL, 0,5 mg/2 mL e 1,0 mg/2 mL) é geralmente administrada uma ou duas vezes/dia em doses divididas. Para a administração eficaz do medicamento, é fundamental que a criança mantenha uma máscara fixa à face por todo o tratamento, uma vez que apenas soprar o medicamento na face da criança não é eficaz e, ainda assim, uma prática comum entre os pais. Particularmente, esta medicação não deve ser administrada por nebulizador ultrassônico. Alguns dados limitados sugerem que os corticosteroides inalatórios possam ser eficazes mesmo em crianças muito jovens, quando administrados pelo MDI com espaçador e máscara.

Poucos dados estão disponíveis sobre o nedocromil, embora dados do estudo *Childhood asthma management program* tenham mostrado que corticosteroides inalatórios são superiores ao nedocromil com relação a vários parâmetros de eficácia, incluindo a taxa de hospitalização, os dias sem sintomas, a necessidade de resgate com albuterol e mais tempo para o tratamento com prednisona, quando cada um foi comparado ao placebo.

A teofilina é raramente usada. A teofilina de liberação prolongada, um medicamento alternativo no controle a longo prazo para crianças maiores, pode ter riscos particulares de efeitos adversos em lactentes, que frequentemente apresentam doenças febris que aumentam as concentrações de teofilina. Assim,

Quadro 36-5 Doses comparativas estimadas dos corticosteroides inalatórios

Fármaco	Dose diária baixa			Dose diária intermediária			Dose diária alta		
	0-4 anos	5-11 anos	≥ 12 anos	0-4 anos	5-11 anos	≥ 12 anos	0-4 anos	5-11 anos	≥ 12 anos
Beclometasona HFA, 40 ou 80 mcg/borrifada	NA	80-160 mcg	80-2.400 mcg	NA	> 160-320 mcg	> 240-480 mcg	NA	> 320 mcg	480 mcg
Budesonida DPI 90, 180, ou 200 mcg/ inalação	NA	180-400 mcg	180-600 mcg	NA	> 400-800 mcg	> 600-1200 mcg	NA	> 800 mcg	> 1.200 mcg
Budesonida inalatória suspensão para nebulização, 0,25-, 0,5-,e 1,0-mg dose	0,25-0,5 mg	0,5 m	NA	> 0,5–1,0 mg	1,0 mg	NA	> 100 mg	2,0 mg	NA
Flunisolida, 250 mcg/borrifada	NA	500–750 mcg	500–1000 mcg	NA	1.000–1.250 mcg	> 1.000–2.000 mcg	NA	> 1250 mcg	> 2.000 mcg
Flunisolida HFA, 80 mcg/borrifada	NA	160 mcg	320 mcg	NA	320 mcg	> 320–640 mcg	NA	≥ 640 mcg	> 640 mcg
Fluticasona HFA/ MDI, 44, 110, ou 220 mcg/borrifada	176 mcg	88–176 mcg	88–264 mcg	> 176–352 mcg	> 176–352 mcg	> 264–440 mcg	> 352 mcg	> 352 mcg	> 440 mcg
Fluticasona DPI, 50, 100, ou 250 mcg/inalação	NA	100–200 mcg	100–300 mcg	NA	> 200–400 mcg	> 300–500 mcg	NA	> 400 mcg	> 500 mcg
Mometasona DPI, 220 mcg/inalação	NA	NA	220 mcg	NA	NA	> 440 mcg	NA	NA	440 mcg
Acetonida de triancinolona, 75 mcg/borrifada	NA	300–600 mcg	300–750 mcg	NA	> 600–900 mcg	> 750–1500 mcg	NA	> 900 mcg	> 1500 mcg

DPI, inalador de pó seco; HFA, hidrofluoralcano; MDI, inalador dosimetrado, NA, não aprovados e não há dados disponíveis para este grupo etário. Adaptado do *National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(Suppl):S94–S138. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

quando a teofilina é usada, deve-se monitorar sua concentração sérica para a prevenção de várias toxicidades agudas dependentes da dose.

Salmeterol e formoterol (ambos LABAs) podem ser usados como terapia adjuvante com medicamentos anti-inflamatórios para o controle de sintomas a longo prazo. Eles não devem ser utilizados para o tratamento de sintomas agudos, nem devem ser utilizados sem corticosteroide inalatório, mesmo se o paciente se sente melhor. O salmeterol está disponível como um pó para inalação (uma inalação duas vezes/dia para pacientes com 4 anos ou mais). Também está disponível em combinação à fluticasona (50 mcg de salmeterol com 100, 250, ou 500 mcg de fluticasona em DPI ou 21 mcg de salmeterol com 45, 115 ou 230 mcg de fluticasona em MDI). Para crianças com 12 anos ou mais, uma inalação DPI ou duas inalações MDI podem ser administradas duas vezes/dia. (Nota: A combinação fluticasona/salmeterol na proporção de 100/50 está aprovada para crianças com 4 anos ou mais). O salmeterol também pode ser usado 30 minutos antes de exercícios (mas não em associação aos LABAs usados regularmente). O formoterol tem um início de ação mais rápido e está disponível individualmente na forma de DPI (Aerolizer, 12 mcg) ou combinado a corticosteroide inalatório (fumarato de formoterol, 4,5 mcg, com budesonida, 80 ou 160 mcg, em MDI). O DPI de formoterol é aprovado para uso em crianças de 5 anos ou mais, uma inalação (12 mcg) duas vezes/dia, ao passo que a combinação é aprovada para crianças de 12 anos ou mais, duas inalações duas vezes/dia. Para o controle a longo prazo, o formoterol deve ser utilizado em combinação com um agente anti-inflamatório. Ele pode ser usado para broncospasmo induzido por exercício em pacientes com 5 anos ou mais, uma inalação pelo menos 15 minutos antes do exercício (mas não em associação aos LABAs usados regularmente). É importante notar que o FDA dos EUA solicitou aos fabricantes de Advair Diskus e HFA (salmeterol e fluticasona), Serevent Diskus (xinafoato de salmeterol), Aerolizer Foradil (fumarato de formoterol), HFA Symbicort e Brovana (solução de inalação de tartarato arformoterol, um LABA aprovado para a doença pulmonar obstrutiva crônica) a atualização das seções sobre as

informações de advertência de seus produtos, com adição do aumento dos episódios de asma grave associada a esses agentes. Esta ação surgiu em resposta a dados que mostraram um aumento do número de óbitos relacionados à asma em pacientes em uso de terapia com LABA associada a seus tratamentos habituais para asma em comparação aos pacientes que não fizeram uso de LABAs. Este aviso também se destina a reforçar o uso adequado de LABAs no manejo da asma. Especificamente, os produtos LABA não devem ser iniciados como tratamento de primeira linha para asma, utilizados com o agravamento dos sibilos, ou utilizados para o controle agudo de broncospasmo. Não existem dados disponíveis sobre os problemas de segurança em pacientes que utilizam esses produtos para a broncoconstrição induzida por exercício. Informações adicionais, incluindo cópias de informativos para pacientes e profissionais da saúde, podem ser encontradas no endereço: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm.

Montelucaste e zafirlucaste são antagonistas dos receptores de leucotrienos disponíveis em formulações orais. O montelucaste é administrado uma vez/dia e foi aprovado para o tratamento da asma crônica em crianças de 1 ano ou mais, como monoterapia alternativa de etapa 2 e tratamento adjuvante para as etapas 4-6. É também indicado para a rinite alérgica sazonal em pacientes de 2 anos ou mais, e para a rinite alérgica perene em pacientes de 6 meses ou mais. Até o momento, nenhuma interação farmacológica foi observada. A dosagem é de 4 mg para crianças de 1-5 anos (grânulos orais estão disponíveis para crianças de 12-23 meses), 5 mg para crianças de 6-14 anos, e 10 mg para crianças de 15 anos ou mais. O medicamento é administrado independentemente das refeições, preferencialmente à noite. O Zafirlucaste é aprovado para pacientes com idades entre 5 anos ou mais. A dose é de 10 mg duas vezes/dia para as crianças de 5-11 anos e 20 mg duas vezes/dia para crianças de 12 anos ou mais. Ele deve ser tomado 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. O zileuton é um inibidor da 5-lipoxigenase indicado para o tratamento crônico em crianças com 12 anos de idade ou mais, disponível em comprimidos regulares de 600 mg, quatro vezes/dia, ou em comprimidos de 600 mg com libertação prolongada, dois comprimidos, duas vezes/dia. É necessário avaliar os níveis de transaminases hepáticas dos pacientes no início do tratamento, em seguida, uma vez/mês durante os primeiros três meses, a cada 2-3 meses no restante do primeiro ano, e depois periodicamente se o paciente estiver em uso de terapia a longo prazo de zileuton. Raros casos da síndrome de Churg-Strauss têm sido relatados em pacientes adultos com asma grave, cuja dosagem de esteroide está sendo reduzida durante o tratamento concomitante com antagonistas dos receptores de leucotrienos (bem como corticosteroides inalatórios), mas nenhuma relação de causalidade foi estabelecida. Ambos, zafirlucaste e zileuton, são inibidores da enzima P-450 microssômica, que pode inibir o metabolismo de fármacos, como a varfarina e a teofilina. O FDA solicitou que os fabricantes incluam uma precaução na bula do fármaco (rótulo dos medicamentos) a respeito dos eventos neuropsiquiátricos (agitação, agressão, ansiedade, anormalidades dos sonhos e alucinações, depressão, insônia, irritabilidade, inquietação, pensamento e comportamento suicida e tremor) com base em relatos pós-comercialização de pacientes em uso de agentes modificadores de leucotrienos. É importante notar que em um estudo de crianças com asma persistente leve a moderada, que analisou se as respostas a um corticosteroide inalatório e um antagonista dos receptores de leucotrienos são concordantes para os indivíduos ou se os pacientes asmáticos que não respondem a um fármaco respondem ao outro, observou-se que as respostas à fluticasona e ao montelucaste variam consideravelmente. Crianças com baixa função pulmonar ou altos níveis de marcadores associados à inflamação alérgica tiveram uma melhor resposta com o uso de corticosteroides inalatórios.

Medicamentos de alívio rápido incluem os β_2-agonistas inalatórios de curta ação (SABAs), como salbutamol, levalbuterol, pirbuterol, ou terbutalina. O salbutamol pode ser administrado por nebulização, de 0,05 mg/kg (com a dose mínima de 0,63 mg e a máxima de 5 mg) em 2-3 mL de solução fisiológica (embora também esteja disponível na dosagem de 0,63 mg/3 mL e 1,25 mg/3 mL) ou pelo MDI. É melhor usar os SABAs quando necessário, ao invés de regularmente. O aumento da utilização, incluindo mais do que um tubo por mês, pode indicar controle inadequado da asma e a necessidade de intensificar a terapêutica anti-inflamatória. O levalbuterol, o (R)-enantiômero do salbutamol racêmico, está disponível em solução para nebulização em pacientes com idade entre 6-11 anos, 0,31 mg a cada 8 h, e em pacientes com 12 anos ou mais, 0,63-1,25 mg a cada 8 h. Recentemente se tornou disponível na formulação HFA para crianças de 4 anos e mais, duas inalações (90 mcg) a cada 4-6 h, quando necessário. Agentes anticolinérgicos, como o ipratrópio, 1-3 inalações ou 0,25-0,5 mg por nebulizador a cada 6 h, pode ter um benefício adicional quando utilizado em conjunto com o SABA inalatório. Corticosteroides sistêmicos, como prednisona, prednisolona e metilprednisolona, podem ser administrados na dose de 1-2 mg/kg, em geral até 60 mg/dia em dose única ou dividida por 3-10 dias. Não há evidências de que a redução gradual da dose após um "estouro" previna recorrências.

Anti-IgE (omalizumabe) é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado derivado de DNA recombinante que se liga seletivamente ao IgE humano. Ele inibe a ligação do IgE ao receptor de IgE de alta afinidade (FcεRI) localizado na superfície dos mastócitos e basófilos. A redução de IgE ligado à superfície das células com FcεRI limita o grau de liberação de mediadores da resposta alérgica. O tratamento com omalizumabe também reduz o número de receptores FcεRI nos basófilos de pacientes atópicos. O omalizumabe é indicado para pacientes de 12 anos de idade com asma persistente moderada a grave, que apresentem teste cutâneo positivo ou reatividade *in vitro* para aeroalérgenos perenes com IgE total de 700 IU/mL ou menos, e cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. Tem-se observado que o omalizumabe diminui a incidência de exacerbações de asma nestes pacientes. A dosagem se baseia no peso do paciente e no nível sérico de IgE e ele é administrado por via subcutânea a cada 2-4 semanas. O FDA determinou a presença de advertência em faixa negra no rótulo por conta de novos relatos acerca de reações anafiláticas graves e potencialmente fatais (broncospasmo, hipotensão, síncope, urticária e angioedema da garganta ou língua) em pacientes após o tratamento com Xolair (omalizumabe). Com base nos relatos de cerca de 39.500 pacientes, a anafilaxia após o tratamento com Xolair ocorreu em pelo menos 0,1% das pessoas tratadas.

Embora estas reações tenham ocorrido em até 2 h após a administração da injeção subcutânea de Xolair, elas também incluíram relatos de graves reações tardias 2-24 h ou mais após as injeções. A anafilaxia ocorreu após qualquer dose de Xolair (incluindo a primeira dose), mesmo em pacientes sem reação alérgica às doses anteriores. Pacientes tratados com omalizumabe devem ser observados no serviço por um longo período após a administração do medicamento, e os profissionais de saúde que administram a injeção devem estar preparados para tratar reações anafiláticas potencialmente letais. Pacientes que recebem omalizumabe devem ser plenamente informados sobre os sinais e sintomas de anafilaxia, suas chances de desenvolverem anafilaxia tardia após cada injeção, e como tratá-la, incluindo o uso de adrenalina autoinjetável.

A imunoterapia (discutida com mais detalhes em uma seção subsequente) pode ser considerada para crianças com 5 anos de idade ou mais com asma alérgica, que precisam do tratamento das etapas 2, 3 e 4.

A monitoração contínua é necessária para garantir que o controle da asma seja atingido e mantido. Uma vez que o controle é estabelecido, a redução gradual da terapia é apropriada e pode ajudar a determinar a quantidade mínima de medicamentos necessária para manter o controle. As visitas regulares de acompanhamento com o médico são importantes para avaliar o grau de controle e considerar ajustes apropriados na terapia. Em cada etapa, os pacientes devem ser orientados a evitar ou controlar a exposição aos alergênios, substâncias irritantes, ou outros fatores que contribuem para a gravidade da asma.

Encaminhamento para especialistas em asma, para consulta ou tratamento auxiliar, é recomendado se houver dificuldades em obter ou manter o controle. Para crianças menores de 5 anos de idade, o encaminhamento é recomendado para a asma persistente moderada ou se o paciente necessita de cuidados das etapas 3 ou 4, e deve ser considerado se o paciente requer cuidados da etapa 2. Para crianças de 5 anos ou mais, a consulta com especialista é recomendada se o paciente necessita de cuidados da etapa 4 ou superior e deve ser considerada na etapa 3. O encaminhamento também é recomendado se a imunoterapia ou a terapia anti-IgE estão sendo consideradas.

3. Broncospasmo induzido por exercício — O broncospasmo induzido por exercício deve ser prevenido em todos os pacientes com asma. Ocorre normalmente durante ou minutos após atividades extenuantes, atinge o seu pico 5-10 minutos após a interrupção da atividade e geralmente diminui ao longo dos 20-30 minutos seguintes. A prática de atividade física deve ser incentivada em crianças com asma, embora a escolha da atividade possa precisar ser modificada com base na gravidade da doença, presença de outros desencadeadores, como ar frio e, raramente, fatores associados, como a osteoporose. O tratamento imediatamente antes da atividade ou exercício vigoroso é geralmente eficaz. SABAs, cromoglicato ou nedocromil podem ser usados antes do exercício. A combinação de SABA com cromoglicato ou nedocromil é mais eficaz do que o uso de apenas um deles. O salmeterol e o formoterol podem bloquear o broncospasmo induzido por exercício por até 12 h (conforme discutido anteriormente). No entanto, pode-se esperar uma menor duração de proteção contra o broncospasmo induzido por exercício com o uso regular. O montelucaste pode ser eficaz por até 24 h. Ocasionalmente, períodos prolongados de aquecimento podem induzir um estado refratário, permitindo que o paciente se exercite sem a necessidade de repetidos medicamentos. Caso os sintomas ocorram durante as atividades lúdicas de costume, é necessário intensificar a terapia a longo prazo. Deficit de resistência ou broncospasmo induzido por exercício podem ser indicações de asma persistente mal controlada.

B. Asma aguda

1. Medidas gerais — A estratégia mais eficaz no manejo das exacerbações de asma envolve o reconhecimento precoce dos sinais de alerta, bem como o tratamento precoce. Para pacientes com asma persistente moderada ou grave, ou história de exacerbações graves, a estratégia deve incluir um plano de ação por escrito. Este geralmente determina as zonas verde, amarela e vermelha dos pacientes com base nos sintomas e na PEFR, com medidas correspondentes a se considerar de acordo com o estado em que o paciente se encontra. Os valores de corte da PEFR são convencionalmente definidos como > 80% (verde), 50-80% (amarelo) e < 50% (vermelho) do desempenho pessoal da criança. Deve-se comunicar imediatamente ao médico nos casos de sintomas graves, queda do pico de fluxo ou diminuição da resposta aos SABAs. Nestas situações, a intensificação do tratamento pode consistir em uma série curta de corticosteroides orais. A criança deve ser retirada da exposição a quaisquer substâncias irritantes ou alergênios que possam estar contribuindo para a exacerbação.

2. Tratamento domiciliar — O tratamento precoce das exacerbações da asma pode evitar a internação e os eventos fatais. O tratamento inicial deve ser com SABA, como o salbutamol ou o levalbuterol; 2-6 baforadas de um MDI podem ser administradas a cada 20 minutos até três vezes, ou um único tratamento pode ser administrado por nebulizador (0,05 mg/kg [dose mínima de 1,25 mg e máxima de 2,5 mg], de solução de salbutamol a 0,5% em 2-3 mL de solução fisiológica, ou 0,075 mg/kg [dose mínima de 1,25 mg e máxima de 5 mg] de levalbuterol). Se a resposta for boa, avaliada pela redução sustentada dos sintomas ou melhora da PEFR para mais de 80% do máximo do paciente, o SABA pode ser repetido a cada 3-4 h por 24-48 h. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar assistência médica quando for necessário administrar doses excessivas de terapia broncodilatadora ou por períodos prolongados (p. ex., > 12 baforadas/dia por > 24 h). Ainda não está comprovado que dobrar a dose de corticosteroides inalatórios seja o suficiente para prevenir o agravamento das exacerbações. Se o paciente não melhorar completamente com a terapia inicial ou se PEFR cair entre 50 e 80% do previsto ou do melhor desempenho individual, o SABA deve ser mantido, corticosteroides orais devem ser adicionados e o paciente deve entrar em contato com o médico urgentemente. Se a criança sofrer forte desconforto ou se a PEFR permanece em 50% ou menos, o paciente deve repetir o SABA imediatamente e ir para o pronto-socorro ou ligar para um número de emergência* em busca de assistência médica.

---

* N. de R.T. No Brasil, os números de emergência são: 192, ambulância; 193, bombeiros; e 190, polícia.

3. Tratamento no consultório ou pronto-socorro — A avaliação funcional do paciente inclui medidas objetivas da limitação do fluxo aéreo com PEFR ou VEF_1 e monitoração da resposta do paciente ao tratamento; no entanto, exacerbações muito graves e desconforto respiratório podem impedir a execução de exames para avaliação da função pulmonar que utilizam manobras expiratórias máximas. Alças fluxo-volume devem ser obtidas para diferenciar as obstruções das vias respiratórias superiores e inferiores, principalmente em pacientes com apresentação atípica. Outros testes consistem na determinação da saturação de oxigênio e gasometria. A radiografia de tórax não é recomendada de rotina, mas deve ser considerada para excluir pneumotórax, pneumomediastino, pneumonia ou atelectasia lobar. Se o VEF_1 ou PEFR iniciais são superiores a 40%, o tratamento inicial pode ser feito com SABA por meio de inalador (albuterol, 4-8 inalações) ou nebulizador (0,15 mg/kg de solução a 0,5% do albuterol, dose mínima de 2,5 mg), até três doses na primeira hora. O oxigênio deve ser administrado para manter a saturação de oxigênio acima de 90%. Corticosteroides orais (1-2 mg/kg/dia em doses divididas; máximo de 60 mg/dia para crianças com idade ≤ 12 anos e 80 mg/dia para aquelas com > 12 anos) devem ser instituídos se o paciente responder mal à terapia ou se o paciente fez tratamento recente com corticosteroides orais. A sensibilidade aos fármacos adrenérgicos pode melhorar após o início de corticosteroides. Se o VEF_1 ou PEFR iniciais estão abaixo de 40%, o tratamento inicial deve ser feito com SABA em dose alta e brometo de ipratrópio (0,25-0,5 mg a cada 20 minutos) por nebulização ou continuamente durante a primeira hora (0,5 mg/kg/h). O oxigênio deve ser administrado para manter a saturação de oxigênio acima de 90%, e os corticosteroides sistêmicos devem ser utilizados. Para pacientes com exacerbação grave e sem resposta à terapia aerossol inicial, ou para aqueles que não são capazes de cooperar ou que resistem à terapia de inalação, tratamentos adjuvantes, como sulfato de magnésio intravenoso (25-75 mg/kg, até 2 g em crianças) e nebulização de albuterol conduzida por heliox, devem ser considerados. Epinefrina 1:1000 ou terbutalina 1 mg/mL (ambas 0,01 mg/kg até 0,3-0,5 mg) podem ser administradas por via subcutânea a cada 20 minutos por três doses; embora o uso de β_2-agonistas intravenosos ainda não tenha sido comprovado. Para parada respiratória comprovada ou iminente, o paciente deve ser intubado e ventilado com oxigênio a 100% juntamente com a administração de corticosteroides intravenosos e internação na UTI. Exemplos de potenciais indicações para admissão na UTI também são qualquer VEF_1 ou PEFR inferior a 25% do previsto, que melhora em menos de 10% após tratamento ou valores que variam drasticamente (ver Asma [fatal] no Capítulo 13). A continuação do tratamento se baseia na resposta clínica e nos achados laboratoriais objetivos. A internação deve ser fortemente considerada para qualquer paciente com história de insuficiência respiratória.

4. Tratamento hospitalar — Para pacientes que não respondem ao tratamento ambulatorial e de emergência, a internação hospitalar se torna necessária para cuidados e suporte mais agressivos. A decisão de internação também deve ter como base a presença de fatores de risco para a mortalidade por asma, duração e gravidade dos sintomas, gravidade da limitação do fluxo aéreo, evolução e gravidade das exacerbações anteriores, uso de medicações no momento da exacerbação, acesso à assistência médica e condições domiciliares e psicossociais. Deve-se realizar hidratação oral com base nas necessidades de manutenção, exceto quando o paciente apresenta ingestão oral deficiente secundária à insuficiência respiratória ou vômitos, visto que a hiperidratação pode contribuir para o edema pulmonar associado à alta pressão intrapleural gerada na asma grave. As necessidades de potássio devem ser sempre consideradas, pois é sabido que tanto corticosteroides quanto β_2-agonistas podem levar à perda de potássio. Oxigênio hidratado deve ser titulado por oximetria para manter a saturação de oxigênio acima de 90%. β_2-agonistas inalatórios devem ser mantidos por nebulização em doses únicas, quando necessário, ou por tratamento contínuo, juntamente com os corticosteroides sistêmicos (como discutido). O ipratrópio não é recomendado durante a internação. Além disso, o papel das metilxantinas em crianças hospitalizadas ainda é controverso. Antibióticos podem ser necessários para tratar infecções bacterianas concomitantes. Agentes sedativos e ansiolíticos são contraindicados em pacientes graves devido aos seus efeitos depressores sobre a respiração. A fisioterapia respiratória não é normalmente recomendada para exacerbações agudas.

5. Alta hospitalar — Critérios para a liberação de pacientes no escritório ou no pronto-socorro devem incluir uma resposta sustentada de pelo menos 1 hora à terapia broncodilatadora com VEF_1 ou PEFR superior a 70% do desempenho esperado ou máximo pessoal e saturação de oxigênio superior a 90% em ar ambiente. Antes da alta, a capacidade do paciente ou responsável em manter o tratamento e avaliar os sintomas de forma adequada precisa ser considerada. Eles devem receber um plano de ação para o tratamento dos sintomas recorrentes ou das exacerbações, e as orientações sobre os medicamentos devem ser revistas. O SABA inalatório e os corticosteroides orais devem ser mantidos, estes últimos por 3-10 dias. Finalmente, o paciente ou responsável devem ser instruídos acerca da visita de acompanhamento, normalmente dentro de uma semana. Os pacientes hospitalizados devem receber orientação mais intensa antes da alta hospitalar. O encaminhamento para especialistas em asma deve ser considerado para todas as crianças com exacerbações graves ou múltiplas visitas ao pronto-socorro ou internações.

Prognóstico

Desde 1970, as taxas de morbidade por asma têm aumentado, mas as taxas de mortalidade podem ter se estabilizado. As estatísticas da mortalidade indicam que as altas porcentagens de mortes resultaram da deficiência no reconhecimento da gravidade da asma e do subtratamento, particularmente em pacientes asmáticos lábeis e em asmáticos cuja percepção de obstrução pulmonar é pobre. Estudos com resultados a longo prazo sugerem que crianças com sintomas leves geralmente superam sua asma, ao passo que os pacientes com sintomas mais graves, hiper-reatividade acentuada das vias respiratórias e maior grau de atopia tendem a apresentar doença persistente. Em um relato publicado recentemente sobre um estudo de coorte com

nascimentos não selecionados na Nova Zelândia, mais de uma em cada quatro crianças tinham sibilância que persistiu da infância até a idade adulta ou que sofreram recidiva após remissão. Evidências recentes sugerem que a intervenção precoce com terapia anti-inflamatória não altera o desenvolvimento de asma persistente, bem como não está claro se essas intervenções ou medidas de controle ambiental influenciam a história natural da asma na infância. No entanto, o pediatra ou médico de assistência básica juntamente com o especialista em asma têm a responsabilidade de otimizar o controle e, se possível, reduzir a gravidade da asma em crianças. As intervenções que possam ter efeitos a longo prazo, como interromper a progressão ou induzir remissão, são necessárias para diminuir o ônus, na saúde pública, desta condição comum.

Recursos para profissionais de saúde, pacientes e famílias incluem:

Asthma and Allergy Foundation of America
(Fundação Americana de Asma e Alergia)
1233 20th St NW, Suite 402
Washington, DC 20036; (800) 7-ASTHMA
http://www.aafa.org/

Asthma and Allergy Network/Mothers of Asthmatics
(Rede de Asma e Alergia/Mães de Asmáticos)
2751 Prosperity Avenue, Suite 150
Fairfax, VA 22031; (800) 878-4403
http://www.aanma.org/

Lung Line (800) 222-LUNG
Asthma Device Training:
(Treinamento dos dispositivos para asma:)
http://www.thechildrenshospital.org/conditions/lung/asthmavideos.aspx

Agency for Healthcare Research and Quality. 2006 Hospital Discharges by age groups.
(Agência de Pesquisa e Qualidade dos Cuidados à Saúde. Altas hospitalares de 2006 por faixa etária).
http://hcupnet.ahrq.gov/. Acessado em 15 de maio de 2009.

Akinbami LJ et al.: Status of childhood asthma in the United States, 1980–2007. Pediatrics 2009;123:S131 [PMID: 19221156].

Bisgaard H et al.: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998 [PMID: 16687712].

Center for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Health Data Interactive. http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm. Accessed May 15, 2009.

Guilbert T et al.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985 [PMID: 16687711].

National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. J Allergy Clin

Immunol 2007;120(Suppl):S94 [PMID: 17983880].Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Após a exposição ao alergênio:
  - espirro;
  - prurido do nariz e dos olhos;
  - coriza límpida ou congestão nasal.

Considerações gerais

A rinoconjuntivite alérgica é a doença alérgica mais comum e afeta significativamente a qualidade de vida, bem como o desempenho e a frequência escolar. Ela coexiste frequentemente com a asma e é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de asma. Cerca de 80% dos indivíduos com rinite alérgica desenvolvem os sintomas antes dos 20 anos. Um estudo recente descobriu que 13% das crianças tinham diagnóstico clínico de rinite alérgica. A prevalência da doença aumenta durante a infância, com pico de 15% na pós-adolescência. Embora a rinoconjuntivite alérgica seja mais comum em garotos durante as fases iniciais da infância, há pouca diferença na incidência entre os sexos após a adolescência. Raça e condição socioeconômica não são consideradas fatores importantes.

As alterações patológicas na rinoconjuntivite alérgica são principalmente hiperemia, edema e aumento de secreções serosas e mucosas causadas pela liberação de mediadores, que conduzem a graus variáveis de obstrução nasal e hiperemia conjuntival, prurido ou corrimento nasal e ocular. Alergias oculares podem ocorrer de forma isolada, mas mais comumente elas estão acompanhadas dos sintomas nasais. Este processo pode envolver outras estruturas, incluindo os seios paranasais e, possivelmente, a orelha média. Alergênios inalatórios inalantes são os principais responsáveis pelos sintomas, mas os alergênios alimentares também podem causá-los. As crianças com rinite alérgica parecem ser mais suscetíveis a — ou, pelo menos, podem ter mais sintomas de — infecções respiratórias superiores, que, por sua vez, podem agravar a rinite alérgica.

A rinoconjuntivite alérgica tem sido classificada como perene, sazonal (febre do feno), ou episódica; no entanto, existem áreas onde pólens e fungos do solo podem estar presentes durante todo o ano, ao passo que a exposição a alergênios perenes típicos, como animais domiciliares com pelo, pode ser intermitente. Por esta razão, os termos preferidos são *intermitente* (isto é, sintomas presentes < 4 dias por semana ou por < 4 semanas) e *persistente* (ou seja, sintomas presentes > 4 dias por semana e por > 4 semanas). Além disso, a gravidade deve ser classificada como *leve* (ou seja, sem impedimento ou perturbação do sono, atividades de vida diária, lazer, esporte, escola ou trabalho, ou sem sintomas incômodos) ou *moderada* a *grave* (ou seja, a presença de um ou mais dos anteriores). Os principais grupos de pólen nas zonas temperadas incluem árvores (final do inverno ao início da primavera), gramíneas (final da primavera ao início do verão) e ervas daninhas (final do verão ao início do outono), mas as

estações podem variar significativamente em diferentes partes do país. Os esporos do mofo também causam rinite alérgica sazonal, principalmente no verão e outono*. Os sintomas alérgicos sazonais podem ser agravados pela exposição concomitante a alergênios perenes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes podem se queixar de prurido no nariz, olhos, boca ou faringe e perda do olfato ou paladar. O prurido nasal pode causar espirros paroxísticos e epistaxe. A fricção repetida do nariz (a chamada saudação alérgica) pode levar a um vinco horizontal ao longo do terço inferior do nariz. A obstrução nasal está associada à respiração bucal, fala anasalada, saudação alérgica e ronco. Os cornetos nasais podem estar com coloração azul-pálida, edemaciados com ondulações, ou hiperemiados com edema mínimo. Normalmente, há aumento da secreção nasal límpida e fluida, com rinorreia anterior, fungado, gotejamento pós-nasal, tosse de congestão. As secreções nasais frequentemente causam falta de apetite, lacrimejamento e irritação da faringe. Hiperemia conjuntival, lacrimejamento, edema periorbitário e cianose infraorbitária (as chamadas olheiras alérgicas) são frequentemente observados. O aumento do tecido linfático da faringe (aparência pavimentada, *cobblestoning*) pela drenagem crônica e a hipertrofia do tecido tonsilar e adenoide podem estar presentes.

B. Achados laboratoriais

A eosinofilia muitas vezes pode ser demonstrada em esfregaços de secreções nasais ou sangue. Este é um achado frequente, mas inespecífico, e pode estar presente em condições não alérgicas. Embora a IgE sérica possa estar elevada, a medida da IgE total é um método de triagem pobre devido à ampla sobreposição entre sujeitos atópicos e não atópicos. Testes cutâneos para identificar IgE específica dos alergênios é o teste mais sensível e específico para as alergias inalatórias; alternativamente, o ensaio Phadia ImmunoCAP, o teste RAST (*radioallergosorbent test*), ou outros testes *in vitro* podem ser feitos para alergênios suspeitos.

Diagnóstico diferencial

Dentre as doenças que precisam ser diferenciadas da rinite alérgica, a rinossinusite infecciosa é uma delas. Corpos estranhos e anormalidades estruturais, como atresia de coanas, desvio de septo acentuado, pólipos nasais e hipertrofia de adenoides, podem causar sintomas crônicos. O uso excessivo de descongestionantes nasais tópicos pode causar rinite medicamentosa (congestão de rebote). O uso de medicamentos como o propranolol, a clonidina e algumas medicações psicoativas pode causar congestão nasal. As drogas ilícitas, como a cocaína, podem causar rinorreia. Alimentos quentes ou apimentados podem causar rinite gustatória. A rinite não alérgica com a síndrome de eosinofilia geralmente não é vista em crianças pequenas. A rinite vasomotora está associada a sintomas persistentes, mas sem exposição a alergênios. Exemplos de causas menos comuns de sintomas que podem ser confundidas com a rinite alérgica são gravidez, sífilis congênita, hipotireoidismo, tumores e fístula liquórica.

Assim como no diagnóstico diferencial da rinite alérgica, a conjuntivite infecciosa (secundária à etiologia viral, bacteriana ou por clamídia) pode simular doenças oculares alérgicas. Neste caso, ela geralmente se desenvolve primeiro em um olho, e os sintomas consistem em sensação de ardência ou queimação (ao invés de prurido), com uma sensação de corpo estranho e secreção ocular (aquosa, mucoide ou purulenta). Obstrução do ducto nasolacrimal, corpo estranho, blefaroconjuntivite, olho seco, uveíte e trauma são outras doenças que simulam alergia ocular.

As outras condições que fazem parte das doenças oculares alérgicas e apresentam conjuntivite bilateral são ceratoconjuntivite atópica, conjuntivite vernal e conjuntivite papilar gigante. Exceto para a conjuntivite papilar gigante, as três (conjuntivite alérgica, conjuntivite atópica e conjuntivite vernal) estão associadas à sensibilização alérgica. Ceratoconjuntivite atópica e conjuntivite vernal podem levar à perda visual. A ceratoconjuntivite atópica é raramente observada antes das fases finais da adolescência e normalmente envolve a conjuntiva tarsal inferior. Os sintomas oculares (prurido, queimação e lacrimejamento) são mais graves do que na conjuntivite alérgica, persistem por todo o ano e são acompanhados de eczema palpebral com eritema e pele descamativa seca e grossa, que pode se estender para a pele da região periorbital e maxilar. A conjuntivite vernal é caracterizada por papilas gigantes, descritas com aparência pavimentada, presentes na conjuntiva tarsal superior. Essa doença acomete meninos com maior frequência do que meninas, e os pacientes de descendência asiática e africana são mais predispostos. Acomete também indivíduos em áreas temperadas, com exacerbações nos meses de primavera e verão. Além do prurido intenso que pode ser agravado pela exposição a substâncias irritantes, luz ou transpiração, outros sinais e sintomas que podem estar presentes são fotofobia, sensação de corpo estranho, lacrimejamento e presença de corrimento pegajoso ou espesso, pontos branco-amarelados transitórios no limbo (pontos de Trantas) e na conjuntiva (pontos de Horner), úlceras de córnea em escudo, linhas de Dennie (pregas cutâneas proeminentes que se estendem em forma de arco a partir do canto interno do olho, abaixo e em paralelo à margem palpebral inferior) e cílios longos. A conjuntivite papilar gigante está associada à exposição a corpos estranhos, como lentes de contato, próteses oculares e suturas. É caracterizada por prurido ocular leve, lacrimejamento e secreção mucoide, especialmente ao acordar. Também podem ser encontrados pontos de Trantas, infiltração do limbo, hiperemia bulbar e edema. Uma condição ocular, a alergia de contato, que também pode envolver a conjuntiva, especialmente quando associada ao uso de medicação tópica, soluções para lentes de contato e conservantes, geralmente acomete as pálpebras.

Complicações

A sinusite pode acompanhar a rinite alérgica. O edema alérgico da mucosa dos óstios sinusais pode obstruir a drenagem dos seios, interferindo na função sinusal normal e predispondo à doença crônica da mucosa. Pólipos nasais por conta de alergia

* N. de R.T. Estes dados sazonais referem-se aos EUA. No Brasil, a sazonalidade só é marcante na Região Sul, e a primavera é a estação da polinização de flores e gramíneas.

são incomuns em crianças e, caso estejam presentes, deve-se considerar a possibilidade de fibrose cística. Ao contrário das complicações associadas à ceratoconjuntivite atópica e conjuntivite vernal que podem levar à perda visual, a conjuntivite alérgica manifesta-se principalmente com prurido e desconforto que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Tratamento

A. Medidas gerais

Não se pode deixar de valorizar a identificação e a prevenção de alergênios causais. A redução dos alergênios domiciliares através de medidas de controle ambiental, como discutido na seção sobre asma, pode ser muito eficaz. A irrigação nasal com solução fisiológica pode ser útil. Para alergias oculares, compressas frias e lubrificação também são importantes.

B. Terapia farmacológica

O tratamento farmacológico da rinite intermitente leve consiste em anti-histamínicos H1 orais ou intranasais e descongestionantes intranasais (para < 10 dias e não devem ser repetidos mais de 2 vezes/mês). Os descongestionantes orais não são geralmente recomendados para crianças. Opções para rinite intermitente moderada a grave são anti-histamínicos orais ou intranasais, anti-histamínicos H1 e descongestionantes orais, corticosteroides intranasais e cromonas. As mesmas opções medicamentosas estão disponíveis para a rinite persistente, mas é indicada uma abordagem gradual para o tratamento da rinite persistente leve e moderada a grave. Para a rinite persistente leve, recomenda-se uma reavaliação após 2-4 semanas e o tratamento deve ser mantido, com uma possível redução no uso de corticosteroides intranasais, mesmo que os sintomas tenham diminuído. No entanto, caso o paciente apresente sintomas persistentes leves em uso de anti-histamínicos H1 ou cromonas, o uso de corticosteroide intranasal é apropriado. Para a doença persistente moderada a grave, recomenda-se o uso de corticosteroides intranasais como terapia de primeira linha. Para a congestão nasal grave, pode-se adicionar corticosteroide oral ou intranasal por 1 a 2 semanas ou descongestionante por menos de 10 dias. Se o paciente melhorar, o tratamento deve durar pelo menos três meses ou até que termine a temporada de pólen. Se o paciente não melhorar dentro de 2-4 semanas, apesar da adesão e do uso adequado dos medicamentos, comorbidades, como pólipos nasais, sinusite e exposição significativa a alergênios, devem ser consideradas, bem como a possibilidade de erro no diagnóstico. Uma vez que forem descartadas, as opções são aumentar a dose do corticosteroide intranasal, fazer uso de terapia combinada com anti-histamínico H1 (particularmente se os principais sintomas são espirro, prurido ou coriza), brometo de ipratrópio (se o principal sintoma é coriza), ou anti-histamínico H1 oral e descongestionante. O encaminhamento para especialistas pode ser considerado se o tratamento não for suficiente.

Para a rinoconjuntivite alérgica, o uso de corticosteroides tópicos nasais também reduz os sintomas oculares, presumivelmente através de um reflexo naso-ocular. Para alergias oculares que persistem ou ocorrem independentemente da rinite, o tratamento farmacológico consiste no uso de anti-histamínicos orais ou tópicos, descongestionantes nasais tópicos, estabilizadores de mastócitos e agentes anti-inflamatórios. Em geral, colírios não devem ser usados com lentes de contato. Os descongestionantes tópicos aliviam o eritema, a congestão e o edema, mas não afetam a resposta alérgica. A terapia combinada com anti-histamínicos e agentes vasoconstritores é mais eficaz que cada agente isoladamente. As medicações tópicas com propriedades, tanto anti-histamínicas quanto bloqueadoras dos mastócitos, fornecem os benefícios de alívio rápido dos sintomas e ação anti-inflamatória. Colírios de refrigeração antes do uso também podem proporcionar alívio relaxante. No entanto, as crianças podem ficar relutantes ao uso de colírios e preferem preparações orais. É muito importante prevenir contaminação, impedindo que a ponta do aplicador entre em contato com o olho ou a pálpebra. Alergias oculares graves podem ser tratadas com corticosteroides tópicos ou, raramente, orais. Nesse caso, é necessário encaminhamento para o oftalmologista, uma vez que estes tratamentos podem estar associados à elevação da pressão intraocular, infecções virais e formação de catarata.

A imunoterapia com alergênios pode ser bastante eficaz na rinoconjuntivite alérgica e diminuir a necessidade de medicamentos para controlar os sintomas a longo prazo.

1. Anti-histamínicos — Os anti-histamínicos ajudam a controlar o prurido, os espirros e a coriza. Os anti-histamínicos sedativos consistem em difenidramina, clorfeniramina, hidroxizina e clemastina. Os anti-histamínicos sedativos podem causar sonolência diurna e afetar negativamente o desempenho escolar e outras atividades, especialmente a direção. Loratadina, desloratadina, cetirizina e fexofenadina são exemplos de anti-histamínicos de segunda geração. A cetirizina está aprovada para uso em crianças com idade entre 6-23 meses (2,5 mg/dia), 2-5 anos (2,5-5,0 mg/dia ou 2,5 mg 2 vezes/dia) e 6 anos ou mais (5-10 mg/dia) e agora está disponível para venda sem receita médica. A loratadina está aprovada para uso em crianças com idade entre 2-5 anos (5 mg/dia) e 6 anos ou mais (10 mg/dia) e está disponível sem prescrição médica em comprimidos, comprimidos de rápida desintegração e formulações líquidas. A desloratadina está aprovada para uso em crianças com idade entre 6-11 meses (1 mg/dia), 1-5 anos (1,25 mg/dia) e para 12 anos ou mais (5 mg/dia). A fexofenadina está aprovada para crianças com idade de 6-23 meses (15 mg 2 vezes/dia), 2-11 anos (30 mg 2 vezes/dia) e 12 anos ou mais (60 mg 2 vezes/dia ou 180 mg 1 vez/dia). A levocetirizina (5 mg/dia) está aprovada para crianças com 6 anos de idade ou mais. A loratadina, a fexofenadina e a cetirizina estão disponíveis em combinação com a pseudoefedrina para pacientes com 12 anos ou mais. A azelastina está disponível em formulações nasais e oftálmicas. A levocabastina e a emedastina estão disponíveis em preparações oftálmicas. Elas não devem ser utilizadas no tratamento de irritação associada ao uso de lentes de contato e deve-se ter cuidado quando usadas na presença de lentes de contato gelatinosas.

2. Estabilizadores de mastócitos — O ipratrópio intranasal pode ser usado como terapia adjuvante para a coriza. O cromoglicato intranasal pode ser usado em monoterapia ou combinado a anti-histamínicos e descongestionantes orais. É mais eficaz quando usado de forma profilática, 1-2 borrifadas/narina,

4 vezes/dia. Esta dose pode ser reduzida se o controle dos sintomas for alcançado. Raramente, os pacientes se queixam de irritação ou queimação nasal. A maioria dos pacientes acha difícil manter a dosagem diária de quatro vezes. O cromoglicato também está disponível em forma de solução oftálmica (ver também Capítulo 15). Ele pode ser usado para tratar a conjuntivite papilar gigante e vernal. Outros estabilizadores de mastócitos oftálmicos são: lodoxamida solução a 0,1% (pode ser usado para ceratoconjuntivite vernal também), 1-2 gotas quatro vezes/dia; nedocromil de sódio 2%, 1-2 gotas duas vezes/dia; e pemirolasto de potássio 0,1%, 1-2 gotas, quatro vezes/dia.

3. Descongestionantes e agentes vasoconstritores — Os agentes α-adrenérgicos nasais ajudam a aliviar a congestão nasal, e os vasoconstritores oftálmicos aliviam o eritema ocular, o edema e a congestão. Descongestionantes nasais tópicos como a fenilefrina e a oximetazolina não devem ser usados por mais de quatro dias para episódios graves, pois o uso prolongado pode estar associado à rinite medicamentosa. Assim como acontece com os descongestionantes nasais, pode ocorrer um fenômeno de rebote (ou seja, conjuntivite medicamentosa com hiperemia e queimação/ardor) com o uso crônico de agentes vasoconstritores oftálmicos, como a nafazolina e a tetrahidrozolina. Descongestionantes orais, como pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, muitas vezes estão combinados a anti-histamínicos ou a expectorantes e antitussígenos em medicamentos para resfriado sem prescrição médica, mas não há dados convincentes que justifiquem o uso de descongestionantes sem prescrição médica para as doenças respiratórias superiores em crianças. Eles podem causar insônia, agitação, taquicardia e, raramente, arritmias cardíacas. O FDA recomendou a remoção da fenilpropanolamina de todos os medicamentos por conta do alerta de saúde pública sobre o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico associado ao seu uso.

4. Corticosteroides — *Sprays* de corticosteroides intranasais são eficazes no controle da rinite alérgica, se usados cronicamente. Eles são minimamente absorvidos em doses usuais e estão disponíveis como inaladores nasais pressurizados e sprays à base de água. *Sprays* nasais de mometasona e furoato de fluticasona foram aprovados para uso em crianças a partir dos 2 anos (uma pulverização em cada narina, uma vez/dia) e em crianças com 12 anos ou mais (duas pulverizações/narina, uma vez/dia). O *spray* nasal de propionato de fluticasona é aprovado para crianças de 4 anos ou mais, e os *sprays* nasais de budesonida e triancinolona são aprovados para as crianças de 6 anos ou mais (1-2 pulverizações/narina, 1 vez/dia). A flunisolida é aprovada para crianças de 6-14 anos (uma pulverização/narina, três vezes/dia ou duas pulverizações/narina, duas vezes/dia). A ciclesonida é aprovada para rinite alérgica sazonal em crianças de 6 anos ou mais e para aquelas com rinite alérgica perene de 12 anos ou mais, duas pulverizações em cada narina, uma vez/dia. Os efeitos colaterais incluem irritação nasal, dor e sangramento, embora a epistaxe ocorra em pacientes com rinite alérgica se os corticosteroides são usados cronicamente. Raramente, esses fármacos podem causar perfuração do septo. Doses excessivas podem produzir efeitos sistêmicos, especialmente se utilizados em combinação a esteroides orais para asma. A ação inicia dentro de horas, embora o benefício clínico geralmente não seja observado por uma semana ou mais. Eles podem ser eficazes isoladamente ou em conjunto com anti-histamínicos.

O uso de corticosteroides tópicos ou orais (p. ex., etabonato de loteprednol) para o tratamento de alergia ocular deve ser realizado em conjunto com o oftalmologista, devido ao risco das complicações mencionadas na seção anterior.

5. Outros agentes farmacológicos — O montelucaste é aprovado para rinite alérgica perene em crianças de 6 meses ou mais (4 mg/dia para idades 6-23 meses) e rinite alérgica sazonal em crianças de 2 anos ou mais nas doses já discutidas na seção anterior sobre Terapia Farmacológica no tratamento da asma crônica. Anti-histamínicos orais também estão disponíveis em combinação com descongestionantes. Cetorolaco, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), está disponível em solução oftálmica, mas deve ser evitado em pacientes com sensibilidade a ácido acetilsalicílico ou AINE e deve ser usado com precaução em pacientes submetidos a cirurgias oculares complicadas, pacientes com desenervação da córnea ou defeitos epiteliais, doenças da superfície ocular, diabetes melito ou artrite reumatoide. Preparações oftalmológicas de combinação estão disponíveis. Tanto a antazolina quanto a feniramina são formulações com anti-histamínicos e vasoconstritores. Soluções oftalmológicas com olopatadina 0,1%, epinastina 0,05% e cetotifeno 0,025% possuem ações anti-histamínicas e estabilizadoras dos mastócitos e podem ser usadas em crianças com idade superior a 3 anos, uma gota duas vezes/dia (diferença de 8 h entre as gotas), para a olopatadina, e a cada 8-12 h, para o cetotifeno, respectivamente. O fumarato de cetotifeno 0,025% está agora disponível como medicamento oftalmológico sem prescrição médica. A olopatadina 0,2% é a primeira medicação oftalmológica usada uma vez/dia que está disponível para o tratamento do prurido ocular associado à conjuntivite alérgica.

C. Tratamento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos, incluindo a turbinectomia, a polipectomia e a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais, raramente são indicados para a rinite alérgica ou sinusite hiperplásica crônica.

D. Imunoterapia

A imunoterapia com alergênios deve ser considerada quando os sintomas são graves e quando exposição a alergênios inalatórios é inevitável, sobretudo se as medidas sintomáticas falharam. A imunoterapia é a única forma de tratamento que pode alterar a progressão da doença. Não deve ser prescrita enviando o soro do paciente para laboratórios onde extratos à base de testes *in vitro* são preparados para o paciente (ou seja, a prática antiga de alergia). A imunoterapia subcutânea deve ser feita em serviços onde está presente um médico capacitado para tratar a anafilaxia. Pacientes com asma concomitante não devem receber a injeção se sua asma não está sob controle adequado (ou seja, os fluxos de pico antes da injeção estão inferiores a 80% do melhor valor individual), e o paciente deve esperar 25-30 minutos após a injeção antes de deixar o estabelecimento. Os resultados com a imunoterapia com um único alergênio apresentam taxas

de sucesso de aproximadamente 80%. A duração ideal do tratamento é desconhecida, mas dados sugerem que a imunoterapia por 3-5 anos pode ter benefícios duradouros.

Prognóstico

A rinoconjuntivite alérgica associada à sensibilização a alergênios domiciliares tende a ser prolongada, a menos que os alergênios específicos possam ser identificados e eliminados do ambiente. Na rinoconjuntivite alérgica sazonal, os sintomas são geralmente mais graves da adolescência até a vida adulta média. Após a mudança para uma região desprovida dos alergênios, os pacientes podem ficar livres de sintomas por vários anos, mas podem desenvolver novas sensibilidades a aeroalérgenos locais.

Bousquet J et al.; ARIA Workshop Group;World Health Organization: Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl):S147 [PMID: 11707753].

Meltzer EO et al. Burden of allergic rhinitis: Results from the pediatric allergies in America survey. J Allergy Clin Immunol 2009;124:S43–70 [PMID: 19592081].

Simons FER: Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004; 351:2203 [PMID: 15548781].

DERMATITE ATÓPICA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Prurido.
- Acometimento facial e extensor em lactentes e crianças jovens.
- Liquenificação flexural em crianças maiores e adolescentes.
- Dermatite crônica ou recorrente.
- História pessoal ou familiar de doença atópica.

Considerações gerais

A dermatite atópica é uma doença cutânea inflamatória crônica recorrente geralmente associada a alergias respiratórias. Mais da metade dos pacientes com dermatite atópica irá desenvolver asma e rinite alérgica — frequentemente ao ponto de superar a dermatite atópica. Foi observado que determinado subgrupo de pacientes com dermatite atópica possui mutações no gene que codifica a filagrina — uma proteína essencial para a função normal da barreira epidérmica. Esses pacientes apresentam doenças mais graves e persistentes e com início precoce. Mutações na filagrina também têm sido associadas ao maior risco de asma, mas apenas em pacientes com dermatite atópica. A dermatite atópica pode resultar em significativa morbidade, levando ao absenteísmo escolar, incapacidade profissional e estresse emocional. A doença se manifesta nas primeiras fases da infância, com início antes dos 5 anos de idade em cerca de 90% dos pacientes.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dermatite atópica não apresenta lesões cutâneas patognomônicas ou parâmetros laboratoriais. O diagnóstico se baseia em aspectos clínicos, incluindo prurido intenso, progressão crônica recorrente e morfologia e distribuição típicas das lesões cutâneas. A dermatite atópica aguda é caracterizada por pápulas eritematosas com intenso prurido associadas a escoriações, vesiculações e exsudato seroso; a dermatite atópica subaguda, por pápulas eritemato-escoriadas e descamativas; e a dermatite atópica crônica, por espessamento da pele com contornos acentuados (liquenificação) e pápulas fibróticas. Os pacientes com dermatite atópica crônica podem apresentar os três tipos de lesões ao mesmo tempo. Os pacientes geralmente têm uma pele seca e sem brilho. Durante a infância, a dermatite atópica acomete principalmente a face, o couro cabeludo e as superfícies extensoras das extremidades. A região da fralda é geralmente poupada. Quando acometida, pode ser secundária à infecções com Cândida. Em pacientes idosos com doença de longa duração, as pregas flexurais dos membros são os locais predominantemente acometidos.

B. Achados laboratoriais

A identificação dos alergênios é alcançada por meio de uma anamnese detalhada associada a testes cutâneos seletivos de hipersensibilidade imediata ou testes *in vitro*, quando apropriado. Testes cutâneos negativos com controles adequados têm um alto valor preditivo para afastar um alergênio suspeito. Testes cutâneos positivos têm uma menor correlação com os sintomas clínicos em casos de suspeita de dermatite atópica induzida por alergênios alimentares e, por isso, devem ser confirmados com testes alimentares duplo-cegos e controlados com placebo, a menos que haja uma história coincidente de anafilaxia ao alimento suspeito. Como alternativa, os níveis de IgE específica para leite, ovo, amendoim, peixe e proteínas têm sido estabelecidos por meio do ensaio ImmunoCAP Phadia, que se correlaciona com uma chance superior a 95% de uma reação clínica.

Níveis elevados de IgE podem ser demonstrados em 80-85% dos pacientes com dermatite atópica, e um número semelhante de pacientes apresenta positividade nos testes cutâneos imediatos ou nos testes *in vitro* com alergênios alimentares e inalatórios. Vários estudos bem controlados sugerem que alergênios específicos podem influenciar na evolução da doença. No entanto, os fatores desencadeadores da doença clínica não podem ser previstos simplesmente pela realização de testes de alergia. Testes alimentares duplo-cegos e controlados com placebo mostram que os alergênios alimentares podem causar exacerbações em determinado subgrupo de pacientes com dermatite atópica. Embora as lesões induzidas por testes positivos isolados sejam geralmente transitórias, testes repetidos, que são mais fidedignos à exposição na vida real, podem resultar em lesões eczematosas. Além disso, a exclusão de alergênios alimentares resulta em melhora da doença cutânea e diminuição da liberação espontânea de histamina pelos basófilos. A exacerbação da dermatite atópica pode ocorrer com a exposição a aeroalérgenos, como

ácaros da poeira domiciliar, e tem-se evidenciado que medidas de controle ambiental resultam em melhora clínica. Os pacientes podem fazer testes de IgE específicos direcionados às toxinas do *Staphylococcus aureus* secretadas na pele, e isso tem maior correlação com a gravidade clínica do que os níveis séricos totais de IgE. Pode haver eosinofilia. A biópsia cutânea de rotina não diferencia a dermatite atópica de outros processos eczematosos, mas pode ser útil em casos atípicos. Estão disponíveis testes para identificação das mutações mais comuns do gene da filagrina com o uso do DNA de raspados bucais. O teste pode identificar os pacientes que seriam mais propensos ao desenvolvimento de dermatite atópica persistente mais grave, bem como a sensibilizações alérgicas e asma.

Diagnóstico diferencial

A escabiose pode se manifestar como uma doença cutânea pruriginosa. Contudo, a distribuição nas zonas genitais e axilares e a presença de lesões lineares, bem como raspados cutâneos podem ajudar a diferenciá-la da dermatite atópica. A dermatite seborreica pode ser diferenciada pela ausência de prurido significante, sua predileção pelo couro cabeludo (a chamada crosta láctea) e presença de crostas ásperas e amareladas. A dermatite alérgica de contato pode ser sugerida pela distribuição das lesões com maior demarcação de dermatite do que na dermatite atópica. Ocasionalmente, a dermatite de contato alérgica sobreposta à dermatite atópica pode aparecer como uma exacerbação aguda da doença subjacente. O eczema numular caracteriza-se por placas em forma de moeda. Embora incomum em crianças, a micose fungoide ou o linfoma cutâneo de células T têm sido descritos e são diagnosticados por biópsia da pele. A erupção eczematosa tem sido relatada em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outras doenças que podem se assemelhar à dermatite atópica são: síndrome de Wiskott-Aldrich, doença de imunodeficiência combinada grave, síndrome de hiper-IgE, síndrome IPEX (distúrbio imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X), síndrome da deficiência de zinco, fenilcetonúria e doença de Letterer-Siwe.

Complicações

Complicações oculares associadas à dermatite atópica podem levar a uma importante morbidade. A ceratoconjuntivite atópica é sempre bilateral, e os sintomas consistem em prurido, ardor, lacrimejamento e secreção mucoide abundante. Ela está frequentemente associada à dermatite palpebral e blefarite crônica, resultando em deficiência visual por conta das cicatrizes corneanas (ver Capítulo 15). Acredita-se que o ceratocone na dermatite atópica resulta da fricção persistente dos olhos em pacientes com dermatite atópica e rinite alérgica. A catarata subcapsular anterior pode se desenvolver durante a adolescência ou início da vida adulta.

Pacientes com dermatite atópica têm maior susceptibilidade à infecção ou colonização por diversos organismos, como, por exemplo, infecções virais por herpes simples, molusco contagioso e papilomavírus humano. É importante notar que até mesmo a presença de história pregressa de dermatite atópica é considerada contraindicação para a administração da vacina atual contra a varíola (vaccinia). A presença concomitante de dermatofitose pode levar à exacerbação da dermatite atópica. *S. aureus* pode ser cultivado da pele de mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica, em comparação a apenas 5% dos indivíduos normais. Os pacientes com dermatite atópica frequentemente apresentam culturas positivas de *S. aureus* secretor de toxinas da pele e podem fazer anticorpos IgE específicos contra as toxinas encontradas na pele. As toxinas do *S. aureus* podem atuar como superantígenos, contribuindo para a inflamação persistente ou exacerbações da dermatite atópica. Pacientes sem sinais evidentes de superinfecção podem ter uma melhor resposta à terapia combinada de agentes antiestafilocócicos com corticosteroides tópicos do que a monoterapia com corticosteroide. Embora a pustulose estafilocócica recorrente possa ser um importante problema na dermatite atópica, as infecções invasivas por *S. aureus* raramente ocorrem e devem levantar a possibilidade de uma possível imunodeficiência, como a síndrome de hiper-IgE. Os pacientes com dermatite atópica podem ser predispostos à colonização e infecção por microrganismos devido à diminuição da síntese de peptídeos antimicrobianos na pele, que pode ser mediada pelo aumento dos níveis de citocinas do tipo TH2.

Os pacientes com dermatite atópica frequentemente apresentam dermatite nas mãos, que é geralmente irritante e agravada por repetidas lavagens.

Distúrbios nutricionais podem resultar de restrições alimentares sem motivo e desnecessariamente rigorosas impostas pelos médicos e pais.

O mau desempenho escolar e os distúrbios de comportamento podem ser consequências do prurido intenso frequente e descontrolado, perda de sono e baixa autoestima. A doença grave pode levar a problemas de interação social e autoestima.

Tratamento

A. Medidas gerais

Os pacientes com dermatite atópica têm um baixo limiar de resposta irritante. Evitar substâncias irritantes, como detergentes, produtos químicos e abrasivos, bem como extremos de temperatura e umidade, é importante no controle da doença. Roupas novas devem ser lavadas para reduzir o teor de formaldeído e outros produtos químicos. Como detergentes residuais em roupas lavadas podem ser irritantes, aconselha-se usar detergente líquido, ao invés de detergente em pó, e adicionar mais um ciclo de enxágue. Tecidos oclusivos devem ser evitados em favor de roupas de algodão. A temperatura nos ambientes domésticos e de trabalho deve ser controlada para minimizar a sudorese. A natação é geralmente bem tolerada; entretanto, como as piscinas são tratadas com cloro ou bromo, os pacientes devem tomar banho e usar limpadores suaves para remover essas substâncias químicas e, em seguida, aplicar cremes hidratantes ou agentes oclusivos. A luz solar pode ser benéfica para alguns pacientes com dermatite atópica, mas protetores solares não irritantes devem ser usados para evitar queimaduras solares. A exposição solar prolongada pode causar perdas por evaporação, superaquecimento e transpiração, que podem ser irritantes.

Em crianças que foram submetidas a testes alimentares controlados, ovos, leite, amendoim, soja, trigo e peixe representam cerca de 90% dos alergênios alimentares que agravam a dermatite atópica. A não ingestão dos alimentos implicados em testes controlados pode levar a uma melhora clínica. Dietas de eliminação excessiva, que podem ser nutricionalmente deficientes e onerosas, quase nunca são necessárias, porque mesmo os pacientes com múltiplos testes cutâneos positivos raramente reagem a mais de três alimentos nos testes cegos.

Em pacientes que demonstram testes de IgE específicos contra alergênios de ácaros, as medidas de controle ambiental que visam a reduzir a carga de ácaros melhoram a dermatite atópica. Estas incluem a utilização de capas de travesseiros e colchões à prova de ácaros, lavagem semanal de roupas com água quente, redução dos níveis de umidade no domicílio e, em alguns casos, remoção de tapetes do quarto.

O aconselhamento pode ser benéfico quando o paciente lida com as frustrações associadas à dermatite atópica. Relaxamento, modificação comportamental e treinamento por *biofeedback* podem ajudar os pacientes com os hábitos de prurido. Pacientes com doença grave ou desfigurante podem necessitar de psicoterapia.

Os médicos devem fornecer ao paciente e à família tanto informações gerais quanto recomendações por escrito de cuidados específicos da pele. O paciente ou os pais devem demonstrar adequada compreensão para que se possa garantir um bom resultado. Panfletos educativos e um vídeo sobre dermatite atópica podem ser obtidos na *Eczema National Association*, uma organização nacional sem fins lucrativos e coordenada por pacientes, em: (800) 818-7546; http://www.nationaleczema.org.*

B. Hidratação

Pacientes com dermatite atópica têm perdas por evaporação devido à barreira cutânea defeituosa, assim o enxágue da área acometida ou banhos de 10-15 minutos em água morna acompanhados da aplicação de agentes oclusivos para a retenção de água absorvida são componentes essenciais do tratamento. A adição de farinha de aveia ou bicarbonato de sódio ao banho pode oferecer uma sensação de alívio para alguns pacientes, mas não melhora a absorção de água. A dermatite atópica no rosto ou pescoço pode ser tratada com a aplicação de toalhas ou panos de rosto umedecidos nas áreas envolvidas. O pano pode ser mais facilmente aceito pela criança se for transformado em uma máscara e também permite que o paciente maior permaneça ativo. Lesões limitadas às mãos e pés podem ser tratadas pela imersão das extremidades em uma bacia. Banhos diários em banheira podem ser necessários e devem ser tomados várias vezes ao dia nos períodos de exacerbação da dermatite atópica, ao passo que os banhos de chuveiro podem ser apropriados para pacientes com doença leve. É importante o uso de preparação oclusiva alguns minutos após a umidificação da pele para evitar evaporação, que é tanto ressecante quando irritante.

C. Hidratantes e substâncias oclusivas

Emolientes eficazes associados à terapia de hidratação ajudam na cicatrização da pele e podem reduzir a necessidade de corticosteroides tópicos. Os hidratantes estão disponíveis como loções, cremes e pomadas. Como as loções contêm mais água do que os cremes, elas causam maior ressecamento devido a seu efeito evaporador. Conservantes e fragrâncias em loções e cremes podem causar irritação cutânea. Os hidratantes geralmente precisam ser aplicados várias vezes ao dia e de forma prolongada e, por isso, devem ser adquiridos no maior tamanho disponível. Encurtamento Crisco pode ser substituído como uma alternativa barata. A vaselina é um agente oclusivo eficaz quando utilizada para selar a água após o banho. Cremes não esteroides tópicos aprovados como dispositivos médicos (dessa forma, vendidos apenas com prescrição médica) para alívio e tratamento dos sinais e sintomas das dermatoses incluem Atopiclair, MimyX, EpiCeram e Eletone.

D. Corticosteroides

Os corticosteroides reduzem a inflamação e o prurido na dermatite atópica. Os corticosteroides tópicos podem diminuir a colonização por *S. aureus*. Os corticosteroides sistêmicos, incluindo a prednisona oral, devem ser evitados no tratamento das doenças crônicas e recorrentes. A melhora dramática observada com os corticosteroides sistêmicos pode estar associada a uma exacerbação igualmente drástica da dermatite atópica após a interrupção. Os corticosteroides tópicos estão disponíveis em uma ampla variedade de formulações, variando de preparações de alta potência a preparações de baixa potência (ver Quadro 14-3). A escolha de um produto específico depende da gravidade e distribuição das lesões cutâneas. Os pacientes devem ser orientados acerca da potência de sua preparação de corticosteroide e de seus efeitos colaterais potenciais. Em geral, deve-se usar o agente menos potente que seja eficaz. No entanto, a escolha de preparações muito fracas pode resultar na persistência ou no agravamento da dermatite atópica. Os efeitos colaterais consistem em adelgaçamento da pele, telangiectasias, contusões, hipopigmentação, acne e estrias, embora estas ocorram com pouca frequência, quando corticosteroides tópicos de potência baixa ou moderada são utilizados adequadamente. Em contraste, o uso de corticosteroides tópicos potentes por períodos prolongados — especialmente sob oclusão — pode resultar em significativas alterações atróficas, bem como efeitos colaterais sistêmicos. A face (sobretudo as pálpebras) e as áreas intertriginosas são especialmente sensíveis aos efeitos colaterais dos corticosteroides, e apenas as preparações de baixa potência devem ser usadas rotineiramente nestas áreas. Como os corticosteroides tópicos estão disponíveis comercialmente em diversas apresentações, como pomadas, cremes, loções, soluções, géis e sprays, não há necessidade de misturá-los. As pomadas são mais oclusivas e, no geral, proporcionam uma melhor oferta do medicamento enquanto evitam perdas por evaporação. No entanto, em ambientes úmidos, os cremes podem ter melhor tolerância do que as pomadas, pois o aumento da oclusão pode provocar prurido ou mesmo foliculite. Cremes e loções, sendo mais fáceis de espalhar, podem contribuir para o ressecamento e irritação da pele. As soluções podem ser utilizadas nas áreas do couro cabeludo e áreas pilíferas, embora possam ser irritantes, especialmente em lesões abertas. Com a melhora clínica, corticosteroides menos potentes

* N. de R.T. No Brasil, a entidade mais ligada à área é a Associação Brasileira de Asmáticos, telefone: 0800 7738199.

devem ser prescritos e a frequência do uso deve ser diminuída. Os corticosteroides tópicos podem ser interrompidos quando a inflamação acabar, mas os hidratantes devem ser mantidos. Vários esteroides tópicos, incluindo o creme de fluticasona 0,05% e o hidrogel de desonida 0,05%, foram aprovados para crianças a partir dos 3 meses de idade por até 28 dias.

E. Inibidores de calcineurina tópicos

Tacrolimo e pimecrolimo são agentes imunomoduladores que inibem a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, bem como outros mediadores alérgicos e células-alvo fundamentais na inflamação alérgica. Eles estão disponíveis em formulações tópicas, e estudos a longo prazo de até 12 meses têm confirmado sua eficácia e segurança. A queimação no local da aplicação, que ocorre mais frequentemente com a pomada de tacrolimo, é o efeito colateral mais comum, embora seja geralmente um problema passageiro. A pomada de tacrolimo — 0,03% para crianças entre 2-15 anos de idade e 0,1% para pacientes maiores — está aprovada para o uso a curto prazo e a longo prazo intermitente duas vezes/dia para a dermatite atópica moderada a grave. O creme de pimecrolimo a 1% está aprovado para pacientes de 2 anos ou mais que apresentam dermatite atópica leve a moderada. Como precaução, os pacientes devem usar filtro solar com ambas as medicações. Mais recentemente, vários estudos em crianças com mais de 3 meses de idade apresentando todos as gravidades da doença têm sido realizados por até 12 meses com creme de pimecrolimo a 1% usado no primeiro sinal de atividade da doença (p. ex., eritema e prurido). Com esta abordagem de intervenção precoce, a necessidade do uso de corticosteroides tópicos reduziu significantemente.

Embora não haja evidência de relação causal entre o câncer e o uso de inibidores da calcineurina tópicos, o FDA emitiu uma advertência sobre o creme de pimecrolimo e a pomada de tacrolimo devido à falta de dados de segurança a longo prazo (ver bulas norte-americanas para Elidel [Novartis] e Protopic [Astellas]). Os novos rótulos afirmam que esses medicamentos são recomendados como tratamento de segunda linha e que, atualmente, a sua utilização em crianças com menos de 2 anos de idade não está recomendada.

F. Preparações de alcatrão

As preparações de alcatrão são usadas principalmente em xampus e raramente como aditivos para banho. Os efeitos colaterais associados aos produtos de alcatrão consistem em ressecamento ou irritação da pele, especialmente se aplicados sobre a pele inflamada, e, mais raramente, reações de fotossensibilidade e foliculite.

G. Compressas úmidas

Compressas úmidas são usadas juntamente com a hidratação e os corticosteroides tópicos, principalmente para o tratamento da dermatite atópica grave. Elas também podem ser usadas como uma barreira eficaz contra a escoriação persistente que muitas vezes compromete o tratamento. Curativos de corpo inteiro podem ser aplicados com o uso de pijamas úmidos ou ceroulas longas com pijama seco ou agasalho por cima. As mãos e os pés podem ser cobertos por meias umedecidas com meias secas por cima. Como alternativa, gazes umedecidas cobertas com uma camada de gaze seca podem ser usadas e fixadas com elástico. Os curativos podem ser removidos quando ressecarem, geralmente após várias horas, e são mais tolerados na hora de dormir. O uso incorreto de compressas úmidas pode resultar em resfriamento e maceração da pele, ou infecção secundária.

H. Terapia anti-infecciosa

A antibioticoterapia sistêmica pode ser importante no tratamento de dermatite atópica infectada secundariamente com *S. aureus*. Quando há acometimento de áreas limitadas, antibióticos tópicos como mupirocina ou retapamulina em pomada podem ser eficazes. Cefalosporinas de primeira e segunda geração ou penicilina semissintética geralmente são a primeira escolha para o tratamento oral, uma vez que organismos resistentes à eritromicina são bastante comuns. A antibioticoterapia de manutenção é raramente indicada e pode resultar na colonização por bactérias resistentes à meticilina. Alguns dermatologistas pediátricos têm recomendado banhos com água sanitária (hipoclorito de sódio a 6%, 1/2 copo em uma banheira cheia de água) duas vezes/semana, em combinação à mupirocina nasal (duas vezes/dia durante cinco dias consecutivos por mês) para pacientes com recidiva de *S. aureus* resistente à meticilina.

O eczema herpético disseminado geralmente requer tratamento com aciclovir sistêmico. Pacientes com lesões cutâneas herpéticas recorrentes podem receber aciclovir oral profilático. Dermatofitoses superficiais e infecções por *Malassezia sympodialis* podem ser tratadas com agentes antifúngicos tópicos ou (raramente) sistêmicos.

I. Agentes antipruriginosos

O prurido é geralmente o sintoma menos tolerado da dermatite atópica. Anti-histamínicos orais e ansiolíticos podem ser eficazes devido aos seus efeitos tranquilizantes e sedativos, sendo tomados principalmente à noite, para evitar sonolência diurna. Os anti-histamínicos não sedativos podem ser menos eficazes no tratamento do prurido, embora efeitos benéficos tenham sido relatados em estudos cegos. O uso de anti-histamínicos tópicos e anestésicos locais deve ser evitado devido ao risco de sensibilização.

J. Doenças recalcitrantes

Os pacientes que são eritrodérmicos ou que parecem intoxicados podem precisar ser hospitalizados. A hospitalização também pode ser necessária para aqueles com doença grave que não respondem bem ao tratamento ambulatorial. Há geralmente melhora clínica marcante quando o paciente é removido do contato com alergênios ou estressores ambientais. No hospital, a adesão à terapia pode ser monitorada, o paciente e a família podem receber forte orientação e testes provocativos controlados podem ser realizados para ajudar a identificar fatores desencadeantes.

O tratamento com luz ultravioleta pode ser útil para a dermatite atópica recalcitrante crônica em um subgrupo de pacientes sob a supervisão de um especialista. A fotoquimioterapia com a terapia de metoxipsoraleno oral seguida de UVA (ultravioleta A) tem sido usada em um número limitado de crianças com dermatite atópica grave que não responde a outras terapias, e melhora significativa foi observada. No entanto, o aumento do risco a longo prazo deste tratamento para o desenvolvimento de neoplasias cutâneas impede seu uso generalizado.

Estão disponíveis alguns dados publicados sobre o uso da ciclosporina (agente imunossupressor sistêmico) em crianças. Em um estudo aberto, crianças que receberam ciclosporina oral, 5 mg/kg/dia durante seis semanas, melhoraram significativamente e toleraram bem o tratamento. Infelizmente, a interrupção do tratamento resultou em recidiva, embora a taxa tenha sido variável. As doses de pacientes tratados com este agente devem ser adaptadas até se obter a menor dose eficaz possível após a doença ter sido controlada com monitoração adequada, sob os cuidados de um especialista familiarizado com este fármaco.

K. Tratamentos experimentais e não provados

Vários ensaios clínicos não controlados têm sugerido que a dessensibilização a alergênios específicos pode melhorar a dermatite atópica; no entanto, ensaios clínicos controlados com extratos padronizados de alergênios relevantes na dermatite atópica são necessários antes que esta forma de terapia possa ser recomendada. O tratamento da dermatite atópica com altas doses de imunoglobulina e omalizumabe via intravenosa está atualmente sob investigação. Embora os distúrbios no metabolismo dos ácidos graxos essenciais tenham sido relatados em pacientes com dermatite atópica, ensaios controlados com óleo de peixe e de prímula não mostraram nenhum benefício clínico.

Prognóstico

Embora se considere que a maioria das crianças supera a dermatite atópica na adolescência, estudos recentes apresentam resultados menos otimistas. Em um estudo, a dermatite atópica desapareceu em apenas 18% das crianças acompanhadas da infância até os 13 anos, embora os sintomas tenham se tornado menos graves em 65%. Em um estudo prospectivo da Finlândia, 77-91% dos pacientes adolescentes em uso de tratamento para dermatite atópica moderada a grave apresentaram dermatite persistente ou com recidivas frequentes quando adultos, embora apenas 6% com doença grave. Mais da metade dos adolescentes em tratamento para dermatite leve tiveram recidiva da doença quando adultos. Os adultos cuja dermatite atópica da infância cursa em remissão por alguns anos podem apresentar dermatite das mãos, especialmente se as atividades diárias requerem repetidas lavagens da mão.

Akdis CA et al.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006;118:152 [PMID: 16815151].

Boguniewicz M et al.: A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg 2008;27:115 [PMID: 18620133].

Boguniewicz M et al.: Clinical pearls: Atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:40 [PMID: 16815136].

Fonacier L et al.: Report of the Topical Calcineurin Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1249 [PMID: 15940142].

Huang JT et al.: Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. Pediatrics 2009;123:e808 [PMID: 19403473].

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Urticária: pápulas eritematosas, branqueáveis, circunscritas, pruriginosas e edemaciadas, variando de 1 a 2 milímetros a vários centímetros de diâmetro e acometendo a derme superficial. Lesões individuais podem coalescer.
- Angioedema: edema estendendo-se até a derme profunda ou tecido subcutâneo.
- Os dois resolvem sem sequelas — a urticária geralmente dentro de horas (raramente lesões individuais com duração de até 24 h), angioedema, em 72 h.

Considerações gerais

Urticária e angioedema são condições dermatológicas comuns, ocorrendo, em algum momento, em até 25% da população. Cerca de metade dos pacientes terão urticária e angioedema concomitantemente, 40% terão apenas urticária e 10% apenas angioedema. As lesões urticariformes são arbitrariamente designadas como agudas, de duração inferior a seis semanas, ou crônicas, durando mais de seis semanas A urticária aguda e crônica também pode ser distinguida por diferenças nas características histológicas. A presença de história de atopia é comum na urticária aguda ou no angioedema. Em contraste, a atopia não parece ser um fator de urticária crônica.

Degranulação mastocitária, vênulas dilatadas e edema da derme estão presentes na maioria das formas de urticária ou angioedema. As células dérmicas inflamatórias podem estar esparsas ou densas, dependendo da cronicidade das lesões. Acredita-se que os mastócitos possuam um papel crítico na patogênese da urticária e angioedema por meio da liberação de vários mediadores vasoativos. A ativação e desgranulação dos mastócitos podem ser desencadeadas por estímulos diferentes, incluindo ligação cruzada de IgE ligado ao receptor Fc por alergênios ou anticorpos anti-FcεRI. Mecanismos não mediados por IgE também foram identificados, incluindo anafilatoxinas do complemento (C3a, C5a), corantes radiológicos e estímulos físicos. A lesões urticariformes crônicas têm maior número de células mononucleares perivasculares, consistindo principalmente em células T. Há também um aumento acentuado nos mastócitos cutâneos. A causa da doença aguda pode ser identificada em cerca de metade dos pacientes e inclui alergênios como alimentos, aeroalérgenos, látex, fármacos e venenos de insetos. Agentes infecciosos, incluindo estreptococos, micoplasmas, vírus da hepatite B e vírus Epstein-Barr, podem causar urticária aguda. A urticária e o angioedema podem ocorrer após a administração de hemoderivados ou de imunoglobulinas. Isto resulta da formação do complexo imune com a ativação de complemento, alterações vasculares e desencadeamento de mastócitos por anafilatoxinas. Analgésicos opiáceos, polimixina B, tubocurarina e contrastes radiológicos podem provocar urticária aguda por ativação direta dos mastócitos. Esses distúrbios também podem ocorrer após

ingestão de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides (ver adiante a seção sobre as Reações Adversas a Medicamentos e Produtos Biológicos).

As urticárias físicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios, em que a urticária ou o angioedema são provocados por estímulos físicos, incluindo pressão, frio, calor, água ou vibrações. O dermografismo é a forma mais comum de urticária física, afetando até 4% da população, e ocorre em locais de pele submetidos a estímulos mecânicos. Muitas urticárias físicas são consideradas agudas porque as lesões são geralmente rápidas no início, com resolução em questão de horas. No entanto, os sintomas podem recidivar por meses ou anos. A causa da urticária crônica não se deve a alergias e normalmente não pode ser determinada. Pode estar associada a uma doença subjacente, como doenças tireoidianas. Alguns estudos têm demonstrado autoanticorpos IgG dirigidos ao receptor de alta afinidade para IgE ou ao IgE, sugerindo que a urticária crônica pode ser uma doença autoimune.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A urticária ou o angioedema induzidos pelo frio podem ocorrer dentro de minutos após exposição à temperatura ambiente baixa ou quando a pele é aquecida após contato direto com o frio. Manifestações sistêmicas incluem cefaleia, sibilância e síncope. Se todo o corpo é resfriado, como pode ocorrer durante a natação, podem ocorrer hipotensão e colapso. Foram descritas duas formas de urticária ao frio hereditária dominante. A forma imediata é conhecida como urticária ao frio familiar, em que aparecem máculas eritematosas, ao invés de pápulas, juntamente com febre, artralgias e leucocitose. A forma tardia consiste em edemas eritematosos e profundos que se desenvolvem 9-18 horas após a exposição ao frio local sem lesões imediatas.

Na urticária solar, que ocorre minutos após a exposição à luz de comprimento de onda adequado, prurido é seguido de eritema morbiliforme e urticária.

A urticária colinérgica ocorre após o aumento da temperatura corporal e da pele e normalmente se desenvolve após banho ou ducha quente, exercício ou episódios de febre. Episódios ocasionais são desencadeados por estresse ou ingestão de certos alimentos. A erupção aparece como pequenas pápulas puntiformes, envolvidas por extensas áreas de eritema. Raramente, as lesões urticariformes se tornam confluentes e há desenvolvimento de angioedema. As características associadas podem incluir uma ou mais das seguintes: cefaleia, síncope, broncospasmo, dor abdominal, vômitos e diarreia. Em casos graves, pode ocorrer anafilaxia sistêmica. Na urticária ou angioedema por pressão, edemas eritematosos, profundos e dolorosos ocorrem imediatamente ou 4-6 horas depois que a pele foi exposta à pressão. A forma imediata é frequentemente associada a dermografismo. A forma tardia, que pode estar associada a febre, calafrios e artralgias, pode ser acompanhada pelo aumento da velocidade de hemossedimentação e leucocitose. As lesões são muitas vezes difusas, sensíveis, dolorosas e não pruriginosas, que geralmente desaparecem dentro de 48 horas.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são selecionados com base na história e nos achados físicos. Testes para anticorpos IgE específicos a alergênios alimentares ou inalatórios podem ser úteis, implicando em uma causa potencial. Exames específicos para a urticária física, como o teste do cubo de gelo ou o teste da pressão, podem ser indicados. Injeção intradérmica de metacolina reproduz os sintomas clínicos localmente em cerca de um terço dos pacientes com urticária colinérgica. Uma cultura da garganta para infecção por estreptococos pode ser necessária na urticária aguda. Na urticária crônica, estudos de triagem específicos para a pesquisa de doenças subjacentes podem ser indicados, incluindo hemograma completo, VHS, bateria, bioquímica e exame de urina. Anticorpos antitireoideanos podem ser considerados. O teste intradérmico com o soro do paciente tem sido sugerido como um método de detecção da atividade liberadora de histamina, incluindo autoanticorpos (teste cutâneo do soro autólogo). Foi observado que marcadores de ativação de basófilos e mastócitos, incluindo CD63 e CD203c, têm sua expressão aumentada em pacientes com urticária autoimune bem caracterizada. Outros testes devem ser feitos com base na suspeita de uma doença subjacente específica. Se a história ou a aparência das lesões urticariformes sugerem vasculite, uma biópsia da pele é indicada para imunofluorescência. Diários do paciente ocasionalmente podem ser úteis para determinar a causa da urticária recorrente. Testes de eliminação de alimentos ou drogas podem ser considerados.

Diagnóstico diferencial

As lesões urticariformes são reconhecidas facilmente — o grande dilema é o diagnóstico etiológico. As lesões de vasculite urticariforme normalmente duram mais de 24 h. A "urticária papulosa" é o termo utilizado para caracterizar pápulas múltiplas causadas por picadas de insetos, encontradas principalmente nas extremidades, e não é uma urticária verdadeira. O angioedema pode ser distinguido de outras formas de edema porque é transitório, assimétrico, não depressível e não ocorre predominantemente em zonas dependentes. O angioedema hereditário é uma doença autossômica dominante rara, causada por uma deficiência quantitativa ou funcional do inibidor C1 esterase e caracterizada por angioedema episódico, frequentemente grave e que não causa prurido na pele, trato gastrintestinal ou trato respiratório superior. Pode ocorrer angioedema da laringe, potencialmente letal.

Complicações

Em casos graves de urticária colinérgica, anafilaxia sistêmica pode se desenvolver. Na doença induzida pelo frio, resfriamento repentino de todo o corpo, como pode ocorrer com a natação, pode resultar em hipotensão e colapso.

Tratamento

A. Medidas gerais

O tratamento mais eficaz é a identificação e a prevenção do agente desencadeante. Infecções subjacentes devem ser tratadas apropriadamente. Pacientes com urticárias físicas devem evitar

os estímulos físicos relevantes. Pacientes com urticária pelo frio devem ser aconselhados a não nadar sozinhos, e deve ser prescrito adrenalina autoinjetável em caso de desgranulação generalizada dos mastócitos com a imersão em água fria ou outras exposições generalizadas ao frio.

B. Anti-histamínicos

Para a maioria dos pacientes, anti-histamínicos H1 administrado por via oral ou sistêmica são a base do tratamento. Os anti-histamínicos são mais eficazes quando administrados de forma contínua e não após o aparecimento das lesões. Para sintomas incidentais, pode ser necessário aumentar a dose. No caso de urticária pelo frio, o melhor tratamento parece ser cipro-heptadina. A urticária colinérgica pode ser tratada com hidroxizina, e o dermografismo, com hidroxizina ou difenidramina. A adição de anti-histamínicos H2 pode beneficiar alguns pacientes que não respondem aos antagonistas dos receptores H1. Anti-histamínicos de segunda geração (discutido na Rinoconjuntivite Alérgica) são de longa ação, mostram bons níveis teciduais, causam nenhuma ou pouca sedação em doses habituais e não possuem efeitos anticolinérgicos. Em adolescentes que estão na idade de dirigir ou operar máquinas, anti-histamínicos não sedativos devem ser usados durante o dia, e anti-histamínicos sedativos antes de dormir, se necessário. Os pacientes com urticária podem requerer tratamento com doses superiores às habituais de anti-histamínicos.

C. Corticosteroides

Embora os corticosteroides não sejam normalmente indicados no tratamento da urticária aguda ou crônica, casos recalcitrantes graves podem necessitar de terapia em dias alternados na tentativa de se diminuir a atividade da doença e facilitar o controle com anti-histamínicos. Os corticosteroides sistêmicos podem também ser necessários no tratamento da urticária ou angioedema secundários à vasculite necrosante, uma ocorrência rara em pacientes com doença do soro ou doenças vasculares e do colágeno.

D. Outros agentes farmacológicos

Estudos limitados sugerem que alguns pacientes podem se beneficiar do tratamento com antagonistas dos receptores dos leucotrienos. A doxepina, um antidepressivo tricíclico, bloqueia tanto os receptores de histamina H1 quanto H2 e pode ser particularmente útil na urticária crônica, embora a sua utilização possa ser limitada pelo efeito colateral sedativo. Um número limitado de pacientes — incluindo pacientes eutireodianos — com urticária crônica e anticorpos antitireoideanos melhoraram ao receber hormônio tireoideano, embora este tratamento ainda seja controverso. O tratamento de urticária crônica com hidroxicloroquina, sulfassalazina, ciclosporina, imunoglobulina intravenosa, ou omalizumabe deve ser considerado para investigação.

Prognóstico

A remissão espontânea da urticária e do angioedema é frequente, mas alguns pacientes têm um curso prolongado, especialmente aqueles com urticária física. Em um estudo de história natural, cerca de 58% das crianças com urticária crônica ficaram livre dos sintomas após seis meses. Tranquilidade é importante, visto que esta doença pode causar uma frustração significante. O acompanhamento periódico é indicado, particularmente para pacientes com edema de laringe, para monitorar a possível causa básica.

Boguniewicz M: The autoimmune nature of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc 2008;29:433 [PMID: 18926050].

Simons FE et al.: H1-antihistamine treatment in young atopic children: Effect on urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99:261 [PMID: 17910330].

Zuberbier T et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009: 64:1417 [PMID: 19772512].

Zuberbier T et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. Allergy 2009;64:1427 [PMID: 19772513].

ANAFILAXIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Reação alérgica grave que tem rápido início e pode causar morte após exposição a alergênios em uma pessoa previamente sensibilizada.
- Prurido generalizado, ansiedade, urticária, angioedema, sensação de "garganta cheia", sibilância, dispneia, hipotensão e colapso.

Considerações gerais

Anafilaxia é uma síndrome clínica aguda de risco à vida que ocorre quando grandes quantidades de mediadores inflamatórios são rapidamente liberados de mastócitos e basófilos após exposição a alergênios em pacientes previamente sensibilizados.

Reações anafilactoides mimetizam a anafilaxia, mas não são mediadas por anticorpos IgE. Elas podem ser mediadas por anafilatoxinas, como C3a ou C5a, ou por agentes degranuladores de mastócitos não imunes. São listadas algumas das causas comuns de anafilaxia ou reações anafilactoides no Quadro 36-6. A anafilaxia idiopática, por definição, não tem causa externa reconhecida. A história clínica é a ferramenta mais importante ao dar o diagnóstico de anafilaxia.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de anafilaxia ou reações anafilactoides dependem dos órgãos acometidos. O início geralmente ocorre dentro de minutos após a exposição ao agente agressor e pode ser de duração curta, prolongada ou bifásica, com recidiva após várias horas a despeito do tratamento.

Quadro 36-6 Causas comuns de reações alérgicas e pseudoalérgicas sistêmicas

Causas de anafilaxia
Fármacos
Antibióticos
Agentes anestésicos
Alimentos
Amendoim, noz, marisco e outros
Substâncias biológicas
Látex
Insulina
Extratos alergênios
Antissoro
Hemoderivados
Enzimas
Anticorpos monoclonais (p. ex. omalizumabe)
Venenos de insetos
Causas de reações anafilactoides
Contraste radiológico
Ácido acetilsalicílico e/ou anti-inflamatórios não esteroides
Agentes anestésicos

A anafilaxia é altamente provável quando algum dos três critérios seguintes é preenchido:

1. Início agudo da doença (minutos a várias horas) com acometimento da pele, do tecido mucoso ou ambos (p. ex., lesões urticariformes generalizadas, prurido ou eritema, edema de lábios, língua e úvula) *e pelo menos um dos seguintes*:
   a. Comprometimento respiratório (p. ex., dispneia, sibilo, broncospasmo, estridor, pico reduzido do fluxo expiratório, hipoxemia).
   b. Redução da pressão arterial ou sintomas associados de disfunção de órgão-alvo (p. ex., hipotonia [colapso], síncope, incontinência).
2. Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após exposição a um *provável* alergênio pelo paciente (minutos a várias horas):
   a. Comprometimento do tecido cutaneomucoso (p. ex., urticária generalizada, prurido/eritema, edema de lábios, língua e úvula).
   b. Comprometimento respiratório (p. ex., dispneia, sibilância, broncospasmo, estridor, redução do pico da taxa de fluxo expiratório, hipoxemia).
   c. Redução da pressão arterial ou sintomas associados (p. ex., hipotonia [colapso], síncope, incontinência).
   d. Sintomas gastrintestinais persistentes (p. ex., dor abdominal em cólica, vômitos).
3. Redução da pressão arterial após exposição pelo paciente a alergênio conhecido (minutos a várias horas):
   a. Lactentes e crianças: baixa pressão arterial sistólica (idade-específica) ou queda acima de 30% na pressão sistólica.
   b. Baixa pressão arterial sistólica em crianças, definida como menos de 70 mmHg naqueles de 1 mês a 1 ano de idade, menos de (70 mmHg + [2 × idade]) naqueles de 1-10 anos de idade e menos de 90 mmHg naqueles de 11-17 anos.

B. Achados laboratoriais

Pode-se medir a triptase liberada por mastócitos no plasma, sendo útil quando o diagnóstico de anafilaxia estiver em questão. Deve-se obter a amostra sanguínea dentro de 3 horas de início da reação, embora os níveis de triptase estejam, com frequência, normais, particularmente em indivíduos com anafilaxia induzida por alimentos. O hemograma pode mostrar elevado hematócrito devido à hemoconcentração. A elevação da creatininocinase plasmática, aspartato aminotransferase e desidrogenase láctica pode ser vista no acometimento miocárdico. Anormalidades eletrocardiográficas podem incluir infradesnivelamento da onda ST, bloqueio de ramo e várias arritmias. Gasometria arterial pode mostrar hipoxemia, hipercapnia e acidose. A radiografia de tórax pode mostrar hiperinsuflação.

Diagnóstico diferencial

Embora o choque possa ser o único sinal da anafilaxia, outros diagnósticos devem ser considerados, especialmente no contexto do colapso súbito sem achados alérgicos típicos. Outras causas de choque associadas a arritmias cardíacas devem ser excluídas (ver Capítulos 11 e 13). Insuficiência respiratória associada à asma pode ser confundida com anafilaxia. Mastocitose, angioedema hereditário, envenenamento escombroide, reações vasovagais, disfunção de pregas vocais e ataques de ansiedade podem causar sintomas confundidos com anafilaxia.

Complicações

Dependendo dos órgãos envolvidos e da gravidade da reação, as complicações podem variar de nenhum quadro clínico à pneumonite aspirativa, necrose tubular aguda, diátese hemorrágica ou descamação da mucosa intestinal. Associada a choque irreversível, dano cardíaco e cerebral, pode ser letal. Fatores de risco para anafilaxia fatal ou quase fatal incluem idade (adolescentes e adultos jovens), reações a amendoim ou nozes, asma associada, exercício extenuante e uso de medicamentos, como β-bloqueadores.

Prevenção

É extremamente importante evitar o agente causal. Deve ser feito um esforço para determinar a sua causa, começando com uma anamnese completa. Tipicamente há uma relação temporal forte entre a exposição e o início dos sintomas. Testes para IgE específica a alergênios com testes *in vitro* ou de pele podem ser indicados. Na anafilaxia induzida por exercícios, os pacientes devem ser instruídos a se exercitar com outra pessoa e a parar ao primeiro sinal de sintomas. Se está implicada ingestão prévia de alimento, deve-se evitar comer dentro de 4 horas — talvez acima de 12 horas — antes dos exercícios. Pacientes com história de anafilaxia devem portar adrenalina para autoadministração, preferencialmente na forma de autoinjetor (p. ex., EpiPen, Twinject ou Adrenaclick em doses de 0,15 e 0,30 mg) e eles e seus cuidadores devem ser instruídos quanto ao seu uso. Quando os autoinjetores de adrenalina não estão disponíveis ou não são acessíveis, pacientes em algumas comunidades têm recebido seringas não vedadas contendo doses pré-mensuradas de adrenalina, mas esta

não é a forma recomendada, uma vez que precisa ser substituído a cada poucos meses em uma base regular, devido à falta de estabilidade e o uso da seringa é incômodo em situação emergencial. Eles devem também carregar anti-histamínico oral, como difenidramina, preferencialmente em preparação líquida ou de rápida dissolução, para acelerar a absorção, e considerar o uso de bracelete de alerta médico. Pacientes com anafilaxia idiopática podem necessitar de tratamento prolongado com corticosteroides orais. Medidas específicas para lidar com reações a alimentos, drogas, látex e alergias a venenos de insetos, assim como a meios de radiocontraste são discutidas nas próximas seções.

Tratamento

A. Medidas gerais

Anafilaxia é uma emergência médica que requer rápido atendimento e tratamento. A exposição aos agentes desencadeantes deve ser interrompida. A permeabilidade das vias respiratórias deve ser mantida e pressão arterial e pulso, monitorados. O paciente deve ser colocado em posição supina com as pernas elevadas, exceto se impedida por falta de ar ou êmese. Oxigênio deve ser oferecido por máscara ou cânula nasal com monitoramento de oximetria de pulso. Se a reação é secundária à picada ou injeção em extremidade corporal, pode ser aplicado um torniquete proximal ao local, liberando-o brevemente a cada 10-15 minutos.

B. Adrenalina

A adrenalina é o tratamento de escolha para anafilaxia. Adrenalina 1:1000, 0,01 mg/kg até o máximo de 0,5 mg, deve ser injetada via intramuscular, sem demora. Esta dose pode ser repetida em intervalos de 5-15 minutos, se necessário, para controle de sintomas e manutenção da pressão arterial. Se o alergênio desencadeante tiver sido injetado por via intradérmica ou subcutânea, a absorção pode ser atrasada administrando-se 0,1 mL de adrenalina subcutânea no local da injeção, a menos que o local seja um dígito. Não há nenhum regime de dosagem precisamente estabelecido para adrenalina intravenosa na anafilaxia, mas é sugerido bolo de 5-10 mcg para hipotensão e 0,1-0,5 mg intravenosa para parada cardiovascular.

C. Anti-histamínicos

Difenidramina, um bloqueador H1, 1-2 mg/kg até 50 mg, pode ser administrada por via intramuscular. Anti-histamínicos intravenosos devem ser infundidos em um período de 5-10 minutos para evitar indução de hipotensão. Adicionada à ranitidina, um bloqueador-H2, 1 mg/kg até 50 mg intravenosa, pode ser mais efetiva que um bloqueador-H1 isolado, especialmente para hipotensão, mas bloqueadores histamínicos devem ser considerados como tratamento de segunda linha para anafilaxia.

D. Líquidos

O tratamento de hipotensão persistente a despeito de adrenalina requer restauração do volume intravascular por reposição hidroeletrolítica, inicialmente com uma solução cristaloide, 20-30 mL/kg na primeira hora.

E. Broncodilatadores

β_2-agonistas nebulizados, como solução de albuterol 0,5% 2,5 mg (0,5 mL) diluída em 2,0-3,0 mL de solução fisiológica, ou levalbuterol 0,63 mg ou 1,25 mg, podem ser úteis para reverter broncospasmo. Metilxantinas intravenosas não são geralmente recomendadas, porque proveem pequenos benefícios sobre beta$_2$-agonistas e podem contribuir para toxicidade.

F. Corticosteroides

Embora os corticosteroides não forneçam um benefício imediato, quando administrados precocemente podem prevenir anafilaxia prolongada ou bifásica. Metilprednisolona intravenosa 1,0-2,0 mg/kg ou hidrocortisona 5 mg/kg podem ser administrados a cada 4-6 h. Prednisona oral, 1 mg/kg até 50 mg, pode ser suficiente para episódios menos graves.

G. Vasopressores

Hipotensão refratária à adrenalina e à terapia hídrica deve ser tratada com vasopressores intravenosos, como norepinefrina, vasopressina ou dopamina (ver Capítulo 13).

H. Observação

O paciente deve ser monitorado após os sintomas iniciais terem abrandado, porque a anafilaxia bifásica ou prolongada pode ocorrer a despeito da terapia em curso. Reações bifásicas ocorrem em 1-20% das reações anafiláticas, mas não têm sido identificados fatores preditivos clínicos confiáveis. Períodos observacionais devem ser individualizados com base na gravidade da reação inicial, mas um tempo razoável para observação é de 4-6 h na maioria dos pacientes, com observação prolongada ou admissão para sintomas graves ou refratários.

Prognóstico

A anafilaxia pode ser fatal. Em dois relatos descrevendo crianças, adolescentes e adultos que morreram de anafilaxia induzida por alimento (p. ex., por amendoim, nozes, peixe, crustáceo e leite) nos últimos 12 anos, o tratamento com adrenalina foi atrasado por mais de uma hora após o início, já que não estava prontamente acessível na maioria dos indivíduos. O prognóstico, contudo, é favorável quando sinais e sintomas são reconhecidos de imediato e tratados agressivamente, e o agente agressor é subsequentemente evitado. A anafilaxia induzida por exercícios e idiopática pode ser recorrente. Já que pode ocorrer exposição acidental ao agente causal, pacientes, pais e cuidadores devem estar preparados para reconhecer e tratar a anafilaxia (plano de ação emergencial).

Rawas-Qalaji M et al.: Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment if anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:500 [PMID: 19558009].

Sampson HA et al.: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391 [PMID: 16461139].

Simons FE et al.: Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S2 [PMID: 17602945].

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS E AGENTES BIOLÓGICOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- A maioria das reações medicamentosas adversas não são alérgicas, apesar de pacientes ou cuidadores frequentemente as relatarem como alergias medicamentosas.
- Antibióticos constituem a causa mais frequente de reações medicamentosas alérgicas.
- Testes confiáveis para a maioria dos fármacos, exceto penicilinas e algumas grandes moléculas proteicas, não estão disponíveis.

A maioria das reações medicamentosas adversas não é mediada imunologicamente e se deve a reações idiossincrásicas, superdosagem, efeitos colaterais farmacológicos, liberação inespecífica de moléculas farmacológicas efetoras ou interações medicamentosas.

Pacientes ou responsáveis frequentemente descrevem uma reação medicamentosa adversa como sendo de natureza alérgica, e médicos podem documentar uma alergia medicamentosa no prontuário médico do paciente com base apenas nesta história. Reações medicamentosas adversas são qualquer resposta indesejável e imprevisível provocada por uma droga. Reações medicamentosas alérgicas ou de hipersensibilidade são reações adversas envolvendo mecanismos imunes. Embora reações de hipersensibilidade contem por apenas 5-10% de todas as reações medicamentosas adversas, são as mais graves, com 1:10.000 resultando em morte. Médicos podem relatar reações adversas a drogas e conseguir informações atualizadas sobre fármacos, vacinas e agentes biológicos na página da internet MedWatch do FDA.

1. Antibióticos

Os antibióticos constituem a causa mais frequente de reações medicamentosas alérgicas. Amoxicilina, sulfametoxazol-trimetropima e ampicilina são as causas mais comuns de reações medicamentosas cutâneas.

Muitos antibióticos e seus metabólitos são compostos de baixo peso molecular que não estimulam a imunidade até que tenham estabelecido ligação covalente com proteína carreadora. As penicilinas e outros antibióticos betalactâmicos, incluindo cefalosporinas, carbacefêmicos, carbapenêmicos e monobactâmicos, compartilham um anel estrutural betalactâmico comum e uma marcada tendência a se ligarem a proteínas carreadoras. Peniciloicos são os metabólitos predominantes das penicilinas e são chamados determinantes maiores. Os outros metabólitos de penicilina estão presentes em baixas concentrações e são referidos como determinantes menores. Reações às sulfonamidas são mediadas presumivelmente por um metabólito reativo (hidroxilamina) produzido pelo mecanismo oxidativo do citocromo P-450. Acetiladores lentos parecem estar associados a risco aumentado. Outros fatores de risco para reações medicamentosas incluem exposição prévia, reação prévia, idade (20-49 anos), via (parenteral) e dose de administração (alta, intermitente). A atopia não predispõe ao desenvolvimento de uma reação, mas indivíduos atópicos apresentam reações mais graves.

Reações imunopatológicas a antibióticos incluem reações tipo I (IgE-mediadas) resultantes de interação medicamentosa, ou de metabólito com IgE específico pré-formado ligado às superfícies de mastócitos teciduais ou basófilos circulantes. A liberação de mediadores como histamina e leucotrienos contribui para o desenvolvimento clínico de angiodema, urticária, broncospasmo ou anafilaxia. As reações tipo II (citotóxicas) envolvem anticorpos IgG ou IgM que reconhecem drogas ligadas às membranas celulares. Na presença de complemento sérico, a célula coberta por anticorpo é limpa ou destruída, causando anemia hemolítica ou trombocitopenia induzidas por drogas. Reações tipo III (imunocomplexos) são causadas por complexos solúveis de droga ou metabólito e anticorpo IgG ou IgM. Se o imunocomplexo se depositar na parede dos vasos sanguíneos e ativar a cascata do complemento, poderá resultar na doença sérica. Reações tipo IV (mediadas por células T) requerem linfócitos T ativados que reconhecem uma droga ou seu metabólito, como visto na dermatite alérgica de contato. A sensibilização geralmente ocorre pela via tópica de administração. Reações imunopatológicas que não se encaixam na classificação em tipos I-IV incluem síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa e exantema maculopapular associado à penicilina ou ampicilina. A prevalência de exantemas morbiliformes em pacientes que receberam ampicilina é entre 5,2 e 9,5% dos cursos de tratamentos. Contudo, pacientes que receberam ampicilina durante infecções por vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, ou com anemia linfoblástica aguda, têm uma incidência de 69-100% de *rash* não mediado por IgE. Reações similares à doença sérica lembram reações tipo III, embora não sejam documentados imunocomplexos; betalactâmicos, especialmente cefaclor, e sulfonamidas têm sido implicados na maioria das vezes. Elas podem resultar de uma tendência inerente de biotransformação hepática da droga em metabólitos tóxicos ou imunogênicos. A incidência de reações cutâneas "alérgicas" ao sulfametoxazol-trimetropima em pacientes com Aids tem sido reportada como acima de 70%. Acredita-se que o mecanismo está relacionado à desregulação imune grave, embora possa se dever à deficiência de glutationa resultando em metabólitos tóxicos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Reações alérgicas podem resultar em prurido, urticária, angioedema ou anafilaxia. A doença sérica é caraterizada por febre,

exantema, linfadenopatia, mialgias e artralgias. Reações medicamentosas citotóxicas podem resultar em sinais e sintomas associados à anemia ou trombocitopenia subjacentes. Hipersensibilidade do tipo tardio pode causar dermatite de contato.

B. Achados laboratoriais

Testes cutâneos são o método mais rápido, útil e sensível para demonstrar a presença de anticorpos IgE para um alergênio específico. Testes cutâneos para antibióticos que não sejam penicilina podem ser difíceis, contudo, porque muitas reações imunes se devem mais aos metabólitos do que ao fármaco-mãe, e porque metabólitos relevantes da maioria dos outros fármacos que não a penicilina não têm sido identificados. Uma vez que os metabólitos são comumente haptenos de baixo peso molecular, devem se combinar com proteínas carreadoras para serem utilizados no diagnóstico. No caso de reações de sensibilidade por contato a antibióticos tópicos, um teste com adesivo por 48 horas pode ser utilizado.

Imunoensaios de fase sólida *in vitro* para IgE para penicilinas estão disponíveis para identificação da IgE para os peniciloicos, mas são consideravelmente menos sensíveis e fornecem menos informações que os testes cutâneos. Ensaios para IgG e IgM específicos têm mostrado correlação com reação medicamentosa em citopenias imunes, mas na maior parte das outras instâncias tais ensaios não são clinicamente úteis. Testes cutâneos para hipersensibilidade imediata são úteis apenas para prever reações causadas por anticorpos IgE. A maioria dos exantemas maculopapulares não pruriginosos não serão preditos por testes cutâneos.

Aproximadamente 80% dos pacientes com história de alergia à penicilina terão testes cutâneos negativos. A terapia com penicilina em pacientes com história de uma reação de hipersensibilidade imediata à penicilina, mas com testes cutâneos negativos para peniciloicos e mistura de determinantes menores, é seguida por uma chance de 1-3% de urticária ou outras reações alérgicas leves em algum tempo durante o tratamento, com anafilaxia ocorrendo em menos de 0,1% dos pacientes. Em contrapartida, o valor preditivo de um teste cutâneo positivo é aproximadamente 60%. Testes com penicilicos ligados à polilisina (PPL) isoladamente têm sensibilidade de cerca de 76%; o uso concomitante de PPL e penicilina G (usada como determinante menor) aumenta a sensibilidade para cerca de 95%. Deixar de usar a mistura de determinante menor em teste cutâneo pode ser falho em prever reações anafiláticas potenciais. Infelizmente, a mistura de determinantes menores ainda não está disponível no mercado, embora muitos centros acadêmicos de alergia produzam as suas próprias misturas. Aproximadamente 4% das pessoas testadas que não possuem história de alergia à penicilina apresentam testes cutâneos positivos, e a maioria das fatalidades ocorre em pacientes sem história prévia de reação. Raramente, pacientes podem ter reatividade dos testes cutâneos apenas a uma penicilina semissintética específica. A ressensibilização em crianças com teste cutâneo negativo não ocorre com frequência (< 1%) após tratamento com antibiótico oral. Vale notar que a produção do reagente de teste determinante maior de penicilina Pre-Pen (peniciloico-polilisina) nos EUA foi interrompida por vários anos. AllerQuest recebeu aprovação do FDA em Janeiro de 2008 para produzir o Pre-Pen e o produto está novamente disponível (distribuído por ALK-Abello, Inc).

O grau de reatividade cruzada dos determinantes formados de cefalosporinas com IgE a outras medicações betalactâmicas permanece desconhecido, especialmente porque os haptenos que podem ser peculiares ao metabolismo das cefalosporinas permanecem desconhecidos. O grau de reatividade cruzada clínica é muito mais baixo do que a reatividade cruzada *in vitro*. Uma taxa de reação adversa clínica de 3-7% para cefalosporinas pode ser esperada em pacientes com histórias de alergia à penicilina positivas. Anticorpos para cefalosporinas de segunda e terceira geração parecem estar direcionados às cadeias laterais únicas, e não ao anel estrutural comum. A literatura atual sugere que um teste cutâneo positivo para uma cefalosporina usada à concentração de 1 mg/mL colocaria o paciente em risco aumentado para reação alérgica àquele antibiótico. Contudo, um teste cutâneo negativo não excluiria sensibilidade a um metabólito potencialmente relevante. Uma revisão concluiu que não há incidência aumentada de alergia a cefalosporinas de segunda e terceira geração em pacientes com alergia à penicilina, e que testes cutâneos para penicilina não identificam pacientes que desenvolvam alergia à cefalosporina. Contudo, outro estudo sugeriu que embora apenas 2% dos pacientes alérgicos à penicilina reagiriam à cefalosporina, eles apresentariam risco para anafilaxia.

Carbacefêmicos (loracarbef) são similares às cefalosporinas, embora o grau de reatividade cruzada seja indeterminado. Carbapenêmicos (imipeném) representam outra classe de antibióticos betalactâmicos com um anel bicíclico e alto grau de reatividade cruzada com penicilina, embora estudos prospectivos recentes sugiram uma incidência de reatividade cruzada em testes cutâneos de aproximadamente 1%. Monobactâmicos (aztreonam) contêm um anel monocíclico e não bicíclico, e dados limitados sugerem que o aztreonam pode ser administrado com segurança na maioria dos indivíduos alérgicos à penicilina. Em contra partida, a administração de aztreonam a paciente alérgico à ceftazidima pode estar associada a risco aumentado para reações alérgicas, devido à similaridade das cadeias laterais.

Testes cutâneos para antibióticos não betalactâmicos são menos confiáveis porque os produtos de degradação relevantes são, na maior parte, desconhecidos, ou reagentes multivalentes não são disponíveis.

Tratamento

A. Medidas gerais

A retirada da droga implicada é comumente um componente central da conduta. Reações agudas mediadas por IgE, como anafilaxia, urticária e angioedema, são tratadas de acordo com diretrizes terapêuticas estabelecidas, que incluem o uso de adrenalina, agentes bloqueadores de receptores H1 e H2, reposição volêmica e corticosteroides sistêmicos (vide seções prévias). Citopenias imunes induzidas por antibióticos podem ser conduzidas com retirada do agente agressor ou com redução da dose. Doença sérica induzida por droga pode ser suprimida pela retirada desta, anti-histamínicos e corticosteroides. A alergia de contato pode ser conduzida com contato evitado e tratamento

com anti-histamínicos e corticosteroides tópicos. Reações como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson requerem retirada imediata da droga e cuidados de suporte.

B. Terapia alternativa

Se possível, uma terapia subsequente deve ser com uso de droga alternativa que apresente ações terapêuticas similares à droga em questão, mas sem reatividade imunológica cruzada.

C. Dessensibilização

A administração de doses gradualmente crescentes de um antibiótico oral ou parenteral por um período de horas a dias pode ser considerada, se a terapia alternativa não for aceita. Deve ser realizada apenas por médico familiarizado com dessensibilização, tipicamente em um ambiente de cuidados intensivos. Vale notar que a dessensibilização só é eficaz para o tratamento em curso para o qual o paciente fora dessensibilizado, a menos que se mantenha dose profilática crônica da medicação, uma vez que pacientes revertem de estado dessensibilizado para estado alérgico após a interrupção da medicação. Ademais, a dessensibilização não reduz nem previne reações não mediadas por IgE. Pacientes com síndrome de Stevens-Johnson não devem ser dessesibilizados em razão da alta taxa de mortalidade.

Prognóstico

O prognóstico é favorável quando os alergênios medicamentosos são identificados precocemente e evitados. A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica podem estar associadas à alta taxa de mortalidade.

2. Alergia ao látex

Considerações gerais

Reações alérgicas ao látex e a produtos de borracha têm se tornado cada vez mais comuns desde a instituição de precauções universais à exposição a fluidos corporais. Crianças com espinha bífida parecem ter uma sensibilidade ímpar ao látex, talvez por causa da precoce e frequente exposição, assim como interações neuroimunes alteradas. A atopia — especialmente na alergia sintomática ao látex — parece estar significativamente aumentada em pacientes com espinha bífida, experimentando anafilaxia durante anestesia geral. Outras condições que requerem exposição crônica ou recorrente ao látex, como anomalias urogenitais e derivação ventriculoperitoneal, também têm sido associadas à hipersensibilidade ao látex. A combinação de atopia e exposição frequente parecem aumentar sinergicamente o risco de hipersensibilidade ao látex.

O látex é o fluido leitoso obtido do aproveitamento da seringueira cultivada, *Hevea brasiliensis*. Durante a fabricação de produtos de látex, vários antioxidantes e aceleradores, como tiuram, carbamato e mercaptobenzotiazólicos, são adicionados. Produtos de látex são comumente produzidos mergulhando um molde de porcelana em um tanque de látex, e então vulcanizando para aumentar a estabilidade mecânica. O produto é lavado ou "lixiviado" das proteínas em excesso, então lubrificado a seco com pós do tipo amido de milho.

O látex é uma mistura biológica complexa composta por partículas de borracha em um envelope fosfolipoproteico e por soro contendo açúcares, lipídeos, ácidos nucleicos, minerais e várias proteínas. Acredita-se que o componente proteico contém as propriedades alergênicas. Passos extra de lixiviação podem reduzir o conteúdo proteico e, portanto, a alergenicidade do produto final. IgE de indivíduos sensíveis ao látex reage com diferentes componentes proteicos, apoiando a noção de que existe mais de um antígeno de látex clinicamente importante. Novos epítopos alergênicos são gerados durante o processo de fabricação. Assim, polipeptídeos de extratos de luvas de látex variam tanto quantitativa quanto qualitativamente segundo marca e montante de luvas. A identificação dos antígenos causais é importante porque pode permitir alterar o processo de fabricação para reduzir o conteúdo alergênico final.

O látex é onipresente no cenário médico e muitas fontes podem passar despercebidas. Alternativas sintéticas a alguns produtos de látex — incluindo luvas, curativos e esparadrapos — estão disponíveis. Evitar o contato com itens que contenham látex, contudo, pode ser insuficiente para prevenir reações alérgicas, porque o pó lubrificante pode servir como veículo para antígenos aerossolizados do látex. O uso de luvas de látex sem pós é uma medida importante de controle para alergênios de látex aerotransportados.

Fontes não médicas de látex também são comuns e incluem balões, brinquedos, faixas de borracha, apagadores, preservativos e solas de sapato. Chupetas e bicos de mamadeiras também têm sido implicados como fontes de alergênios de látex, embora estes produtos sejam moldados, ao invés de mergulhados, e reações alérgicas a produtos moldados são menos comuns. Pacientes alérgicos ao látex e seus responsáveis devem estar continuamente vigilantes a fontes escondidas de exposição.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas das reações mediadas por IgE ao látex podem envolver o amplo espectro de sintomas associados à desgranulação de mastócitos. Prurido localizado e urticária ocorrem após contato cutâneo; conjuntivite e rinite podem resultar de exposição a aerossóis ou contato facial direto. Reações sistêmicas, incluindo broncospasmo, laringospasmo e hipotensão, podem ocorrer com exposição mais substancial ou em indivíduos extremamente sensíveis. Finalmente, colapso vascular e choque que levam a eventos cardiovasculares fatais podem ocorrer. Anafilaxia intraoperatória representa uma manifestação comum e grave de alergia ao látex.

Dermatite alérgica de contato a produtos de borracha tipicamente aparecem 24-48 h após o contato. Os alergênios primários incluem aceleradores e antioxidantes usados no processo de fabricação. O diagnóstico é estabelecido por teste com adesivo. Solas de sapato são uma importante fonte de exposição. As lesões de pele aparecem primariamente como eczema irregular nas superfícies expostas, embora as reações possam se tornar generalizadas.

B. Achados laboratoriais

Teste epicutâneo de puntura é um teste rápido, barato e sensível que detecta a presença de IgE látex-específico nos mastócitos da pele. Obstáculos ao seu uso incluem falta de antígeno padronizado. Relatos de eventos anafiláticos potencialmente fatais têm sido associados a testes cutâneos ao látex, e testes intradérmicos podem ser especialmente perigosos. Um extrato disponível no mercado depende de aprovação do FDA.

Testes de imunoensaio envolvem a medida *in vitro* de IgE específica que se liga a antígenos do látex. Fontes de antígeno usadas para testes incluem extratos de plantas nativas, látex bruto e produtos finalizados. Quando comparada com a história de sintomas induzidos por látex ou testes cutâneos positivos, a sensibilidade de testes de imunoensaio para antígenos do látex chega a intervalos de 50-100%, com especificidade entre 63-100%. Estes intervalos altos podem refletir a população de pacientes estudada e a fonte de antígeno de látex, assim como o ensaio empregado. Um teste de imunoensaio para látex positivo na presença de uma história altamente sugestiva de alergia ao látex é útil, podendo contornar as preocupações potenciais associadas ao teste cutâneo de puntura em certos pacientes.

Tem sido demonstrada reatividade cruzada entre o látex e um número de outros antígenos, como alimentos. Banana, abacate e castanha têm sido achados antigenicamente similares ao látex, tanto imune quanto clinicamente.

Complicações

Complicações podem ser similares àquelas causadas por outros alergênios. Exposição prolongada ao látex aerossolizado pode levar à asma persistente. Dermatite alérgica de contato crônica, especialmente nas mãos, pode levar à incapacidade funcional.

Tratamento

Evitar contato permanece a pedra fundamental do tratamento para alergia ao látex. Prevenção e terapia de suporte são os métodos mais comuns ao conduzir este problema. Pacientes identificados como alérgicos ao látex podem necessitar suporte pessoal de luvas de vinil ou sem látex para uso quando visitarem médicos ou dentistas. "Luvas hipoalergênicas" são parcamente classificadas no que diz respeito à sua habilidade de induzir reações mediadas por IgE; o FDA atualmente utiliza este termo para designar produtos que possuem reduzida capacidade de induzir dermatite de contato. Luvas que não são feitas de látex incluem aquelas de nitrila e vinil. Adrenalina autoinjetável e braceletes de identificação médica podem ser prescritos para pacientes alérgicos ao látex, além de aconselhar a evitar contato.

Pré-medicação profilática de indivíduos alérgicos ao látex tem sido usada em alguns pacientes cirúrgicos com alto risco de alergia ao látex. A razão para esta terapia é derivada dos protocolos de pré-tratamento desenvolvidos para meios de radiocontraste ionizados e reações anestésicas. Embora tenha havido algum sucesso no uso deste regime, a anafilaxia ocorre a despeito do pré-tratamento. Esta abordagem não deve substituir cuidados de evitar contato.

Prognóstico

Devido à natureza ubíqua da borracha natural, o prognóstico é reservado nos pacientes com alergia grave ao látex. Exposição crônica a partículas aerotransportadas de látex pode levar à asma crônica. Dermatite crônica pode levar à incapacidade funcional.

3. Vacinas

A vacina tríplice viral para sarampo, rubéola e caxumba (SRC) tem se mostrado segura em pacientes alérgicos a ovo (embora raras reações à gelatina ou à neomicina possam ocorrer). A ovalbumina contida na vacina contra *influenza* é variável, e testes cutâneos com o lote específico da vacina são justificados em pacientes com alergia a ovo. (*Nota*: Alguns pacientes que toleram ovo cozido, isto é, proteína desnaturada, ainda podem reagir à vacina.) Além disso, a vacina contra *influenza* intranasal viva é contraindicada em crianças alérgicas a ovo.

4. Meios de radiocontraste

Reações anafilactoides não mediadas por IgE podem ocorrer com meios de radiocontraste, com taxa de 30% de reação à exposição. A conduta envolve o uso de agente de baixa molaridade e pré-medicação com prednisona, difenidramina e, possivelmente, um bloqueador H_2.

5. Insulina

Aproximadamente 50% dos pacientes que recebem insulina têm testes cutâneos positivos, mas reações mediadas por IgE ocorrem raramente. A resistência à insulina é mediada por IgG. Se menos de 24 h tiverem passado desde uma reação alérgica à insulina, não interrompa seu uso, mas sim reduza a dose para um terço, então aumente em 2-5 unidades por injeção. Testes cutâneos e dessensibilização são necessários se o intervalo entre a reação alérgica e a dose subsequente for maior que 24 h.

6. Anestésicos locais

Menos de 1% das reações a anestésicos locais são IgE-mediadas. A conduta envolve selecionar um anestésico local de outra classe. Estéres do ácido benzoico incluem benzocaína e procaína; amidas incluem lidocaína e mepivacaína. Como alternativa, o paciente pode ser submetido a teste cutâneo com o agente suspeito, acompanhado por prova provocativa. Para excluir sensibilidade ao parabeno, testes cutâneos podem ser realizados com lidocaína a 1% de um frasco multidose.

7. Ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Reações adversas a ácido acetilsalicílico e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluem urticária e angioedema; rinossinusite, pólipos nasais e asma, reações anafilactoides e pneumonite por hipersensibilidade relacionada a AINE. Após uma reação sistêmica, há um período refratário de 2-7 dias. A maioria dos pacientes sensíveis ao ácido acetilsalicílico toleram

salicilato de sódio. Todos os AINEs inibidores da cicloxigenase (COX) têm reação cruzada com ácido acetilsalicílico. Reatividade cruzada entre ácido acetilsalicílico e tartrazina (corante amarelo número 5) não tem sido comprovada em estudos controlados. Nenhum teste cutâneo ou teste *in vitro* está disponível para diagnosticar sensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Provas orais podem induzir broncospasmo grave. Dessensibilização e dessensibilização cruzada a AINEs podem ser alcançadas na maioria dos pacientes e mantidas por longo período. Antagonistas do receptor de leucotrieno ou inibidores da 5-lipo-oxigenase atenuam a reação à prova de ácido acetilsalicílico, e podem ser o tratamento adjuvante benéfico nos pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico. Estudos preliminares sugerem que inibidores da COX-2 podem ser tolerados por pacientes com asma induzida por AAS.

8. Agentes biológicos

Recentemente, um número crescente de agentes biológicos tem sido disponibilizado para o tratamento de doenças autoimunes, neoplásicas, cardiovasculares, infecciosas e alérgicas, entre outras. Seu uso pode estar associado a uma variedade de reações adversas, incluindo reações de hipersensibilidade. O FDA divulgou um alerta acerca do risco de anafilaxia e da necessidade de monitoramento do paciente em uso de omalizumabe (vide seção prévia Terapia Farmacológica em Asma Crônica, Tratamento). Informações atualizadas podem ser encontradas na página da internet MedWatch do FDA em Vacinas, Sangue e Agentes Biológicos.

Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program: http://www.cdc.gov/nip

FDA MedWatch: http://www.fda.gov/medwatch/index.html

Lee SJ et al.: Adverse reactions to biologic agents: Focus on autoimmune disease therapies. J Allergy Clin Immunol 2005;116:900 [PMID: 16210067].

Limb SL et al.: Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1378 [PMID: 17936893].

Pichichero ME: A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. Pediatrics 2005;115:1048 [PMID: 15805383].

Segal AR et al.: Cutaneous reactions to drugs in children. Pediatrics 2007;120:e1082 [PMID: 17908729].

Zeiger RS: Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:834 [PMID: 12373275].

9. Hipersensibilidade a agentes retrovirais

Reações medicamentosas adversas a agentes antirretrovirais têm sido relatadas com crescente frequência, incluindo inibidores da transcriptase reversa, inibidores da protease e inibidores de fusão. Hipersensibilidade ao abacavir é uma reação bem descrita, multiorgânica, potencialmente ameaçadora à vida, que ocorre em crianças infectadas por HIV. A reação independe da dose, com surgimento geralmente dentro de 9-11 dias do início da terapia medicamentosa. O seu uso repetido pode ser acompanhado por hipotensão significativa e por taxa de mortalidade de 0,03%; hipersensibilidade ao abacavir é contraindicação absoluta ao uso subsequente. Profilaxia com prednisona não parece prevenir reações de hipersensibilidade ao abacavir. Importante destacar que a suscetibilidade genética parece ser conferida pelo alelo HLA-B*5701 com valor preditivo positivo de > 70% e valor preditivo negativo de 95-98%. A triagem genética seria custo-eficaz em populações brancas, mas não em africanas ou asiáticas, pois sua frequência do alelo HLA-B*5701 é < 1%.

Davis CM, et al.: Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2008;121:826 [PMID: 18190954].

10. Reações adversas a agentes quimioterápicos

Um grande número de agentes quimioterápicos, incluindo anticorpos monoclonais, tem implicado em reações de hipersensibilidade. Rápida dessensibilização a agentes não relacionados, incluindo carboplatina, paclitaxel e rituximabe, tem sido relatada. Este protocolo de 12 passos parece ter sucesso em reações IgE-mediadas e não mediadas.

Castells MC et al.: Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574 [PMID: 18502492]

ALERGIA ALIMENTAR

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Relação temporal entre ingestão de alimento suspeito e início dos sintomas alérgicos.
- Para reações IgE-mediadas, teste cutâneo de puntura positivo ou teste *in vitro* para alergênio alimentar suspeito confirmado por prova alimentar duplo-cega e placebo-controlada (exceto em casos de anafilaxia).

Considerações gerais

A alergia alimentar, definida como resposta imune adversa a proteínas da dieta, afeta 6-8% das crianças jovens e 3-4% dos adultos. Os alergênios alimentares mais comuns associados à IgE em crianças são leite (2,5%), ovo (1,3%), amendoim (0,8%), soja (0,4%), trigo (0,4%), nozes (0,2%), peixe (0,2%) e crustáceos (0,1%). Em pacientes maiores, peixe (0,4%), crustáceos (2%), amendoim (0,6%) e nozes (0,5%) estão mais frequentemente envolvidos em reações alérgicas, podendo gerar alergias por toda a vida. A mais alta prevalência de alergia alimentar é encontrada em crianças com dermatite atópica moderada a grave, com aproximadamente 35% delas afetadas, ao passo que condições crônicas como urticária e asma são muito menos prováveis, devido apenas à alergia alimentar. Vale notar que a alergia alimentar

Quadro 36-7 Doenças alérgicas alimentares

Mediadas por IgE
Gastrintestinais: síndrome alérgica pólen-alimento, anafilaxia GI imediata
Cutâneas: urticária, angioedade, exantema morbiliforme e rubor
Respiratórias: rinoconjuntivite aguda, sibilância aguda
Generalizadas: choque anafilático
Mediadas e não mediadas por IgE
Gastrintestinais: esofagite / gastrenterite / colite eosinofílica alérgica
Cutâneas: dermatite atópica
Respiratórias: asma
Não mediadas por IgE
Gastrintestinais: enterocolite induzida por proteína alimentar, proctocolite e síndromes enteropáticas; doença celíaca
Cutâneas: dermatite de contato, dermatite herpetiforme
Respiratórias: hemosiderose pulmonar induzida por alimentos (síndrome de Heiner)

pode ser causada por mecanismos não mediados por IgE, em condições como enterocolite ou proctocolite induzidas por proteína da dieta. Pode também ser causada por mecanismos mistos IgE-mediados e não mediados, como na esofagite e na gastrenterite eosinofílicas alérgicas (Quadro 36-7).

Algumas reações adversas diagnosticadas por pacientes ou médicos como alergia alimentar envolvem mecanismos farmacológicos ou metabólicos e reações a toxinas da dieta. Alimentos contendo quantidades significativas de aminas vasoativas como chocolate, queijo e alguns vinhos e cervejas podem precipitar cefaleias do tipo migrânea em alguns pacientes. Queixas de que corantes, açúcares e aditivos alimentares possam contribuir para hiperatividade em crianças com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade são controversas. No caso ocasional em que uma criança parece se beneficar de uma dieta restrita, não há evidência de etiologia IgE-mediada. Reações anafilactoides podem ocorrer após ingestão de alimentos como certos peixes, que contêm grandes quantidades de histamina.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Todas as reações IgE-mediadas por alimentos ocorrem dentro de minutos até 2 h após ingestão. Para os distúrbios não mediados por IgE e mistos, reações podem ter início tardio de mais de algumas horas, como na enterocolite induzida por proteína da dieta, a possivelmente dias, com surgimento de vômitos ou surto de eczema após exposição alimentar devido à esofagite eosinofílica ou à dermatite atópica, respectivamente. História de relação temporal entre a ingestão de alimento suspeito e o início da reação — assim como a natureza e a duração dos sintomas observados — é importante para estabelecer o diagnóstico de alergia alimentar. Com dermatite atópica crônica ou urticária persistente, a associação com alimentos pode ser pouco óbvia (vide seções prévias em Dermatite Atópica e Urticária e Angioedema). Por vezes, podem ocorrer sintomas agudos, mas a causa pode não ser óbvia em razão dos alergênios alimentares escondidos. Sintoma mantido diariamente por 7-14 dias pode ser útil para estabelecer associação entre ingestão de alimentos e sintomas e também fornecer uma observação basal do padrão de expressão sintomática. É importante recordar tanto a forma na qual o alimento foi ingerido quanto os alimentos ingeridos concomitantemente.

Lesões urticariformes, eritema, angioedema facial e coceira de boca ou garganta são comuns. Em casos graves, angioedema de língua, úvula, faringe ou via respiratória superior pode ocorrer. Urticária de contato pode ocorrer sem sintomas sistêmicos em algumas crianças. Sintomas gastrintestinais incluem desconforto ou dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Crianças com alergia alimentar podem ocasionalmente apresentar de modo isolado rinoconjuntivite ou sibilância. Raramente, anafilaxia à dieta envolve apenas colapso cardiovascular (vide seção prévia em Anafilaxia).

B. Achados laboratoriais

Tipicamente, menos de 50% das histórias de alergia alimentar serão confirmadas pela prova cega (embora esta porcentagem seja muito maior na anafilaxia induzida por alimento). Teste cutâneo por puntura é útil para excluir alergênio alimentar suspeito, porque seu valor preditivo é alto para um teste negativo adequadamente realizado com um extrato de boa qualidade (acurácia preditiva negativa de > 95%). Em contrapartida, o valor preditivo para teste positivo é aproximadamente 50%. RAST e outros testes *in vitro* apresentam especificidade e valor preditivo positivo mais baixos. Contudo, níveis específicos de IgE para proteínas do leite, ovo, amendoim e peixe têm sido estabelecidos com o ensaio ImmunoCAP da Phadia, correlacionado com chance de acima de 95% de reação clínica, mas não têm sido estabelecidos valores para outros alimentos. A dosagem de IgG para alimentos não é clinicamente útil, pois respostas de IgG são reflexo do reconhecimento imune normal de proteínas externas da dieta.

A prova alimentar duplo-cega com controle de placebo é considerada o padrão-ouro para diagnóstico de alergia alimentar, exceto em reações graves. Se houver alta suspeição de reatividade alérgica possível a alimento com teste cutâneo negativo ou nível indetectável pelo ImmunoCAP (ou ambos), uma prova alimentar pode ser necessária para confirmar a presença ou a ausência de alergia. Mesmo quando se suspeita de múltiplas alergias alimentares, muitos pacientes terão teste positivo para três ou menos alimentos na prova cega. Portanto, dietas eliminatórias extensas quase nunca estão indicadas, e prefere-se avaliação por alergologista antes que múltiplos alimentos sejam eliminados da dieta desnecessariamente. A exclusão sem prova controlada é uma abordagem menos desejável, mas por vezes mais prática, para alergia alimentar suspeita. Dietas excludentes e provas alimentares podem ser as únicas ferramentas para avaliar reações alimentares não mediadas por IgE suspeitas.

Diagnóstico diferencial

Vômitos repetidos na infância podem ocorrer devido à estenose pilórica ou ao refluxo gastresofágico. Com sintomas gastrintestinais crônicos, deficiências enzimáticas (como lactase), fibrose cística, doença celíaca, infecções intestinais crônicas,

malformações gastrintestinais e síndrome do intestino irritável devem ser consideradas.

Tratamento

O tratamento consiste na eliminação e no evitar ingestão de alimentos que tenham sido documentados como causadores de reações alérgicas. Isto envolve educação dos pacientes, dos pais e dos responsáveis quanto aos alergênios alimentares escondidos, à necessidade de se ler rótulos e aos sinais e sintomas de alergia alimentar e sua conduta apropriada (plano de ação emergencial). Novas leis de rotulação de alimentos entraram em vigor em Janeiro de 2006, exigindo termos simples que indicam a presença de alergênios alimentares maiores listados previamente (p. ex., leite, em vez da caseína). Consulta com nutricionista familiarizado com alergia alimentar pode ser útil, especialmente quando estão envolvidos alimentos comuns como leite, ovo, amendoim, soja ou trigo. Todos os pacientes com história de alergia alimentar IgE-mediada devem portar adrenalina autoinjetável (ver seção em Anafilaxia) e um anti-histamínico de ação rápida, e considerar usar bracelete de identificação médica. Estudos clínicos de imunoterapia oral têm-se mostrado os mais promissores como possíveis tratamentos futuros da alergia alimentar até esta data.

Prognóstico

O prognóstico é favorável se o alimento agressor puder ser identificado e evitado. Infelizmente, exposição acidental a alergênios alimentares em pacientes gravemente alérgicos pode resultar em morte. A maioria das crianças supera suas alergias alimentares ao leite, ovo, trigo e soja, mas não ao amendoim ou às nozes (apenas 20 e 10% das crianças conseguem superar alergia ao amendoim ou às nozes, respectivamente). A história natural da alergia alimentar pode ser acompanhada pela medição de níveis de IgE alimento-específicos por ensaios ImmunoCAP, como discutido, e pela realização de provas alimentares, quando indicadas. Aproximadamente 3-4% das crianças terão alergia alimentar quando adultos. Fontes para pacientes alérgicos a alimentos incluem a Food Allergy and Anaphylaxis Network, (800) 929-4040; http://www.foodallergy.org, e a Food Allergy Initiative, (212) 207-1974; http://www.faiusa.org.*

Jones SM et al.: Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol c2009;124:292 [PMID: 19577283].

Scurlock AM et al.: Oral immunotherapy for food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2009;9:186 [PMID: 19348718].

Sicherer SH et al.: Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S470 [PMID: 16455349].

Skripak JM et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154 [PMID: 18951617].

* N. de R.T. No Brasil, existe a Associação dos Portadores de Alergia Alimentar do Ceará.

ALERGIA A INSETOS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sinais alérgicos locais ou sistêmicos e sintomas após picada de inseto.

Considerações gerais

Reações alérgicas a insetos incluem sintomas de alergia respiratória como resultado da inalação de partículas originadas no inseto, reações cutâneas locais a picadas de inseto e reações anafiláticas a picadas. As últimas são quase que exclusivamente causadas por himenópteros e resultam em aproximadamente 40 mortes a cada ano, nos EUA. A Ordem *Hymenoptera* inclui abelhas, zangões, besouros, marimbondos, vespas e formigas-de-fogo. As abelhas africanizadas, também chamadas de abelhas assassinas, são preocupantes devido ao seu comportamento agressivo e aos grandes enxames, não porque seu veneno seja mais tóxico. Raramente, pacientes sensíveis a triatomíneos (também conhecidos como barbeiros) podem apresentar episódios de anafilaxia noturna. Lepidopterismo se refere a efeitos adversos secundários a contato com borboletas ou mariposas, larvais ou adultas. Antígenos de glândulas salivares são responsáveis por reações dérmicas imediatas e tardias em pacientes sensíveis a pernilongos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Mordidas ou picadas de inseto podem causar reações locais ou sistêmicas, variando de respostas leves a fatais, em pessoas suscetíveis. A frequência aumenta nos meses de verão e com exposição ao ar livre. Reações cutâneas locais incluem urticária, assim como erupções papulovesiculosas e lesões que lembram reações de hipersensibilidade tardia. Urticária papulosa é quase sempre o resultado de picada de inseto, especialmente de pernilongos, moscas e percevejos. Reações sistêmicas tóxicas que consistem em sintomas gastrintestinais, cefaleia, vertigem, síncope, convulsões ou febre podem ocorrer após picadas múltiplas. Estas reações resultam de substâncias semelhantes à histamina no veneno. Em crianças com hipersensibilidade ao veneno de formiga-de-fogo, pústulas estéreis ocorrem nos locais de picada com base não imunológica, devido à toxicidade inerente aos alcaloides de piperidina no veneno. Reações sistêmicas graves podem incluir dispneia, sibilância, aperto no peito, rouquidão, sensação de garganta cheia, hipotensão, perda de consciência, incontinência, náuseas, vômitos e dor abdominal. Reações sistêmicas tardias ocorrem de 2 horas a 3 semanas após a picada e incluem doença do soro, neurite periférica, vasculite alérgica e defeitos de coagulação.

B. Achados laboratoriais

Testes cutâneos são indicados para crianças com reações sistêmicas. Venenos de abelha, zangão, besouro, marimbondo e vespa

estão disponíveis para testes cutâneos e tratamento. Veneno de formiga-de-fogo não está disponível no mercado ainda, mas um extrato feito de corpos de formigas-de-fogo parece adequado para estabelecer a presença de anticorpos IgE ao veneno deste inseto. Vale notar que os resultados dos testes cutâneos com veneno podem ser negativos em pacientes com reações alérgicas sistêmicas, especialmente nas primeiras semanas após a picada e pode-se necessitar repetir os testes. A presença de teste cutâneo positivo denota sensibilização prévia, mas não prediz se ocorrerá reação ao paciente na próxima picada, nem diferencia reações locais e sistêmicas. É comum que crianças que tenham tido uma reação alérgica, apresentem testes cutâneos positivos para mais de um veneno. Isto pode refletir sensibilização por picadas prévias que não resultaram em reação alérgica ou reatividade cruzada entre venenos intimamente relacionados. Testes *in vitro* (comparados com testes cutâneos) não melhoraram substancialmente a capacidade de se prever anafilaxia. Com veneno RAST, há uma incidência de 15-20% de resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos. Testes para alergia a antígenos de saliva de pernilongo ou a outros insetos não estão disponíveis no mercado.

Complicações

Infecções secundárias podem complicar reações alérgicas a mordidas ou picadas de inseto. Doença do soro, síndrome nefrótica, vasculite, neurite e encefalopatia podem ser vistos como sequelas tardias de reações a insetos picadores.

Tratamento

Para reações cutâneas causadas por insetos mordedores, a terapia sintomática inclui compressas frias, antipruriginosos (incluindo anti-histamínicos) e ocasionalmente corticosteroides tópicos potentes. O tratamento de picadas inclui remoção cuidadosa do ferrão, se presente, dando-lhe um peteleco para fora da ferida, em vez de puxá-lo, para prevenir maior envenenamento. A aplicação tópica de glutamato monossódico, fermento ou compressas de vinagre tem eficácia questionável. Reações locais podem ser tratadas com gelo, elevação da extremidade afetada, antihistamínicos orais e AINEs, assim como corticosteroides tópicos potentes. Reações locais extensas, nas quais o edema se entende além de duas articulações ou uma extremidade, podem necessitar de um curto período de tratamento com corticosteroide oral. Reações anafiláticas após picada de himenópteros devem ser conduzidas essencialmente como anafilaxia (vide seção sobre Anafilaxia). Crianças que tenham tido reações graves ou anafiláticas a picadas de himenópteros — ou seus pais e responsáveis — devem ser instruídas acerca do uso de adrenalina. Pacientes de risco para anafilaxia por picada de inseto devem também usar bracelete de alerta médico indicando sua alergia. Crianças com risco para picada de inseto devem evitar usar roupas coloridas brilhantes e perfumes, quando ao ar livre, e devem usar calças longas e sapatos quando caminharem na grama. Pacientes que experimentarem reações sistêmicas graves e tiverem teste cutâneo positivo devem receber imunoterapia para veneno. A imunoterapia não está indicada para crianças com apenas reações urticariformes ou locais.

Prognóstico

As crianças geralmente apresentam reações mais leves que os adultos após picadas de inseto, e reações fatais são extremamente raras. Pacientes entre 3-16 anos com reações limitadas à pele, como urticária e angioedema, parecem estar em baixo risco para reações mais graves em picadas subsequentes.

Golden D: Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004; 351:668 [PMID: 15306668].

Terapia antimicrobiana

37

John W. Ogle, MD

PRINCÍPIOS DA TERAPIA ANTIMICROBIANA

A terapia antimicrobiana de infecções é, sem dúvidas, o desenvolvimento científico mais importante da medicina do século XX. Ela contribui significativamente para a qualidade de vida de muitas pessoas e reduz a morbidade e mortalidade por doenças infecciosas. O sucesso notável da terapia antimicrobiana foi obtido com toxicidade e custo comparativamente baixos. A relativa facilidade de administração e a disponibilidade disseminada de tais fármacos têm levado muitos a adotar uma filosofia de terapia antimicrobiana de largo espectro empírica, para muitas infecções comuns.

Infelizmente, esta era de terapia barata, segura e confiável está sendo limitada pela frequência crescente de resistência a antimicrobianos em microrganismos previamente sensíveis. O problema da resistência a antimicrobianos não é novo — resistência a sulfonamidas e penicilinas foi reconhecida pouco tempo depois de sua introdução. O que é novo é a disseminação mundial de clones resistentes de microrganismos, como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, que são mais virulentos e causam, comumente, infecções sérias, não só entre pacientes hospitalizados, mas também em pacientes ambulatoriais.

Até recentemente, o reconhecimento de novos clones resistentes era contrabalançado pela promessa de agentes antimicrobianos mais novos e mais potentes. Hoje em dia, como menos agentes novos estão em desenvolvimento, os médicos estão começando a encontrar limitações em sua capacidade de tratar algumas infecções bacterianas graves. Muitos fatores contribuem para a seleção de clones resistentes. Nosso sucesso em tratar doenças crônicas e condições comprometedoras da imunidade, que tem resultado em anos adicionais de vida para pacientes, tem aumentado as oportunidades para a seleção de cepas resistentes em unidades de internação e instituições de assistência a pacientes crônicos. O uso excessivo de agentes antimicrobianos também contribui para a seleção de cepas resistentes. Exemplos incluem o tratamento antimicrobiano de pacientes levemente enfermos, com condições autolimitadas, como as infecções virais, e a administração de antimicrobianos de amplo espectro a pacientes cujas doenças poderiam ser tratadas com agentes de espectro mais estreito. De modo semelhante, a falta de documentação da infecção com culturas obtidas antes do início da terapia limita a nossa disposição para suspender os antimicrobianos, ou estreitar seu espectro. Pesquisas insuficientes têm sido conduzidas para determinar a duração ótima de terapia para muitas infecções, com o resultado de que nós, provavelmente, com frequência, tratamos por mais tempo que o necessário. Estratégias profiláticas, como as usadas para prevenção de otite média recorrente ou a infecção do trato urinário, criam uma pressão de seleção para a resistência a antibióticos.

O processo de decisão para escolha de um agente antimicrobiano apropriado é resumido no Quadro 37-1. O diagnóstico clínico acurado baseia-se em anamnese, exame físico e exames laboratoriais iniciais. Então, o diagnóstico clínico leva à consideração dos microrganismos mais comumente associados à condição clínica, do padrão usual de sensibilidade a antimicrobianos desses microrganismos e da experiência passada com regimes de tratamento bem-sucedidos.

Culturas devem ser obtidas em infecções potencialmente graves. A terapia antimicrobiana empírica pode ser iniciada e então modificada de acordo com a resposta do paciente e os resultados da cultura. Em geral, vários antimicrobianos igualmente seguros e eficazes estão disponíveis. Nesta circunstância, o custo relativo e a facilidade de administração das diferentes escolhas devem ser considerados.

Outras considerações importantes incluem a idade do paciente, o seu estado imune e a história de exposição. Neonatos e lactentes jovens podem se apresentar com sinais inespecíficos de infecção, tornando difícil a diferenciação entre doença séria e doença leve. Em crianças maiores, o diagnóstico clínico é mais preciso, o que pode permitir que a terapia seja evitada, ou que se use um antibiótico de espectro mais estreito. A deficiência imune pode aumentar o número e os tipos de microrganismos infectantes potenciais que precisam ser considerados, inclusive micróbios que geralmente não são virulentos, mas que, no hospedeiro alterado, podem causar infecções graves, que são difíceis de serem tratadas. Uma resposta imune anormal também pode diminuir a gravidade dos sinais e sintomas clínicos da infecção, levando a que se subestime a gravidade da doença. A história de exposição pode sugerir a probabilidade maior de certos tipos de microrganismos infectantes. Essa história inclui exposições

Quadro 37-1 Passos na tomada de decisão para o uso de agentes antimicrobianos

Passo	Ação	Exemplo
1	Determinar o diagnóstico	Artrite séptica
2	Considerar idade e condição preexistente	Criança de 2 anos de idade previamente sadia
3	Considerar microrganismos comuns	*Staphylococcus aureus, Kingella kingae*
4	Considerar a sensibilidade do microrganismo	Resistente à penicilina ou ampicilina; frequência de SARM[a] na comunidade
5	Obter culturas apropriadas[b]	Sangue, líquido articular
6	Iniciar a terapia empírica com base nas considerações anteriores e na experiência passada (p. ex., pessoal, literatura)	Nafcilina e cefotaxima, substituir a nafcilina por vancomicina, se obviamente doente ou SARM prevalente.
7	Modificar a terapia com base nos resultados de cultura e resposta do paciente	*S. aureus* isolado. Suspender a cefotaxima. Substituir a vancomicina por nafcilina, se sensível.
8	Acompanhar a resposta clínica	Exame físico a intervalos
9	Suspender a terapia	Melhora clínica, ou bem, mínimo de 3-4 semanas

[a] *S. aureus* resistente à meticilina.
[b] Indicado para infecções sérias ou incomuns, ou aquelas com resposta clínica imprevisível à terapia empírica.

de membros da família, colegas de classe e ambientes de creche, assim como exposições a microrganismos incomuns em função de viagem, dieta ou contato com animais.

Considerações finais importantes são a rapidez de evolução e a gravidade da doença. Uma doença rapidamente progressiva e grave deve ser tratada inicialmente com antimicrobianos de largo espectro, até que seja feito um diagnóstico etiológico específico. Um paciente levemente enfermo deve receber tratamento preferencialmente com antimicrobianos de espectro estreito.

A sensibilidade a antimicrobianos, as famílias de antimicrobianos e as recomendações de doses estão listadas nos Quadros 37-2 a 37-6.

TESTES DE SENSIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS

Culturas e outros materiais diagnósticos devem ser colhidos antes de se iniciar a terapia antimicrobiana — especialmente quando o paciente tem uma infecção séria, tentativas iniciais de tratamento falharam, ou se prevê terapia com múltiplos agentes. Sempre que as culturas identifiquem o microrganismo causal, a terapia pode ser estreitada, ou otimizada de acordo com os resultados de sensibilidade. Os testes de sensibilidade a antimicrobianos* devem ser feitos em um laboratório que use procedimentos definidos cuidadosamente (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Há várias maneiras de se testar a sensibilidade antimicrobiana. A identificação de uma enzima destruidora de antibióticos (p. ex., β-lactamase) implica resistência a agentes antimicrobianos contendo β-lactâmicos. Técnicas de diluição em caldo, em tubos ou microtítulos podem ser usadas para determinar a concentração inibidora mínima (MIC = *minimum inhibitory concentration*) de antibiótico, que é a quantidade de antibiótico (em mcg/mL) necessária para inibir o microrganismo sob condições laboratoriais específicas. Testes de sensibilidade em discos (também realizadas sob condições cuidadosamente controladas) geram resultados semelhantes. O *E-test* é um teste padronizado para alguns microrganismos, que se correlaciona bem com MICs. Os laboratórios geralmente definem a sensibilidade a antimicrobianos (sensível, intermediário e resistente) em relação aos níveis do antibiótico do teste obtidos no sangue ou outro líquido corporal (líquido cerebrospinal [LCS] ou urina).

Os microrganismos geralmente são considerados sensíveis a um antibiótico se a MIC do antibiótico para o microrganismo for muito mais baixa que os níveis daquele agente obtidos no sangue, usando-se doses parenterais apropriadas. Esta premissa de sensibilidade deve ser reconsiderada sempre que o paciente tiver um foco de infecção (p. ex., meningite, osteomielite, ou abscesso) em que possa ocorrer má penetração do antibiótico, porque os níveis do antibiótico em tais áreas poderiam ser mais baixos que a MIC. Inversamente, embora certos microrganismos possam ser relatados como resistentes a um antibiótico porque não se obtêm concentrações sanguíneas suficientemente altas, as concentrações na urina podem ser muito mais elevadas. Assim, uma infecção do trato urinário poderia responder a um antibiótico que não seria adequado para o tratamento de septicemia.

Portanto, os testes de sensibilidade a antimicrobianos, embora uma parte muito importante da tomada de decisão terapêutica, refletem pressupostos que o médico deve compreender, especialmente para infecções graves. Em última instância, o teste real de eficácia do tratamento é a resposta do paciente. Os pacientes que não respondem à terapia aparentemente apropriada podem precisar de reavaliação, inclusive reconsiderando-se o diagnóstico, colhendo-se novas culturas e repetindo-se os testes de sensibilidade, para determinar se cepas resistentes têm emergido, ou se está presente uma superinfecção com um microrganismo resistente. Não se pode esperar que a terapia antimicrobiana cure algumas infecções, a menos que um tratamento de suporte adicional (geralmente cirúrgico) seja adotado.

ALTERAÇÃO DE DOSE E MENSURAÇÃO DE NÍVEIS SANGUÍNEOS

Certos agentes antimicrobianos não têm sido aprovados (e, frequentemente, nem testados) para uso em recém-nascidos. Para aqueles que já foram aprovados, é importante reconhecer que tanto a dose quanto a frequência de administração podem necessitar ser alteradas (ver Quadros 37-4 e 37-5), especialmente em neonatos muito jovens (7 dias ou menos), ou de baixo peso ao nascer.

Os agentes antimicrobianos são excretados ou metabolizados por meio de vários mecanismos fisiológicos (p. ex., renais,

* N. de T. Na prática clínica brasileira, os testes de sensibilidade a antimicrobianos são denominados **antibiogramas**.

Quadro 37-2 Sensibilidade de alguns microrganismos patogênicos comuns a vários fármacos antimicrobianos

Microrganismo	Antibióticos potencialmente úteis[a]
Bactérias	
Bactérias anaeróbias[b]	Cefotetan,[c] cefoxitina,[c] clindamicina, doripenem,[c] ertapenem, imipeném, meropeném, metronidazol, penicilinas com ou sem inibidor de β-lactamase, tigeciclina[c]
Bacillus anthracis	Amoxicilina, ciprofloxacina, clindamicina, doxiciclina, levofloxacina, rifampicina, vancomicina
Bartonella henselae	Azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, eritromicina, rifampicina
Bordetella pertussis	Amoxicilina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprima,
Borrelia burgdorferi	Amoxicilina, cefuroxima, cefalosporinas (III),[d] claritromicina, doxiciclina
Campylobacter sp.	Azitromicina, carbapenens, eritromicina, fluoroquinolonas,[c,e] tetraciclinas
Clostridium sp.	Clindamicina, metronidazol, penicilinas, tetraciclinas
Clostridium difficile	Bacitracina (VO), metronidazol, vancomicina (VO)
Corynebacterium diphtheriae	Clindamicina, eritromicina, penicilinas
Enterobacteriaceae[f]	Aminoglicosídeos,[g] ampicilina, aztreonam, carbapenens, cefepima, cefalosporinas, fluoroquinolonas,[c,e] tigeciclina, sulfametoxazol-trimetoprima
Enterococcus	Ampicilina (com aminoglicosídeo), carbapenens (não *E. faecium*), linezolida, quinupristina-dalfopristina[c] (somente *E. faecium*), tigeciclina, vancomicina.
Haemophilus influenzae	Amoxicilina-clavulanato, ampicilina (se β-lactamase negativo),[h] cefalosporinas (II e III),[d] cloranfenicol, fluoroquinolonas,[c,e] rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima
Listeria monocytogenes	Ampicilina com aminoglicosídeo, sulfametoxazol-trimetoprima, vancomicina
Moraxella catarrhalis	Amoxicilina-clavulanato, ampicilina (se β-lactamase negativa),[h] cefalosporinas (II e III),[d] eritromicina, fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima
Neisseria gonorrhoeae	Ampicilina (se β-lactamase negativa),[h] cefalosporinas (II e III),[d] penicilinas, fluoroquinolonas selecionadas (apenas se sabidamente sensível),[c,e] espectinomicina
Neisseria meningitidis	Ampicilina, cefalosporinas (II e III),[d] fluoroquinolonas,[c,e] penicilinas, rifampicina
Nocardia asteroides	Tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprima (+ amicacina para infecções graves)
	Meropeném ou cefalosporinas (II e III)[d] para abscesso cerebral
Pasteurella multocida	Amoxicilina-clavulanato, ampicilinas, penicilinas, tetraciclinas
Pseudomonas aeruginosa	Aminoglicosídeos,[g] penicilinas *anti-pseudomonas*,[c] aztreonam, cefepima, ceftazidima, ciprofloxacina,[c] doripenem, imipeném, meropeném
Salmonella sp.	Ampicilina, azitromicina, cefalosporinas (III),[d] fluoroquinolonas,[c,e] sulfametoxazol-trimetoprima
Shigella sp.	Ampicilina, azitromicina, cefalosporinas (III),[d] fluoroquinolonas,[c,e] tetraciclinas, sulfametoxazol-trimetoprima
Staphylococcus aureus	Penicilinas antiestafilocócicas,[i] cefepima, cefalosporinas (I e II), ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima, vancomicina
S. aureus (resistente à meticilina)	Clindamicina, daptomicina,[c] linezolida, quinupristina-dalfopristina,[c] tigeciclina,[c] sulfametoxazol-trimetoprima, vancomicina
Estafilococos (coagulase-negativos)	Cefalosporinas (I e II),[j] clindamicina, rifampicina, vancomicina
Estreptococos (maioria das espécies)	Ampicilina, cefalosporinas, clindamicina, fluoroquinolonas ampliadas,[c,k] eritromicina, meropeném, penicilinas, vancomicina
Streptococcus pneumoniae[l]	Ampicilina, cefalosporinas, fluoroquinolonas ampliadas,[c,k] eritromicina, meropeném, penicilina, vancomicina

(continua)

Quadro 37-2 Sensibilidade de alguns microrganismos patogênicos comuns a vários fármacos antimicrobianos (*continuação*)

Microrganismo	Antibióticos potencialmente úteis[a]
Microrganismos intermediários	
Chlamydia sp.	Claritromicina, eritromicina, levofloxacina,[c] ofloxacina,[c] tetraciclinas
Mycoplasma sp.	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, fluoroquinolonas,[c,e] tetraciclinas
Rickettsia sp.	Fluoroquinolonas,[c,e] tetraciclinas
Fungos	
Candida sp.	Anfotericina B, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, flucitosina, itraconazol, cetoconazol, micafungina, posaconazol, voriconazol
Fungos, sistêmicos[b]	Anfotericina B, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, 5-fluorocitosina,[b] itraconazol, cetoconazol, micafungina, posaconazol, voriconazol
Dermatófitos	Butenafina, ciclopirox olamina, clotrimazol, econazol, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, terbinafina
Pneumocystis jiroveci	Atovaquona, clindamicina-primaquina, dapsona, pentamidina, sulfametoxazol-trimetoprima
Vírus	
Herpes simples	Aciclovir, penciclovir,[c] fanciclovir, foscarnet,[o] trifluridina, valaciclovir
Vírus da imunodeficiência humana	Seis classes: (1) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos, (2) inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos, (3) inibidores da protease, (4) inibidores de fusão, (5) inibidores da integrase, (6) antagonistas de correceptor CCR-5; otimamente, combinações de ≥ 3 fármacos devem ser usadas (ver Capítulo 39)
Vírus *influenza*	Amantadina,[m] oseltamivir, rimantidina,[m] zanamivir
Vírus sincicial respiratório	Ribavirina[n]
Vírus varicela-zóster	Aciclovir, fanciclovir, foscarnet,[o] valaciclovir
Citomegalovírus	Cidofovir, fomivirsen (tópico ou intravítreo), foscarnet, ganciclovir, valganciclovir
Hepatite B[c]	Adefovir, entecavir, interferona-α, lamivudina, telbivudina, tenofovir
Hepatite C[c]	Interferona-α, ribavirina

[a]Em ordem alfabética. A escolha depende da idade do paciente, do diagnóstico, do sítio da infecção, da gravidade da doença, da sensibilidade aos antimicrobianos do microrganismo suspeito e do risco do fármaco.
[b]Dependente de espécie, a 5-fluorocitosina é usada em combinações com outros agentes.
[c]Não aprovado pelo FDA para uso em crianças.
[d]Refere-se a cefalosporinas de segunda (II) ou terceira (III) geração.
[e]Incluem ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina.
[f]Incluem *E. coli, Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., e outros; as sensibilidades a antimicrobianos sempre devem ser mensuradas.
[g]Amicacina, gentamicina, canamicina, tobramicina.
[h]Aplica-se se também à amoxicilina e a compostos correlatos.
[i]Cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina.
[j]Somente se o *Staphylococcus* coagulase-negativo for sensível também à meticilina ou oxacilina.
[k]Incluem levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina.
[l]Devido à frequência crescente de cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina e cefalosporinas, a terapia presumível para infecções graves (p. ex., meningite) deve incluir vancomicina, até que antibiogramas estejam disponíveis.
[m]Somente *influenza* A. A resistência é comum; recomendada atualmente nos EUA apenas para cepas sazonais de H1N1.
[n]Aprovada pelo FDA para terapia por aerossol do vírus sincicial respiratório, mas os estudos clínicos mostram eficácia variável.
[o]Usado para tratar infecções por vírus resistentes ao aciclovir.

hepáticos). É importante considerar estas vias de excreção e alterar a dosagem do antimicrobiano apropriadamente, em qualquer paciente com algum grau de disfunção orgânica (ver Capítulo 22). Conforme indicado no Quadro 37-4, uma avaliação da função renal ou hepática pode ser necessária rotineiramente para pacientes recebendo certos fármacos (p. ex., função renal, para aminoglicosídeos; função hepática, para eritromicina ou clindamicina); caso contrário, níveis nocivos do fármaco podem se acumular. Se uma disfunção orgânica significativa estiver presente, a depuração do fármaco pode ser retardada, modificação

Quadro 37-3 Grupos de agentes antibacterianos comuns

Grupo	Exemplos	Alguns microrganismos sensíveis comuns[a]	Microrganismos resistentes comuns	Reações adversas comuns ou peculiares
Grupo da penicilina				
Penicilinas	Penicilina G, V	*Streptococcus, Neisseria*	*Staphylococcus, Haemophilus,* Enterobacteriaceae	Exantema, anafilaxia, febre medicamentosa, supressão da medula óssea
Ampicilinas	Ampicilina, amoxicilina	(Os mesmos que as penicilinas) mais *Haemophilus* (β-lactamase negativo), *Escherichia coli, Enterococcus*	*Staphylococcus*, muitas das Enterobacteriaceae	Diarreia
Penicilinas antiestafilocócicas	Cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina	*Streptococcus, Staphylococcus aureus*	Gram-negativos, estafilococos (coagulase-negativos), *Enterococcus*	Renais (nefrite intersticial)
Penicilinas *anti--pseudomonas*	Azlocilina, piperacilina, ticarcilina	(Os mesmos que as ampicilinas), mais *Pseudomonas*	(Os mesmos que as ampicilinas)	Diminuição da adesividade plaquetária, hipopotassemia, hipernatremia
Penicilinas em combinação com inibidor da β-lactamase	Amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato	Largo espectro	Algumas das Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*	Diarreia
Carbapenens	Imipeném-cilastatina, meropeném, ertapenem, doripenem	Largo espectro, bastonetes gram-negativos, anaeróbios, *Pseudomonas*	SARM,[b] muitos enterococos	SNC, convulsões
Grupo da cefalosporina				
Primeira geração (I)	Cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina	Gram-positivos	Gram-negativos, enterococos, alguns estafilococos (coagulase-negativos)	Exantema; anafilaxia, febre medicamentosa
Segunda geração (II)	Cefaclor, cefamandol, cefprozil, cefonicide, cefuroxima, loracarbef Cefoxitina, cefotetan	Gram-positivos, alguns *Haemophilus*, algumas das Enterobacteriaceae Os mesmos que as outras de segunda geração mais anaeróbios	*Enterococcus, Pseudomonas,* alguns estafilococos (coagulase-negativos)	Doença do soro (cefaclor)
Terceira geração (III)	Cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir Ceftazidima, cefepima	*Streptococcus, Haemophilus,* Enterobacteriaceae, *Neisseria* (Os mesmos que as outras cefalosporinas de terceira geração), mais *Pseudomonas,* alguns estafilococos	*Pseudomonas, Staphylococcus*	Lama biliar (ceftriaxona), exantema
Outros fármacos				
Clindamicina	Clindamicina	Gram-positivos, anaeróbios, alguns SARM	Gram-negativos, *Enterococcus*	Náusea, vômitos, hepatotoxicidade
Vancomicina	Vancomicina	Gram-positivos	Gram-negativos	Síndrome do "homem vermelho", choque, ototoxicidade, renais
Macrolídeos e azalídeos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Gram-positivos, *Bordetella, Haemophilus, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Salmonella, Shigella*	Alguns gram-negativos	Náusea e vômitos
Monobactans	Aztreonam	Aeróbios gram-negativos, *Pseudomonas*	Cocos gram-positivos	Exantema, diarreia

(continua)

Quadro 37-3 Grupos de agentes antibacterianos comuns *(Continuação)*

Grupo	Exemplos	Alguns microrganismos sensíveis comuns[a]	Microrganismos resistentes comuns	Reações adversas comuns ou peculiares
Oxazolidinonas	Linezolida	Aeróbios gram-positivos	Aeróbios gram-negativos	Diarreia, trombocitopenia
Estreptograminas	Quinupristina-dalfopristina	Aeróbios gram-positivos	Aeróbios gram-negativos	Artralgia, mialgia
Fluoroquinolonas[c]	Ciprofloxacina, ofloxacina	Gram-negativos, *Chlamydia, Mycoplasma, Pseudomonas* (ciprofloxacina)	Enterococos, estreptococos, *S. pneumoniae,* anaeróbios, estafilococos	Gastrintestinais (GI), exantema, SNC
	Gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	Gram-negativos, estreptococos, *Streptococcus pneumoniae,* estafilococos	Alguns enterococos	GI, exantema, SNC
Tetraciclinas	Clortetraciclina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina	Anaeróbios, *Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Ehrlichia*	Muitas das Enterobacteriaceae, *Staphylococcus*	Dentes pigmentados,[d] exantema, crescimento excessivo de flora, hepatotoxicidade, pseudotumor cerebral
Sulfonamidas	Muitas	Gram-negativos (urina)	Gram-positivos	Exantema, renais, supressão de medula óssea, síndrome de Stevens-Johnson
Sulfametoxazol-trimetoprima	Sulfametoxazol-trimetoprima	*S. aureus,* gram-negativos, *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae*	Estreptococos, *Pseudomonas*, anaeróbios	Exantema, renais, supressão de medula óssea, síndrome de Stevens-Johnson
Rifampicina*	Rifampicina	*Neisseria, Haemophilus,* estafilococos, estreptococos	A resistência se desenvolve rapidamente se usada como único agente	Exantema, GI, hepatotoxicidade, SNC, supressão de medula óssea, altera o metabolismo de outros fármacos
Aminoglicosídeos	Amicacina, gentamicina, canamicina, estreptomicina, tobramicina	Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*	Gram-positivos, anaeróbios, algumas pseudomonas	Nefrotoxicidade, ototoxicidade, potencia agentes bloqueadores neuromusculares

[a]Nem todas as cepas sensíveis; sempre obter testes de sensibilidade a antimicrobianos em isolados significantes.
[b]SARM, *S. aureus* resistente à meticilina.
[c]As fluoroquinolonas são usadas com cautela em crianças.
[d]Dependente de dose em crianças com idade inferior a 9 anos.
* N. de T. A principal utilização da rifampicina no Brasil é como parte de esquemas para tratamento da tuberculose.

da dosagem podendo ser necessária (ver descrições detalhadas nas bulas informativas de fármacos individuais), bem como pode estar indicada a mensuração de níveis do medicamento.

Os níveis séricos de fármacos que representam um alto risco de toxicidade (p. ex., aminoglicosídeos) são dosados ordinariamente. A mensuração de outros fármacos (p. ex., vancomicina) pode ser útil em circunstâncias selecionadas (ver discussão seguinte). Para certas infecções bacterianas graves (p. ex., endocardite bacteriana), a mensuração da concentração sérica de um antimicrobiano pode ser importante para se determinar a terapia ótima.

Certas interações medicamentosas podem requerer modificação da dose do fármaco, ou outras alterações terapêuticas. Por exemplo, a rifampicina estimula o metabolismo de varfarina, progesterona, prednisona e anticonvulsivantes, por estimulação da via metabólica do citocromo P-450 (CYP-450). Ajustes de dose ou medicamentos alternativos podem ser necessários para evitar eventos adversos significantes. Outro exemplo comum é a eritromicina, que pode inibir o metabolismo da teofilina, resultando em níveis tóxicos da última. Embora muitas interações medicamentosas sejam conhecidas e bem documentadas, pode ser difícil predizer interações que resultem de uma combinação de quatro, cinco, ou mais medicamentos diferentes. Um alto nível de suspeição com relação a eventos clínicos adversos deve ser mantido.

USO DE NOVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Novos antibióticos são introduzidos frequentemente, muitas vezes com alegações sobre aspectos peculiares que distinguem estes produtos, em geral mais caros, dos compostos existentes. Com frequência, tais fármacos compartilham muitas propriedades com fármacos já existentes. O papel que qualquer antimicrobiano novo desempenhará só será determinado com o tempo, durante o qual efeitos colaterais novos ou previamente não reconhecidos poderão ser descritos, e a eficácia clínica, estabelecida. Ensaios clínicos podem não ser confirmados pelo número maior de pacientes

Quadro 37-4 Diretrizes para o uso de agentes antibacterianos[a] parenterais comuns em crianças com 1 mês de idade ou mais

Agente	Via	Dose[b] (mg/kg/dia)	Dose diária máxima	Intervalo (h)	Ajuste[c]	Níveis sanguíneos[d] (mcg/mL)	
						Pico	Vale
Amicacina	IM, IV	15-22,5	1,5 g	8	R	15-25	< 10
Ampicilina	IM, IV	100-400	12 g	4-6	R		
Aztreonam	IM, IV	90-120	6 g	6-8	R		
Cefazolina	IM, IV	50-100	6 g	8	R		
Cefepima	IM, IV	100-150	4-6 g	8-12	R		
Cefotaxima	IM, IV	100-200	12 g	6-8	R		
Cefoxitina	IM, IV	80-160	12 g	4-6	R		
Ceftazidima	IM, IV	100-150	6 g	8	R		
Ceftizoxima	IM, IV	150-200	12 g	6-8	R		
Ceftriaxona	IM, IV	50-100	4 g	12-24	R		
Cefuroxima	IM, IV	100-150	6 g	6-8	R		
Cefalotina	IM, IV	75-125	12 g	4-6	R		
Cefradina	IM, IV	50-100	8 g	6	R		
Clindamicina	IM, IV	25-40	4 g	6-8	R, H		
Gentamicina	IM, IV	3-7,5	300 mg	8	R	5-10	< 2
Linezolida	IV, VO	20	1,2 g	12	R		
Meropeném	IV	60-120	2 g	8	R		
Metronidazol	IV	30	4 g	6	H		
Nafcilina	IM, IV	150	12 g	6	H		
Penicilina G	IM, IV	100.000-250.000 U/kg	20 milhões de unidades	4-6	H, R		
Penicilina G (benzatina)	IM	50.000 U/kg	2,4 milhões de unidades	Dose única	Nenhum		
Penicilina G (procaína)	IM	25.000-50.000 U/kg	4,8 milhões de unidades	12-24	R		
Tetraciclina[e]	IV[e]	20-30	2 g	12	R		
Ticarcilina	IV	200-300	24 g	4-6	R		
Tobramicina	IM, IV	3-6	300 mg	8	R	5-10	< 2
Vancomicina	IV	40-60	2 g	6	R	20-40[f]	5-10[f]

[a]Não incluídos alguns fármacos liberados recentemente, alguns não recomendados para uso em crianças, ou alguns não usados largamente.
[b]Consultar sempre a bula da embalagem para informações de prescrição completas. A dosagem pode diferir para vias alternativas, recém-nascidos (ver Quadro 37-6), ou pacientes com insuficiência hepática ou renal (ver coluna Ajuste) e pode não ser recomendada em mulheres grávidas ou recém-nascidos. A dose máxima pode estar indicada somente em infecções graves, ou por vias parenterais.
[c]O modo de excreção (R = renal, H = hepático) do agente antimicrobiano deve ser avaliado no início da terapia, e a dose modificada, ou os níveis determinados, como indicado na bula da embalagem.
[d]Níveis sugeridos para reduzir toxicidade.
[e]Usar com cautela em crianças com idade inferior a 9 anos, em razão de pigmentação dos dentes com doses repetidas.
[f]Os níveis pico e vale de vancomicina não são bem correlacionados com toxicidade nem resultado. Dosar seletivamente em meningite, função renal diminuída ou alterada, ou mudança do volume de distribuição.

Quadro 37-5 Diretrizes para o uso de agentes antibacterianos orais comuns em crianças com idade de 1 mês ou mais

Agente[a]	Dose[b] (mg/kg/dia)	Intervalo (h)	Outras considerações
Amoxicilina	40	8-12	Efeitos colaterais gastrintestinais (GI)
Amoxicilina[c] (dose alta)	80-90	12	Efeitos colaterais GI
Amoxicilina-clavulanato[d]	45	12	Efeitos colaterais GI
Ampicilina	50	6	Efeitos colaterais GI
Azitromicina	10 (primeira dose) depois 5; 12 para faringite	24	Efeitos colaterais GI
Cefaclor	40	8	Enfermidade semelhante à doença do soro
Cefadroxil	30	12	
Cefdnir	14	12-24	Efeitos colaterais GI
Cefpodoxima	10	12	Sabor (suspensão)
Cefprozil	30	12	Efeitos colaterais GI
Ceftibuten	9	24	Efeitos colaterais GI
Cefuroxima	30-40	12	Efeitos colaterais GI
Cefalexina	25-50	6	
Ciprofloxacina	20-30	12	
Claritromicina	15	12	Efeitos colaterais GI
Clindamicina	20-30	6	Efeitos colaterais GI
Dicloxacilina	12-25	6	Efeitos colaterais GI
Doxiciclina[d]	2-4	12-24	Dentes pigmentados < 9 anos
Eritromicina[f]	20-50	6-12	Efeitos colaterais GI
Eritromicina-sulfisoxazol	40 (eritromicina)	6-8	
Levofloxacina			
< 5 anos	20	12	
> 5 anos	10	24	
Linezolida	20	12	Efeitos colaterais GI
Loracarbef	15; 30 para otite	12	
Metronidazol	15-35	8	
Nitrofurantoína	5-7	6	
Oxacilina	50-100	6	
Penicilina V	25-50	6	Sabor (suspensão)
Rifampicina	10-20	12-24	
Sulfisoxazol	120-150	6	
Tetraciclina[e]	25-50[c]	6	Dentes pigmentados < 9 anos
Sulfametoxazol-trimetoprima	8-12 (TMP)	12	Síndrome de Stevens-Johnson

[a]Não incluídos alguns fármacos liberados recentemente, não recomendados para uso em crianças, ou não usados largamente.
[b]Consultar sempre a bula da embalagem para informações de prescrição completas. A dosagem pode diferir para vias alternativas, recém-nascidos (ver Quadro 37-6), ou pacientes com insuficiência hepática ou renal (ver coluna Ajuste) e pode não ser recomendada em mulheres grávidas ou recém-nascidos. A dose máxima pode estar indicada somente em infecções graves, ou por vias parenterais.
[c]Amoxicilina em dose mais alta indicada para tratamento de otite média em regiões onde as taxas de *S. pneumoniae* são altas.
[d]Várias formulações com diferentes concentrações de clavulanato disponíveis.
[e]Usar com cautela em crianças com idade inferior a 9 anos, em razão de pigmentação dos dentes com doses repetidas.
[f]Dependente do preparado.

Quadro 37-6 Diretrizes para uso de agentes antimicrobianos selecionados em recém-nascidos

	Via	Peso corporal (g)	Dose máxima (mg/kg/dia) [frequência]				Níveis sanguíneos (mcg/mL)	
			< 7 Dias	Intervalo (h)	8-30 Dias	Intervalo (h)	Pico	Vale
Amicacina[a]	IV, IM	< 2.000 > 2.000	15 20	12 12	22,5 30	8 8	15-25	5-10
Ampicilina	IV, IM	< 2.000 > 2.000	100 150	12 8	150 200	8 6		
Cefotaxima	IV, IM		100	12	150	8		
Ceftazidima	IV, IM	< 2.000 > 2.000	100 100	12 8	150 150	8 8		
Clindamicina	IV, IM, VO	< 2.000 > 2.000	10 15	12 8	15 20	8 6		
Eritromicina	VO	< 2.000 > 2.000	20 20	12 12	30 40	8 8		
Gentamicina[a]	IV, IM		5	12-18	7,5	8	5-10	< 2
Nafcilina	IV	< 2.000 > 2.000	50 75	12 8	75 150	8 6		
Oxacilina	IV, IM	< 2.000 > 2.000	100 50	12 8	150 8.200	8 6		
Penicilina G[b]	IV	< 2.000 > 2.000	100.000 150.000	12 8	150.000 200.000	8 6		
Ticarcilina-clavulanato	IV, IM	< 2.000 > 2.000	150 225	12 8	225 300	8 6		
Tobramicina	IV, IM		5	12-18	7,5	8	5-10	< 2
Vancomicina[c]	IV		20	12	30	8	20-40	5-10

[a]Neonatos pesando < 1.200 g podem necessitar de doses ainda menores. Os níveis de antibióticos devem ser monitorados de perto.
[b]As dosagens de penicilina estão em U/kg/dia. Outros preparados (p. ex., penicilina benzatina) podem ser aplicados IM. Ver doenças específicas para dosagem.
[c]Os níveis alvo de pico e vale de vancomicina não são bem correlacionados com toxicidade nem com resultado.

tratados na prática, subsequentemente. Visto que isso pode levar muitos anos, uma abordagem conservadora ao uso de novos antibióticos parece correta, especialmente porque seus custos, com frequência, são mais altos, e escolhas de antimicrobianos apropriados para a maioria das infecções comuns já existem. É apropriado questionar se um antimicrobiano novo tem sido comprovado tão eficaz quanto (ou mais eficaz do que) o fármaco de escolha atual, e se seus efeitos colaterais são comparáveis (ou menos comuns) e seu custo razoável. A retirada do moxalactam e da trovafloxacina devido a efeitos colaterais sérios inesperados, que não foram previstos apesar de testes extensos pré-comercialização, ilustram a cautela necessária antes de se usar antimicrobianos recentes. O marketing pesado das novas cefalosporinas e fluoroquinolonas, que são muito semelhantes a fármacos existentes, é típico da dificuldade em avaliar antimicrobianos.

O desenvolvimento de antibióticos novos é importante como uma resposta ao surgimento de microrganismos resistentes, e para o tratamento de infecções que são clinicamente difíceis de tratar (p. ex., vírus, fungos e algumas bactérias resistentes). Felizmente, tais infecções são raras, ou (em geral) autolimitadas em hospedeiros imunocompetentes.

AGENTES ANTIMICROBIANOS PROFILÁTICOS

Antimicrobianos podem ser usados para diminuir a incidência de infecções pós-operatórias (Quadro 37-7). Uma dose de um antimicrobiano dada 30 minutos a 2 h antes de cirurgia pode reduzir a infecção de ferida no pós-operatório. A meta é obter níveis séricos altos no tempo da incisão, e por este meio — juntamente com boa técnica operatória — minimizar a contaminação da ferida com bactérias viáveis. Durante um procedimento prolongado, pode ser dada uma segunda dose. Nenhuma evidência existe de que múltiplas doses subsequentes de antimicrobianos confiram benefício adicional. Os antimicrobianos usados para profilaxia são direcionados para a flora que causa infecção pós-operatória mais comumente, em um dado sítio anatômico. Cocos gram-positivos, como *S. aureus*, são habitualmente visados, e uma cefalosporina de primeira geração é uma escolha custo-efetiva. Cefalosporinas de terceira geração e outros agentes de largo espectro são mais dispendiosos e oferecem menos benefícios, porque são menos efetivos que a cefazolina contra *S. aureus*. Cefoxitina, ou cefotetan, é útil para procedimentos como cirurgia colorretal, embora a

Quadro 37-7 Profilaxia antimicrobiana e agentes profiláticos preferidos: condições e patógenos selecionados[a]

Patógeno (indicação)	Agente profilático
Bacillus anthracis[b]	Amoxicilina (se comprovada a sensibilidade), ciprofloxacina, doxiciclina
Endocardite bacteriana[c]	Ampicilina, ampicilina e gentamicina, amoxicilina, ou outros regimes aprovados
Bordetella pertussis (exposição a secreções respiratórias)	Azitromicina, claritromicina, eritromicina
Chlamydia trachomatis (contato genital)	Azitromicina, doxiciclina
Haemophilus influenzae (exposição domiciliar)	Rifampicina
Mycobacterium tuberculosis (exposição domiciliar)	Isoniazida
Neisseria meningitidis (exposição domiciliar)	Rifampicina, sulfadiazina,[e] ciprofloxacina
Neisseria gonorrhoeae (oftalmia neonatal)	Eritromicina, nitrato de prata oftálmico, iodopovidona
N. gonorrhoeae (contato sexual)	Ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima
Treponema pallidum (contato sexual)	Penicilina
Streptococcus pneumoniae (anemia falciforme, asplenia)	Penicilina
Infecção pós-operatória de ferida[f]	Cefazolina, outros regimes[f]
Estreptococos grupo A (febre reumática)[g]	Penicilina G benzatina, penicilina, sulfadiazina
Sepse estreptocócica grupo B	Ampicilina à mãe antes do parto
Yersinia pestis pneumônica[h] (exposição)	Tetraciclina[i]
Francisella tularensis[h] (exposição a aerossol)	Tetraciclina[i]
Vibrio cholera	Tetraciclina,[i] sulfametoxazol-trimetoprima
Infecção de trato urinário recente	Nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima
Pneumocystis jiroveci (anteriormente *Pneumocystis carinii*) — (HIV, alguns pacientes imunodeficientes)	Atovaquona, clindamicina-primaquina, dapsona, sulfametoxazol-trimetoprima, pentamidina

[a]Decisões para profilaxia devem levar em conta numerosos fatores, inclusive evidências de eficácia da terapia, grau de exposição ao agente infeccioso, risco e consequências da infecção, sensibilidade do agente infeccioso aos antimicrobianos, e a capacidade do paciente de tolerar e aderir ao agente infeccioso. Ver capítulos individuais para discussão.
[b]Decisões para profilaxia devem ser feitas de acordo com as recomendações do departamento de saúde pública responsável.
[c]Ver discussão no Capítulo 19.
[d]Profilaxia fornecida à família, se os contatos incluírem crianças com idade inferior a 4 anos. Alguns especialistas recomendam profilaxia em situações de creche depois de um caso, e alguns depois de dois casos, de infecção por Hib.
[e]Somente para cepas sabidamente sensíveis à sulfadiazina.
[f]Regimes alternativos podem ser usados, dependendo do sítio da cirurgia e do grau de contaminação.
[g]A profilaxia oral pode ser indicada em alguns pacientes. Regimes alternativos indicados para pacientes alérgicos à penicilina. Ver discussão no capítulo.
[h]A profilaxia não está bem estabelecida. Avaliar o risco cuidadosamente, em uma base caso a caso.
[i]Geralmente não indicada para crianças abaixo da idade de 9 anos, em razão da pigmentação dentária com doses repetidas.

cefazolina seja apropriada para a maioria das pacientes ginecológicas. Na cirurgia colorretal, antimicrobianos administrados oralmente, como neomicina e eritromicina, podem ser tão efetivos como agentes parenterais.

Em hospitais onde as cepas predominantes de *S. aureus* são resistentes à meticilina, ou em casos onde o paciente é alérgico à penicilina e cefalosporinas, a vancomicina pode ser considerada. Entretanto, a vancomicina profilática tem causado hipotensão no momento da indução da anestesia geral. O uso frequente de vancomicina como um antimicrobiano profilático contribuirá para o desenvolvimento de cepas resistentes à vancomicina, como *Enterococcus faecalis*. Por esse motivo, a vancomicina não deve ser usada geralmente para profilaxia, embora ela possa se mostrar útil em pacientes individuais com risco extremamente alto.

Os antimicrobianos profiláticos são dados em várias outras circunstâncias. A profilaxia da endocardite está indicada durante procedimentos dentais, colorretais, ou geniturinários, em pacientes com lesões cardíacas de alto risco, como valvas cardíacas prostéticas, *shunts* pulmonares sistêmicos corrigidos cirurgicamente e prolapso da valva mitral com insuficiência. Os pacientes com cateteres vasculares de permanência, como os cateteres de Broviac, devem receber profilaxia durante procedimentos semelhantes, que têm probabilidade de induzir uma bacteriemia transitória. A profilaxia contra infecção por estreptococos grupo A reduz a taxa de recorrência de febre reumática aguda.

A profilaxia pós-exposição é administrada depois de exposição à coqueluche, infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) (dependendo da idade), meningococo, gonococo, tuberculose (exposição domiciliar), peste, tularemia ou antraz em aerossol, e outras infecções de alto risco. Contatos familiares ou próximos de pacientes com doença estreptocócica invasiva grave podem se beneficiar de profilaxia. Nitrato de prata, eritromicina, iodopovidona e tetraciclina são usados em preparados oftálmicos para prevenção da oftalmia gonocócica neonatal. Crianças com asplenia ou anemia falciforme recebem penicilina profilática, iniciada imediatamente no começo de febre, para se proteger da sepse avassaladora por *S. pneumoniae*.

Antimicrobianos profiláticos são usados algumas vezes em algumas crianças em alto risco de infecção recorrente do trato urinário, mas não se tem comprovação de que a taxa de infecção diminua.

ESCOLHAS DE ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS INICIAIS PARA CONDIÇÕES SELECIONADAS

Recomendações gerais para condições específicas são as seguintes. Uma seleção específica depende da idade do paciente, do diagnóstico, do sítio da infecção, da gravidade da doença, da sensibilidade dos isolados bacterianos ao antimicrobiano e da história de alergia medicamentosa. Sempre consultar a bula da embalagem para informações detalhadas de prescrição. Os Quadros 37-2 a 37-6 incluem informações adicionais.

Sepse e meningite neonatal

O recém-nascido com sepse pode ter sinais focais de infecção, como pneumonia ou síndrome da distrição respiratória, ou pode ter sinais não focais sutis. Estreptococos grupo B, *Escherichia coli* e outros bastonetes gram-negativos são encontrados comumente. *Listeria monocytogenes* é incomum atualmente em muitos berçários. Ampicilina e gentamicina (ou outro aminoglicosídeo) é a combinação de preferência. Se estiver presente meningite, muitos médicos substituem o aminoglicosídeo por uma cefalosporina de terceira geração. *S. pneumoniae* é uma causa incomum de meningite em neonatos. Contudo, se a coloração de Gram mostrar cocos gram-positivos sugerindo *S. pneumoniae*, deve ser considerada a substituição da ampicilina por vancomicina. No recém-nascido com celulite, *S. aureus*, inclusive resistente à meticilina (SARM), e estreptococos grupo A são considerações adicionais. Nafcilina, oxacilina, ou uma cefalosporina de primeira geração geralmente é acrescentada. A vancomicina é adicionada se SARM for comum na área geográfica. A onfalite frequentemente é polimicrobiana, e espécies de *Enterococcus*, aeróbios gram-negativos e anaeróbios podem ser os causadores. Clindamicina, ampicilina e um aminoglicosídeo ou cefotaxima cobrem os microrganismos mais prováveis. A intervenção cirúrgica precoce é indicada.

Sepse em lactente

S. pneumoniae e *Neisseria meningitidis* são encontrados mais comumente em lactentes. Infecção por Hib pode ocorrer em crianças não vacinadas. Uma cefalosporina de terceira geração é apropriada. Resistência de nível intermediário com *S pneumoniae* geralmente não causa falha da terapia, a não ser que meningite ou outra infecção difícil de ser tratada, como endocardite ou osteomielite, esteja presente.

Bacteriemia oculta pode ser encontrada em lactentes pequenos com febre alta. Antes da imunização com vacinas efetivas contra Hib, bacteriemia persistente e complicações, inclusive meningite, eram vistas em aproximadamente 50% das crianças infectadas com bacteriemia oculta por Hib. Com o uso disseminado da vacina contra Hib, esta é uma causa muito incomum de bacteriemia oculta em crianças pequenas com febre. De modo semelhante, antes da introdução da vacina pneumocócica conjugada heptavalente (PCV7), bacteriemia por *S. pneumoniae* era demonstrada em 3-5% dos lactentes com idade de 3-36 meses com febre de 39°C ou mais alta, nenhuma fonte para febre ao exame físico e contagem de leucócitos de 15.000/mm^3. O risco de bacteriemia aumentava para 6-10% em crianças mais jovens com febre progressivamente elevada e leucocitose. Estima-se o risco de desenvolver meningite devido a *S. pneumoniae* persistente em 3% daqueles sabidamente com bacteriemia. O risco de bacteriemia por *S. pneumoniae* e suas complicações é bastante reduzido em crianças imunizadas com a vacina PCV7. Em ensaios clínicos e vigilância nacional subsequente para incidência da doença, essa vacina reduziu a incidência de doenças pneumocócicas invasivas em aproximadamente 90%. A observação sem antimicrobianos, mas com planos apropriados para exames de acompanhamento, é adequada para a maioria das crianças pequenas febris que são completamente imunizadas. Entretanto, cepas de *S. pneumoniae* não incluídas na vacina PCV7 têm causado um número aumentado de infecções invasivas em alguns locais. O desenvolvimento de uma vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) está em andamento.

Sepse hospitalar

Muitos patógenos bacterianos podem causar infecção em pacientes hospitalizados. A experiência local recente em geral é o melhor guia para o diagnóstico etiológico. Por exemplo, algumas unidades de cuidados intensivos experimentam infecções frequentes por *Enterobacter cloacae,* ao passo que em outras unidades a *Klebsiella pneumoniae* é o isolado hospitalar mais comum. A terapia inicial deve incluir antibióticos efetivos contra SARM e *Pseudomonas aeruginosa* resistente, se estes forem isolados frequentes. *E. faecalis* é uma causa comum de bacteriemia hospitalar em pacientes com cateteres centrais, particularmente em unidades onde as cefalosporinas são usadas pesadamente. Estafilococos coagulase-negativos são isolados comumente de pacientes com cateteres centrais de permanência. Em pacientes seriamente enfermos, quando a experiência local sugere que espécies de *Enterococcus* ou estafilococos coagulase-negativos são comuns, o regime inicial deve incluir vancomicina. Visto que espécies de *Enterococcus* e estafilococos coagulase-negativos comumente causam febre sem morbidade ou mortalidade significativa, regimes iniciais sem vancomicina são apropriados, com ajuste do tratamento depois que a sensibilidade é conhecida. Se *P. aeruginosa* ou outros bastonetes gram-negativos resistentes

são comuns, ceftazidima ou cefepima deve ser incluída na terapia inicial. *Candida* é um isolado comum em hemoculturas de pacientes imunodeprimidos, ou seriamente enfermos, na unidade de cuidados intensivos. A terapia antifúngica empírica é iniciada em alguns pacientes de alto risco.

Meningite

A meningite bacteriana em neonatos geralmente é causada por infecção com estreptococos grupo B, *E. coli*, outros bastonetes gram-negativos, ou *L. monocytogenes*. Uma combinação de ampicilina e uma cefalosporina de terceira geração é iniciada. Em um lactente ou criança mais velha, *S. pneumoniae* ou *N. meningitidis* são os isolados mais comuns. O Hib é incomum atualmente, devido à imunização disseminada. De maneira crescente, *S. pneumoniae* com resistência a uma cefalosporina de terceira geração (MIC > 2 mcg/mL) pode ocorrer em 3-5% dos isolados.

Na meningite bacteriana, concentrações pico de antimicrobiano no LCS 10 ou mais vezes a MIC do microrganismo são desejáveis, mas isto pode ser difícil de se obter se as bactérias forem resistentes. O problema terapêutico é complicado, se a dexametasona, que reduz a penetração de alguns antimicrobianos no LCS, também é dada. Assim, a terapia inicial da meningite bacteriana em uma criança mais velha deve incluir vancomicina e uma cefalosporina de terceira geração. Alternativamente, o meropeném também tem sido bem-sucedido. Uma punção lombar deve ser considerada 24-48 h depois do começo do tratamento, para avaliar a esterilidade do LCS. Rifampicina deve ser acrescentada, se coloração de Gram ou culturas do LCS forem positivas na punção lombar repetida, se a criança não melhorar, ou se um microrganismo com MIC muito alta à ceftriaxona for isolado. A terapia ótima de meningite por *S. pneumoniae* altamente resistente não está bem estabelecida.

A meningite em uma criança com uma derivação ventriculoperitoneal é causada mais comumente por estafilococos coagulase-negativos, muitos dos quais são resistentes à meticilina, ou espécies de *Corynebacterium*, que são resistentes a muitos antimicrobianos. Em muitos destes pacientes que não estão seriamente enfermos, a terapia deve ser adiada enquanto se espera o líquido apropriado da derivação para coloração de Gram e cultura. Os pacientes seriamente enfermos devem receber inicialmente vancomicina e uma cefalosporina de terceira geração, porque *S. aureus* e bastonetes gram-negativos também são possíveis e podem causar infecção grave.

Infecção do trato urinário

E. coli é o isolado mais comum do trato urinário. Pacientes ambulatoriais com sintomas de doença do trato urinário inferior, ou com doença branda, podem receber ampicilina, cefalexina, ou sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP). A experiência e as taxas de resistência locais devem guiar a terapia inicial. Em pacientes seletos com pielonefrite, o tratamento ambulatorial é efetivo, usando-se aminoglicosídeos parenterais ou ceftriaxona uma vez por dia. Cefixima oral e amoxicilina-clavulanato podem ser usadas em lugar da ceftriaxona para terapia ambulatorial. A ciprofloxacina foi aprovada pelo FDA para tratamento de crianças maiores de 1 ano, mas deve ser reservada para casos complicados. Para pacientes hospitalizados com infecção do trato urinário e suspeita de bacteriemia, ampicilina e gentamicina, ou uma cefalosporina de terceira geração, são apropriadas. A coloração de Gram deve ser usada para guiar a escolha inicial. Para pacientes com microrganismos com resistência conhecida ou suspeita, como *P. aeruginosa*, ou para pacientes com urosepse, um aminoglicosídeo e ceftazidima, cefepima, ou ticarcilina podem ser iniciados. Dados específicos por unidade sobre espécies bacterianas típicas e seus padrões de sensibilidade devem guiar a escolha de antimicrobianos para infecções hospitalares do trato urinário.

Pneumonia bacteriana

A pneumonia bacteriana em recém-nascidos em geral deve ser tratada com as mesmas escolhas de antimicrobianos que a sepse. Lactentes e crianças mais velhas são infectados frequentemente com *S. pneumoniae*. Ampicilina e amoxicilina são efetivas na maioria dos pacientes elegíveis para tratamento ambulatorial. As crianças que requerem hospitalização podem se beneficiar de uma cefalosporina de segunda ou terceira geração. A cobertura inicial mais ampla é indicada em razão da maior gravidade da doença. Uma pneumonia rapidamente progressiva, com pneumatoceles ou grandes derrames pleurais, pode ser causada por SARM ou estreptococos grupo A, Hib, ou outro bastonete gram-negativo. A vancomicina deve ser usada em adição a uma cefalosporina de terceira geração, nestes exemplos.

Crianças com idade de 6 anos ou mais frequentemente têm infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, ou *S. pneumoniae*. Eritromicina, claritromicina, ou azitromicina em geral é indicada para terapia empírica inicial.

Infecções da pele e partes moles

S. aureus e *Streptococcus pyogenes* são as causas mais comuns de infecções da pele e partes moles (IPPM) em crianças. Infecções por SARM adquiridas na comunidade são comuns em muitos lugares, e complicam a tomada de decisão clínica. A cultura e antibiograma de abscessos, celulite e IPPM mais sérias é muito importante para o manejo clínico ótimo. Crianças com celulite mais comumente têm infecção por estreptococos grupo A, e a terapia ambulatorial empírica com cefalexina ou dicloxacilina é preferível. Crianças com abscessos pequenos (< 5 cm) em geral são tratadas efetivamente com incisão e drenagem, sem um antimicrobiano. A terapia ambulatorial de abscessos grandes (> 5 cm) inclui incisão e drenagem e clindamicina ou SMX-TMP empiricamente, dependendo dos padrões locais de sensibilidade. As infecções estreptocócicas do Grupo A não são tratadas adequadamente com SMX-TMP. Contudo, em muitas comunidades, 50% ou mais dos isolados de SARM também são resistentes a clindamicina, fluoroquinolonas e eritromicina. O conhecimento do padrão de resistência local do SARM adquirido na comunidade é útil na escolha da terapia antimicrobiana inicial. Culturas adequadas, a minudência de procedimentos de drenagem e o acompanhamento ambulatorial cuidadoso são necessários para garantir ótimos resultados.

AGENTES ANTIMICROBIANOS ESPECÍFICOS

PENICILINAS

Aminopenicilinas

A penicilina permanece o fármaco de escolha para infecções estreptocócicas, profilaxia da febre reumática aguda, sífilis, infecções anaeróbias orais, infecções dentárias, infecção por *N. meningitidis*, leptospirose, febre da mordedura de rato, actinomicose e infecções causadas por espécies de *Clostridium* e *Bacillus*. Para terapia oral de infecções menores, amoxicilina ou ampicilina geralmente é equivalente. Para tratamento sistêmico, é preferível a penicilina G aquosa. Para tratamento de faringite estreptocócica, alguns especialistas recomendam uma cefalosporina de primeira geração. A amoxicilina é preferível para terapia oral da doença de Lyme em crianças. Para mordeduras de cães ou gatos, onde a *Pasteurella multocida* é encontrada comumente, a amoxicilina-clavulanato fornece boa cobertura para *Pasteurella*, assim como *Staphylococcus*. Uma alternativa é prescrever separadamente penicilina e um fármaco antiestafilocócico, tal como cefalexina ou clindamicina, e SMX-TMP em pacientes alérgicos à penicilina. Para mordeduras humanas, a amoxicilina-clavulanato provê terapia adequada para *Eikenella corrodens* e outros aeróbios e anaeróbios orais mistos. O inibidor da β-lactamase sulbactam combinado com ampicilina é dado por via parenteral para mordeduras humanas e animais, e algumas outras infecções causadas por microrganismos da flora oral, na qual bactérias mistas aeróbias e anaeróbias podem ser resistentes à ampicilina, devido à produção de β-lactamase.

Penicilinas resistentes à penicilinase

O *S. aureus* geralmente é resistente à penicilina e amoxicilina, devido à produção de penicilinase. Nafcilina, oxacilina, meticilina e cefalosporinas de primeira e segunda geração são estáveis à penicilinase e geralmente equivalentes para terapia intravenosa. A meticilina está associada à nefrite intersticial com maior frequência. Oxacilina e meticilina são excretadas por via renal, ao passo que a nafcilina é excretada através do trato biliar. Estas propriedades são consideradas ocasionalmente em crianças com insuficiência renal ou hepática. Em geral, o custo deve ser o fator decisivo para a escolha de um agente. Com frequência, tanto *S. aureus* como *S. pyogenes* são suspeitados inicialmente (p. ex., em celulite ou infecções pós-operatórias de ferida. As penicilinas resistentes à penicilinase (PRP) e as cefalosporinas de primeira e segunda geração são eficazes para a maioria das infecções estreptocócicas, embora a penicilina permaneça o fármaco de escolha.

O SARM é uma infecção adquirida na comunidade crescentemente comum e séria em crianças, podendo causar infecção hospitalar. As infecções por SARM também são resistentes a outras PRP e a outras cefalosporinas. A vancomicina é efetiva contra SARM e estafilococos coagulase-negativos. As infecções por *S. aureus* variam em gravidade, de infecções menores tratadas em uma base ambulatorial a infecções potencialmente fatais. Infecções graves causadas por SARM representam uma séria preocupação em muitas comunidades. É importante cultivar e determinar a sensibilidade a antimicrobianos de infecções com suspeita de *S. aureus*. Em comunidades com infecções frequentes por SARM em crianças, a terapia inicial de crianças seriamente enfermas deve incluir a vancomicina. O SARM também pode ser resistente a macrolídeos e clindamicina, por alteração do RNA ribossômico 23s. Muitas cepas relatadas como sensíveis à clindamicina e resistentes à eritromicina são, verdadeiramente, resistentes à clindamicina. Esta resistência induzível à clindamicina pode ser detectada em SARM resistente à eritromicina, que demonstra uma zona D de teste de sensibilidade em disco à clindamicina. O SARM adquirido na comunidade tem maior probabilidade de ser sensível a SMX-TMP, clindamicina e tetraciclinas do que as infecções adquiridas em hospital.

Para terapia ambulatorial, cloxacilina, dicloxacilina e cefalosporinas de primeira e segunda geração em geral são igualmente efetivas para infecções causadas por *S. aureus* sensível. O custo pode determinar a escolha entre fármacos.

Penicilinas *anti-pseudomonas*

Ticarcilina, mezlocilina e piperacilina são ativas por via intravenosa contra estreptococos, enterococos sensíveis à ampicilina, *H. influenzae*, bastonetes gram-negativos (inclusive os mais resistentes, como *Enterobacter, Proteus* e *P. aeruginosa*) e anaeróbios gram-negativos, como *Bacteroides fragilis*. A *P. aeruginosa* é inerentemente resistente à maioria dos antimicrobianos e, em geral, são necessários altos níveis desses fármacos. A combinação de ticarcilina, ou piperacilina, e um aminoglicosídeo é sinérgica contra *P. aeruginosa* e muitos outros bastonetes gram-negativos. A ticarcilina, em uma combinação fixa com ácido clavulânico, tem atividade contra cepas produtoras de β-lactamase de *Klebsiella, S. aureus* e *Bacteroides*. A piperacilina é mais ativa *in vitro* contra muitas infecções por gram-negativos entéricos e pode ser vantajosa em algumas circunstâncias, mas não está aprovada em crianças. Piperacilina-tazobactam é outra combinação de antimicrobiano e inibidor da β-lactamase, que tem atividade ampliada contra muitos produtores de β-lactamase.

As penicilinas *anti-pseudomonas* causam as mesmas toxicidades que a penicilina e, portanto, geralmente, são muito seguras. Carbenicilina, ticarcilina e piperacilina contêm grande quantidade de sódio, o que pode causar problemas em alguns pacientes com doença cardíaca ou renal.

AGENTES GLICOPEPTÍDEOS

A vancomicina e a teicoplanina são agentes antimicrobianos glicopeptídeos, ativos contra a parede celular de microrganismos gram-positivos. Somente a vancomicina é licenciada nos EUA. Ela é útil para terapia parenteral de cocos gram-positivos resistentes, como *S. pneumoniae* resistente à penicilina e cefalosporinas, SARM, estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina e enterococos resistentes à ampicilina. A vancomicina também é usada por via oral para tratamento de colite por *Clostridium difficile*, embora não deva ser empregada como fármaco de primeira escolha.

O uso empírico de vancomicina tem aumentado muito nos últimos anos. Em consequência, enterococos resistentes à vancomicina (ERV) e estafilococos coagulase-negativos também resistentes têm se tornado problemas, particularmente em unidades de pacientes internados, unidades de cuidados intensivos e enfermarias de oncologia. *S. aureus* com MIC elevada à vancomicina tem sido relatado nos EUA e no Japão. Esta resistência gera preocupação devido à virulência inerente a muitas cepas de *S. aureus*. O uso de vancomicina deve ser monitorado cuidadosamente em hospitais e suas unidades de cuidados intensivos. Ela não deve ser usada empiricamente quando uma infecção é leve, ou quando outros agentes antimicrobianos têm probabilidade de ser efetivos. A vancomicina deve ser suspensa prontamente se for verificado que a infecção é causada por microrganismos sensíveis a outros antimicrobianos.

A infusão rápida de vancomicina é associada à "síndrome do homem vermelho", caracterizada por rubor difuso, às vezes prurido e, ocasionalmente, taquicardia e hipotensão. Por isso, a vancomicina é infundida lentamente durante uma hora ou mais, em alguns casos. Difenidramina ou hidrocortisona (ou ambas) também podem ser usadas como pré-medicação.

A dosagem das concentrações séricas pico e vale de vancomicina não é necessária na maioria das situações clínicas, porque os níveis obtidos com a dosagem padrão geralmente são previsíveis e atóxicos. A mensuração de concentrações séricas é útil em pacientes com função renal anormal ou imprevisível; naqueles com distribuição de volume alterada, como ocorre na síndrome nefrótica ou no choque; e naqueles recebendo terapia em doses mais altas (p. ex., para meningite ou outras infecções difíceis de serem tratadas). Para pacientes recebendo antimicrobianos por semanas a meses, a monitoração semanal de sinais e sintomas clínicos e o resumo de urina, de creatinina e de hemograma completo permitirão a detecção de toxicidade.

OXAZOLIDINONAS

A linezolida é o primeiro fármaco dessa nova classe de antimicrobianos, que têm um mecanismo de ação novo e distinto; eles se prendem à subunidade do RNA ribossômico 50s e previnem o início da síntese de proteína. Em razão desse mecanismo peculiar, não há resistência cruzada com outras classes de antimicrobianos. O desenvolvimento de resistência *in vitro* também tem sido incomum.

A linezolida é ativa contra microrganismos gram-positivos aeróbios, inclusive estreptococos, estafilococos, enterococos e pneumococos. Como a linezolida é ativa contra microrganismos gram-positivos resistentes a outros antimicrobianos (p. ex., SARM, estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina, ERV e *S. pneumoniae* resistente à penicilina), ela é útil para estas infecções de tratamento difícil.

A linezolida é segura e bem tolerada em crianças. Sintomas gastrintestinais constituem o efeito colateral mais comumente encontrado. Neutropenia e trombocitopenia têm sido relatadas e, portanto, a linezolida deve ser usada com monitoração em pacientes com risco aumentado para estes problemas, ou em pacientes recebendo terapia por duas semanas ou mais. A linezolida é inibidora da monoaminoxidase (MAO) e não deve ser usada em pacientes tomando inibidores da MAO, ou em pacientes tomando fenilpropanolamina ou pseudoefedrina.

A linezolida deve ser usada somente em infecções causadas por um patógeno gram-positivo comprovado, que se saiba ou se suspeite fortemente ser resistente a outros agentes disponíveis.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

quinupristina e dalfopristina são dois antimicrobianos da classe estreptogramina, que individualmente são bacteriostáticos, mas em combinação são sinérgicos e bactericidas. Estes fármacos são combinados em uma razão fixa de 70:30, conhecida como Synercid. As estreptograminas inibem a síntese de proteínas por ligação à subunidade ribossômica 50s. As estreptograminas foram descobertas há muitos anos, mas o interesse só aumentou recentemente devido à atividade destes agentes contra algumas infecções por gram-positivos muito difíceis de se tratar.

A combinação quinupristina-dalfopristina tem atividade contra estafilococos, estreptococos, pneumococos e alguns enterococos. A quinupristina-dalfopristina é indicada primariamente para infecções sérias causadas por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina e SARM. Ela não é ativa contra *E. faecalis* e, portanto, a diferenciação destas cepas de *E. faecium* é importante antes do início do tratamento.

A quinupristina-dalfopristina não é aprovada para terapia em crianças. Não obstante, o tratamento tem sido iniciado sob um programa de liberação gratuita em alguns pacientes pediátricos seriamente enfermos, com infecções difíceis de tratar causadas por microrganismos resistentes.

Artralgias e mialgias às vezes têm sido intensas em pacientes adultos. Outros efeitos colaterais significativos incluem elevação de bilirrubina e inflamação em sítios intravenosos.

A quinupristina-dalfopristina é um inibidor significativo de CYP-450 3A4 e, portanto, deve ser usada com cautela em pacientes recebendo fármacos metabolizados por este mecanismo (p. ex., claritromicina, itraconazol, eritromicina e muitos outros).

O uso de quinupristina-dalfopristina deve ser limitado a infecções sérias comprovadamente causadas por *E. faecium* ou *S. aureus*, ou a infecções comprovadamente por cocos gram-positivos resistentes a outros agentes.

CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas constituem um grupo grande de antimicrobianos e, frequentemente, confuso. Muitos destes fármacos são similares em espectro antibacteriano e efeitos colaterais, com nomes semelhantes. Os médicos devem aprender bem as propriedades de um ou dois fármacos em cada classe. As cefalosporinas frequentemente são agrupadas como "gerações", para significar sua atividade antimicrobiana semelhante. As cefalosporinas de primeira geração, como a cefazolina, por via intravenosa, e a cefalexina, por via oral, são úteis principalmente para infecção por *S. aureus* sensível e infecção do trato urinário por *E. coli* sensível. As cefalosporinas de segunda geração, como cefuroxima, por via intravenosa, e cefprozil e cefuroxima, por via oral, têm atividade um tanto reduzida, porém aceitável, contra cocos gram-positivos, e atividade maior contra alguns bastonetes

gram-negativos, em comparação com as cefalosporinas de primeira geração. Elas são ativas contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, inclusive cepas produtoras de β-lactamase capazes de desativar a ampicilina. As cefalosporinas de terceira geração têm atividade substancialmente menor contra cocos gram-positivos, como *S. aureus*, mas uma atividade bastante aumentada contra bastonetes gram-negativos aeróbios. Cefotaxima e ceftriaxona são exemplos de fármacos intravenosos, ao passo que cefpodoxima e ceftibuten são fármacos orais representativos. Cefepima é um novo antimicrobiano descrito frequentemente como de quarta geração, em razão de sua atividade ampla contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, inclusive *P. aeruginosa*. A cefepima é estável à degradação por β-lactamase e é um pobre indutor desta enzima. A cefepima será mais útil para microrganismos resistentes a outros fármacos.

Nenhuma das cefalosporinas tem atividade substancial contra *L. monocytogenes*, enterococos, ou SARM. As únicas cefalosporinas úteis para o tratamento de infecções anaeróbias são a cefoxitina e o cefotetan, que são cefalosporinas de segunda geração com atividade excelente contra *B. fragilis*. A ceftazidima e a cefepima são cefalosporinas com atividade contra *P. aeruginosa*.

A alergia a antimicrobianos β-lactâmicos é relatada comumente por pais. Reações de hipersensibilidade imediata, inclusive anafilaxia ou urticária, predizem mais comumente a alergia mediada por IgE. Em contraste, a maioria das reações tardias e exantemas inespecíficos deve-se, provavelmente, à infecção subjacente, ou a reações não alérgicas (ver Capítulo 36). As cefalosporinas devem ser usadas com cautela em crianças com reações de hipersensibilidade imediata a penicilinas, ou a outras cefalosporinas.

A resistência às cefalosporinas é comum entre bastonetes gram-negativos aeróbios. A presença de cefalosporinases induzíveis em alguns microrganismos bastonetes gram-negativos, como *P. aeruginosa, Serratia marcescens, Citrobacter* e *Enterobacter*, tem levado a falhas clínicas em razão do surgimento de resistência durante a terapia. As β-lactamases de espectro estendido medeiam resistência ampla a todas as penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas e monobactans. Carbapenens, fluoroquinolonas, ou combinações incluindo estes fármacos são usados para infecções sérias causadas por microrganismos gram-negativos contra estas enzimas. A vigilância ativa com base em laboratório é necessária para detectar a resistência nestes microrganismos gram-negativos.

AZTREONAM

O aztreonam é o único agente antimicrobiano monobactam aprovado nos EUA. Embora ele não seja aprovado para uso em crianças com idade inferior a 9 meses, há uma experiência pediátrica considerável com seu uso, inclusive em neonatos e prematuros. O aztreonam é ativo contra bastonetes gram-negativos aeróbios, inclusive *P. aeruginosa*. Ele tem atividade contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, inclusive aqueles que são produtores de β-lactamase. A maioria dos pacientes com alergia à penicilina ou cefalosporinas não tem sensibilidade ao aztreonam, exceto as crianças com reações prévias à ceftazidima, porque o aztreonam e a ceftazidima têm uma cadeia lateral comum.

CARBAPENENS

Meropeném, ertapenem, doripenem e imipeném são antimicrobianos β-lactâmicos de largo espectro. Imipeném-cilastatina é uma combinação de um antibiótico ativo e cilastatina, que inibe o metabolismo do imipeném nos rins e, assim, resulta em níveis séricos e urinários altos do imipeném. Esses carbapenens são também ativos contra *S. pneumoniae*, inclusive muitas cepas resistentes à penicilina e a cefalosporinas. Os carbapenens têm sido usados com sucesso para tratar meningite e podem ser considerados se a vancomicina não for tolerada. Encontra-se uma frequência aumentada de convulsões quando infecções do SNC são tratadas com carbapenens. Tais agentes são largamente ativos contra estreptococos, *S. aureus* sensível à meticilina, alguns enterococos e bastonetes gram-negativos como *P. aeruginosa, H. influenzae* produtor de β-lactamase, e anaeróbios gram-negativos. O ertapenem tem menos atividade contra *P. aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter* e espécies de *Enterococcus* que o meropeném e o imipeném. Como os carbapenens são ativos contra tantas espécies de bactérias, há uma tentação forte de usá-los como uma terapia empírica de um só fármaco. Unidades que têm usado muito os carbapenens têm encontrado resistência em muitas espécies diferentes de bastonetes gram-negativos.

MACROLÍDEOS E AZALÍDEOS

A eritromicina já foi o agente antimicrobiano macrolídeo usado mais comumente, mas hoje a azitromicina e a claritromicina são preferidas, em razão dos efeitos colaterais diminuídos. Ela é ativa contra muitas bactérias que são resistentes a antimicrobianos ativos na parede celular e é o fármaco de escolha para *Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, C. pneumoniae, M. pneumoniae* e nas infecções por *Chlamydia trachomatis* (em crianças nas quais a tetraciclina não é uma opção). A eritromicina é usada para terapia ambulatorial de infecções estreptocócicas e estafilocócicas em pacientes com alergia à penicilina. Infecções mais sérias por estreptococos e estafilococos são tratadas geralmente com penicilinas, clindamicina, PRPs ou cefalosporinas, em razão de uma incidência significativa de resistência à eritromicina em ambas as espécies. *S. pneumoniae* resistente à eritromicina e a macrolídeos correlatos é frequente atualmente em muitas comunidades. Isto limita a capacidade dos antimicrobianos macrolídeos para tratamento de otite média e sinusite. Efeitos colaterais gastrintestinais são comuns. Interações com teofilina, carbamazepina, terfenadina, ciclosserina e outros fármacos podem requerer modificações de dosagem de eritromicina e claritromicina. Interações significativas com azitromicina são menos comuns. A exposição à eritromicina é associada à estenose pilórica em recém-nascidos, de modo que a azitromicina é preferida na maioria dos neonatos.

A eritromicina está disponível em muitas formulações, inclusive a base, estolato, etil succinato e estearato. Uma toxicidade hepática transitória ocorre em adultos, mas é muito menos comum em crianças. A eritromicina base e o estearato devem ser tomados durante as refeições para uma melhor absorção.

Claritromicina e azitromicina, antimicrobianos macrolídeo e azalídeo, respectivamente, têm muito menos probabilidade que

a eritromicina de causar náusea, vômitos e diarreia. Esses agentes são úteis em crianças que não podem tolerar eritromicina. A claritromicina é mais ativa que a eritromicina contra *H. influenzae, M. catarrhalis* e *Neisseria gonorrhoeae*, sendo o fármaco de escolha, geralmente em combinação, para algumas infecções não tuberculosas por micobactérias. A azitromicina tem uma meia-vida tecidual longa que consegue um efeito antimicrobiano prolongado. Sua dose é de uma vez, diariamente, por cinco dias, mas deve ser tomada 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições, porque o alimento interfere com a absorção. Embora a azitromicina seja ativa contra *H. influenzae*, alguns autores relatam má erradicação desta bactéria da orelha média. A azitromicina pode ser usada para terapia em dose única de infecções por *C. trachomatis*. Ela é benéfica em adolescentes, quando a adesão à eritromicina ou tetraciclina é uma preocupação. A azitromicina é útil para o tratamento de infecções por *Shigella* e *Salmonella*, inclusive febre tifoide resistente a ampicilina e SMX-TMP. Alternativas incluem cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas. A claritromicina é efetiva contra a doença de Lyme, mas a amoxicilina é o fármaco de escolha em crianças pequenas. Claritromicina e azitromicina são medicamentos alternativos para toxoplasmose em pacientes alérgicos a sulfonamidas, bem como alternativas à eritromicina na legionelose. A experiência *in vitro* e clínica limitada em fazer tratamento de contatos de pacientes com coqueluche sugere eficácia igual à da eritromicina. A claritromicina e a azitromicina são consideravelmente mais caras que a maioria das formulações de eritromicina, a qual, por este motivo, geralmente é preferida, mas elas são vantajosas em virtude de sua dosagem de duas vezes/dia e uma vez por dia, respectivamente. Algumas falhas dos macrolídeos mais novos têm ocorrido em sepse e meningite por *S. pneumoniae*, talvez devido aos níveis séricos baixos, apesar dos altos níveis teciduais obtidos. Taxas altas de resistência a macrolídeos e azalídeos têm sido encontradas em algumas comunidades. O uso frequente de azitromicina para infecções respiratórias e otite média aguda tem contribuído para a seleção de cepas resistentes.

CLINDAMICINA

A clindamicina é ativa contra *S. aureus*, alguns SARM, *S. pyogenes*, outras espécies de estreptococos, exceto enterococos, e anaeróbios, tanto gram-positivos como gram-negativos. Clindamicina, ou metronidazol, é combinada frequentemente com outros antimicrobianos para terapia empírica de infecções com suspeita de anaeróbios, ou mistas anaeróbias e aeróbias. O uso empírico de clindamicina está justificado na suspeita de infecções anaeróbicas, porque culturas frequentemente não podem ser obtidas, e, se colhidas, podem ser vagarosas na confirmação da infecção anaeróbia. São exemplos a doença inflamatória pélvica, a enterocolite necrosante, outras infecções, em que a integridade do trato gastrintestinal ou geniturinário está comprometida, e a sinusite. A clindamicina não atinge níveis altos no LCS, mas abscessos cerebrais, toxoplasmose e outras infecções do SNC, onde ocorre desintegração da barreira hematencefálica, podem ser tratadas com sucesso com clindamicina. A clindamicina deve ser acrescida a regimes para tratamento de infecções sérias estreptocócicas e estafilocócicas, como fasciite necrosante e síndrome do choque tóxico. Dados tanto *in vitro* como clínicos sugerem atividade bactericida aumentada, ocorrendo melhores resultados com a clindamicina. Para a maioria dos anaeróbios orais (p. ex., em abscesso dentário), a penicilina é mais ativa que a clindamicina. A clindamicina tem sido associada à ocorrência de colite pseudomembranosa relacionada com *C. difficile*. Embora a diarreia seja um efeito colateral frequente, a colite pseudomembranosa é causada incomumente por clindamicina em crianças.

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas — a classe mais antiga de antimicrobianos — permanecem úteis para o tratamento de infecções do trato urinário, e para outras infecções por *E. coli* e para *Nocardia*. Embora úteis para profilaxia da febre reumática em pacientes alérgicos à penicilina, as sulfonamidas falham na erradicação de estreptococos grupo A e não podem ser usadas para tratamento de infecções agudas.

SMX-TMP é uma combinação fixa mais ativa do que qualquer um dos fármacos isoladamente. Cocos gram-positivos, inclusive alguns *S. pneumoniae*, muitos estafilococos, *Haemophilus*, e muitos bastonetes gram-negativos são sensíveis. Infelizmente, a resistência a SMX-TMP tem se tornado mais comum. *S. pneumoniae* resistente à penicilina e a cefalosporinas com frequência também é resistente a SMX-TMP e eritromicina. Em comunidades onde cepas de *Shigella* e *Salmonella enteritidis* permanecem sensíveis, assim como a maioria das cepas de *E. coli*, SMX-TMP é muito útil para o tratamento de infecções do trato urinário e de disenteria bacteriana. SMX-TMP também é o fármaco de escolha para o tratamento ou profilaxia da infecção por *Pneumocystis jiroveci*. Os efeitos colaterais dermatológicos e mielossupressivos limitam o uso de SMX-TMP em algumas crianças infectadas com HIV.

As sulfonamidas são associadas a várias reações cutâneas, inclusive urticária, fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura e exantemas maculopapulosos. Efeitos colaterais hematológicos, como leucopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica, são incomuns. Efeitos colaterais gastrintestinais comuns são náusea e vômitos. Acredita-se que os efeitos colaterais dermatológicos e hematológicos sejam mais comuns e mais graves com SMX-TMP do que com sulfonamida isolada.

TETRACICLINAS

As tetraciclinas, que são efetivas contra uma faixa ampla de bactérias, não são utilizadas comumente em crianças, porque fármacos alternativos eficazes estão disponíveis. Existem muitas formulações diferentes de tetraciclina. As tetraciclinas são efetivas contra *B. pertussis* e *E. coli*, e muitas espécies de *Rickettsia, Chlamydia* e *Mycoplasma*. Doxiciclina, ou minociclina, é o fármaco de escolha para erradicação de *C. trachomatis* na doença inflamatória pélvica e uretrite não gonocócica.

A pigmentação de dentes permanentes foi notada em crianças pequenas que receberam séries repetidas de tetraciclinas. Em consequência, geralmente, não são administradas tetraciclinas em

crianças com idade inferior a 9 anos, a menos que não haja fármacos alternativos disponíveis. Um curso isolado de tetraciclina não representa um risco significativo de pigmentação dentária. Candidíase de membranas mucosas, fotossensibilidade, náusea e vômitos são outros efeitos colaterais comuns. A tetraciclina deve ser tomada com o estômago vazio, ou 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição. A doxiciclina é bem absorvida mesmo na presença de comida; a administração com um alimento pode minimizar os efeitos colaterais gastrintestinais. A doxiciclina frequentemente é preferida, porque ela é mais bem tolerada que a tetraciclina, e a administração duas vezes/dia é conveniente.

A tetraciclina é usada para terapia de infecções por riquétsias, como febre maculosa das Montanhas Rochosas, ehrlichiose, riquetsiose variceliforme, tifo murino e febre Q; como uma alternativa à eritromicina para infecções por *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*; e para tratamento de psitacose, brucelose, infecção por *P. multocida* e febre recorrente.

A tigeciclina é um novo antimicrobiano policetídeo análogo da tetraciclina e um bacteriostático inibidor da síntese de proteínas. A tigeciclina é ativa contra aeróbios gram-negativos, anaeróbios e muitos cocos gram-positivos, inclusive SARM. Ela é aprovada para tratamento intravenoso de adultos com IPPM complicadas e infecções intra-abdominais complicadas.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos prendem-se a subunidades ribossômicas e inibem a síntese proteica. Eles são ativos contra bastonetes gram-negativos aeróbios, inclusive *P. aeruginosa.* A estreptomicina foi o primeiro fármaco nesta classe, mas hoje só é usada para tratar tuberculose e os casos esporádicos de peste e tularemia.

Os aminoglicosídeos são usados para tratar infecções sérias por gram-negativos, e são administrados por via intravenosa ou intramuscular. Eles também são utilizados no tratamento de pielonefrite, suspeita de sepse por gram-negativos, e em outras situações onde são comuns as infecções por *P. aeruginosa*, como fibrose cística e queimaduras. Os aminoglicosídeos têm atividade contra microrganismos gram-positivos e, combinados com penicilina ou ampicilina, podem alcançar sinergia para matar *L. monocytogenes* e estreptococos grupo B. Penicilina, ampicilina, ou vancomicina combinada com gentamicina está indicada para tratamento de infecções enterocócicas sérias, como sepse ou endocardite, em razão da melhora clínica mais rápida com a terapia combinada. Os aminoglicosídeos têm atividade contra *S. aureus*, mas são sempre usados em combinação com outros antibióticos antiestafilocócicos.

Os aminoglicosídeos não são ativos em um ambiente ácido e podem não ser efetivos contra abscessos. Eles se difundem mal no LCS e atingem apenas 10% das concentrações séricas. Em consequência, uma cefalosporina de terceira geração é preferida para tratamento de meningite.

Os aminoglicosídeos matam bactérias em uma maneira dependente de concentração. Eles também têm um efeito supressivo prolongado sobre o recrescimento de microrganismos sensíveis (efeito pós-antibiótico). Estes princípios têm levado alguns pesquisadores a estabelecer diretrizes para doses de aminoglicosídeos uma vez por dia, usando doses iniciais maiores dadas a cada 24 horas. Embora os aminoglicosídeos estejam associados tanto à toxicidade renal como do oitavo nervo, a entrada do fármaco em células renais e cocleares é saturável. Foi previsto, portanto, que a dosagem uma vez por dia resultaria em toxicidade menor do que a tradicional de duas vezes/dia, ou três vezes por dia. Estudos em pacientes adultos confirmam que a dosagem uma vez por dia é tão eficaz quanto a tradicional e está associada a menos toxicidade. Embora haja experiência extensa com intervalos de dosagem de 18-36 horas em lactentes prematuros, doses diárias totais pequenas são usadas costumeiramente (2,0-2,5 mg/kg por dose de gentamicina ou tobramicina). Uma abordagem conveniente e custo-efetiva em crianças baseia-se na experiência com pacientes adultos e usa doses diárias maiores (4-7 mg/kg por dose a cada 24 h). Não obstante, regimes de dosagem tradicionais de duas ou três vezes por dia de aminoglicosídeos, com monitoramento de níveis séricos, ainda são largamente usados. O monitoramento cuidadoso é necessário, particularmente em crianças com função renal anormal ou mudando, lactentes prematuros e lactentes com volumes de distribuição variando rapidamente. Os aminoglicosídeos geralmente são infundidos durante 30-45 minutos, e a concentração pico no soro é mensurada 30-45 minutos depois do fim da infusão. Um vale de concentração sérica é mensurado antes da próxima dose. As concentrações séricas eficazes e atóxicas para gentamicina e tobramicina são vale menor que 10 mcg/mL e pico de 5-10 mcg/mL; para amicacina, vale menor que 2 mcg/mL e pico de 15-25 mcg/mL (ver Quadro 37-4). Os níveis de aminoglicosídeo e de creatinina devem ser mensurados em crianças com expectativa de receber mais de três dias de terapia repetidos semanalmente em crianças em tratamento de longa duração, mesmo quando a função renal for normal e estável.

FLUOROQUINOLONAS

A modificação da estrutura quinolônica do ácido nalidíxico levou a muitos compostos novos chamados de fluoroquinolonas, que são bem absorvidos após administração oral e possuem atividade antibacteriana excelente contra patógenos gram-negativos resistentes. As fluoroquinolonas atualmente disponíveis variam em sua atividade contra microrganismos específicos. Elas são ativas contra a maioria das Enterobacteriaceae, inclusive *E. coli, Enterobacter, Klebsiella,* em alguns casos *P. aeruginosa*, e muitas outras bactérias gram-negativas, como *H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*. Algumas fluoroquinolonas (ofloxacina e levofloxacina) são ativas contra *C. trachomatis* e *Mycoplasma*. As fluoroquinolonas são ativas contra alguns enterococos, *S. aureus*, SARM e estafilococos coagulase-negativos. As quinolonas mais novas têm boa atividade contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina e a cefalosporinas.

A ciprofloxacina e seus preparados óticos e oftálmicos são os únicos antimicrobianos quinolônicos aprovados atualmente para uso em crianças maiores de 1 ano, embora as fluoroquinolonas ofereçam alternativas muito atraentes a agentes aprovados. A objeção às quinolonas baseia-se no reconhecimento de que o ácido nalidíxico e outras quinolonas causam artropatia quando testados experimentalmente em animais recém-nascidos de muitas espécies. O medo de que as crianças também sejam mais suscetíveis que adultos à lesão de cartilagem não se tem realizado na experiência

clínica. Tanto estudos retrospectivos de acompanhamento de longo prazo de crianças recebendo ácido nalidíxico quanto estudos prospectivos de crianças recebendo tratamento com fluoroquinolonas sob protocolos têm mostrado taxas de toxicidade semelhantes em comparação com pacientes adultos. A artropatia ocorre de modo incomum, embora a ruptura de tendão seja uma complicação relatada séria, rara. Por estas razões, as quinolonas devem ser consideradas para uso em crianças, quando o benefício contrabalanceie o risco claramente, quando nenhum fármaco alternativo esteja disponível e após um diálogo com os pais.

A ciprofloxacina é útil para terapia oral de infecções do trato urinário por gram-negativos resistentes, como aquelas causadas por *P. aeruginosa*. Ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina e gatifloxacina são úteis para tratamento em dose única de gonorreia não complicada; ofloxacina e levofloxacina representam uma terapia alternativa para tratar infecções por *Chlamydia* e doença inflamatória pélvica. Ciprofloxacina e ofloxacina são usadas no tratamento de casos resistentes de shiguelose. Levofloxacina e ciprofloxacina são, geralmente, os fármacos de escolha para tratamento da diarreia do viajante. A ciprofloxacina é útil para tratamento de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística e como terapia para otite média supurativa crônica. Várias quinolonas são usadas como terapia para pneumonia causada por *Legionella, Mycoplasma,* ou *C. pneumoniae*, embora frequentemente um macrolídeo seja preferido, e como tratamento profilático de infecção meningocócica. Ofloxacina e levofloxacina são usadas para tratamento de alguns casos de *Mycobacterium tuberculosis* e em algumas infecções por micobactérias atípicas.

METRONIDAZOL

o metronidazol tem atividade excelente contra a maioria dos anaeróbios, particularmente anaeróbios gram-negativos, como *Bacteroides* e *Fusobacterium*, e contra anaeróbios gram-positivos como *Clostridium, Prevotella* e *Porphyromonas*. Cocos anaeróbios gram-positivos, como *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*, frequentemente são mais sensíveis à penicilina ou à clindamicina. Visto que o metronidazol não tem atividade contra microrganismos aeróbios, geralmente ele é dado com um ou mais outros antibióticos. O metronidazol é bem absorvido após administração oral e tem penetração excelente no SNC. Ele é o medicamento de escolha para vaginose bacteriana e enterocolite por *C. difficile*. É ativo contra muitos parasitas, inclusive *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica.*

DAPTOMICINA

A daptomicina tem atividade bactericida ampla contra cocos gram-positivos. É um lipopeptídeo que se prende às membranas celulares bacterianas, resultando em despolarização da membrana e morte celular. A daptomicina é ativa contra *S. aureus* sensível e resistente à meticilina, *S. pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*, assim como *E. faecium* (inclusive cepas resistentes à vancomicina) e *E. faecalis* (cepas sensíveis à vancomicina). Ela é administrada como uma infusão intravenosa de 4 mg/kg, uma vez por dia, e é aprovada para terapia de IPPM complicada em adultos, mas não tem sido estudada suficientemente em crianças mais jovens que 18 anos para que se façam recomendações sobre dose e uso. A terapia da pneumonia com daptomicina foi malsucedida em uma grande porcentagem de casos e ela não deve ser usada. A daptomicina é excretada por via renal; assim, uma modificação de dosagem é necessária em pacientes com função renal deficiente. Náusea, obstipação e cefaleia são os efeitos colaterais mais comuns do tratamento. Em pacientes com dor muscular, deve ser feito o monitoramento dos níveis de creatininofosfocinase.

REFERÊNCIAS

Bradley JS, Nelson JB: Nelson's Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy, 17th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.

Elliot DJ et al.: Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pediatrics 2009;123(6):e959 [PMID: 19470525].

Gilbert DN et al.: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 39th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., 2009.

Madaras KJ et al.: Efficacy of oral ®-lactam versus non-β-lactam treatment of uncomplicated cellulitis.Am J Med 2008; 121(5):419 [PMID: 18456038].

Recursos *on-line*

Alliance for the Prudent Use of Antibiotics: http://www.tufts.edu/med/apua

CDC Antibiotic and Antimicrobial Resistance page: http://www.cdc.gov/drugresistance

Infectious Diseases Society of America: http://www.idsociety.org/content.aspx?id=9088

38

Infecções virais e por riquétsias

Myron J. Levin, MD
Adriana Weinberg, MD

INFECÇÕES VIRAIS

Os vírus causam a maioria das infecções pediátricas. As infecções virais mistas, ou virais bacterianas, do trato respiratório e intestinal são bastante comuns, assim como a eliminação assintomática prolongada de alguns vírus na infância. Portanto, a detecção de um vírus nem sempre é prova de que ele é a causa de uma dada enfermidade. Frequentemente, os vírus representam um fator predisponente para infecções respiratórias bacterianas (p. ex., otite, sinusite e pneumonia).

Muitos vírus respiratórios e herpes-vírus podem ser detectados atualmente dentro de 24-48 horas pela combinação de cultura com técnicas de anticorpos monoclonais ("técnica de cultura rápida"). O diagnóstico de muitas doenças virais também é possível por meio de técnicas de detecção de antígeno ou de ácido nucleico. Essas técnicas são mais rápidas que o isolamento de vírus em cultura de tecido, e na maioria dos casos são igualmente sensíveis, ou mais. A amplificação de genes virais pela PCR tem levado ao reconhecimento de infecções previamente indetectáveis. Novos testes diagnósticos têm mudado alguns conceitos básicos sobre doenças virais e tornado o diagnóstico de infecções virais mais certo e mais complexo. Somente laboratórios com procedimentos de controle de qualidade excelentes devem ser usados, sendo que os resultados dos novos testes devem ser interpretados cuidadosamente. A disponibilidade de agentes antivirais específicos aumenta o valor do diagnóstico precoce para algumas infecções virais sérias. O Quadro 38-1 lista agentes virais associados a sinais clínicos comuns, e o Quadro 38-2 lista testes diagnósticos. Deve-se entrar em contato com o laboratório de diagnóstico viral para detalhes relativos à coleta, ao manuseio e ao transporte de espécimes. O Quadro 38-3 relaciona causas comuns de erupções cutâneas avermelhadas em crianças, que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de certas enfermidades virais.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Muitas infecções virais causam sinais e sintomas do trato respiratório superior ou inferior. Aquelas que produzem um predomínio desses sinais e sintomas são descritas no texto que se segue. Muitos dos assim chamados vírus respiratórios também podem produzir doenças não respiratórias distintas (p. ex., enterite ou cistite causada por adenovírus; parotidite causada por vírus parainfluenza). Os vírus respiratórios podem causar doença em qualquer área da árvore respiratória. Assim, eles podem causar rinite, faringite, sinusite, traqueíte, bronquite, bronquiolite e pneumonia — embora certos vírus tendam a ser intimamente associados a uma área anatômica (p. ex., parainfluenza com crupe, vírus sincicial respiratório [VSR] com bronquiolite), ou a epidemias discretas (p. ex., *influenza*, VSR, parainfluenza). Não obstante, é impossível, com base na clínica, ter certeza da causa viral de uma infecção em dada criança. Esta informação é provida pelo laboratório de virologia e, frequentemente, é importante por motivos epidemiológicos, terapêuticos e preventivos. Em pacientes imunodeficientes, esses vírus importunos, mas afora isso benignos, podem causar pneumonia grave.

VÍRUS QUE CAUSAM O RESFRIADO COMUM

A síndrome do resfriado comum (também chamada de infecção das vias respiratórias superiores) é caracterizada por combinações de coriza, congestão nasal, irritação de garganta, lacrimejamento, tosse e espirros. Febre baixa pode estar presente. O agente causal geralmente não é pesquisado ou determinado. Estudos epidemiológicos indicam que os rinovírus, que constituem a causa mais comum (30-40%; muito mais em algumas séries), estão presentes durante todo o ano, mas são mais prevalentes nos meses mais frios em climas temperados. Os adenovírus também causam resfriados em todas as estações, mas as epidemias são comuns. Os vírus sincicial respiratório, parainfluenza, metapneumovírus humano e *influenza* causam a síndrome do resfriado desde o fim do outono e durante o inverno. Múltiplas cepas de coronavírus são responsáveis por 5-10% dos resfriados, no inverno. Igualmente prevalentes em conjunto estão outros vírus respiratórios recentemente identificados, como bocavírus humano (um parvovírus) e vários poliomavírus. O papel preciso de tais vírus de descoberta recente em doenças da infância está em estudo. Os enterovírus causam o "resfriado de verão". Um

Quadro 38-1 Algumas causas virais de síndromes clínicas

Exantema
- Enterovírus
- Adenovírus
- Sarampo
- Rubéola
- Herpes-vírus humano tipo 6[a] ou 7[a]
- Varicela
- Parvovírus B19[b]
- Vírus Epstein-Barr
- Dengue
- Vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome aguda

Febre
- Enterovírus
- Vírus Epstein-Barr
- Herpes-vírus humano tipo 6[a] ou 7[a]
- Citomegalovírus
- *Influenza*
- Rinovírus
- A maioria dos outros

Conjuntivite
- Adenovírus
- Enterovírus 90
- Sarampo
- Herpes-vírus simples[c]

Parotidite
- Caxumba
- Parainfluenza
- Enterovírus
- Citomegalovírus
- Vírus Epstein-Barr
- HIV

Faringite
- Adenovírus
- Enterovírus
- Vírus Epstein-Barr
- Herpes-vírus simples[d]
- *Influenza*
- Outros vírus respiratórios

Adenopatia
- Vírus Epstein-Barr
- Citomegalovírus
- Rubéola[e]
- HIV

Crupe
- Parainfluenza
- *Influenza*
- Adenovírus
- Outros vírus respiratórios

Bronquiolite
- Vírus sincicial respiratório[f]
- Adenovírus
- Parainfluenza
- *Influenza*
- Metapneumovírus humano

Pneumonia
- Vírus sincicial respiratório
- Adenovírus
- Parainfluenza
- Hantavírus
- Sarampo
- Varicela[g]
- Citomegalovírus[h,i]
- *Influenza*

Enterite
- Rotavírus
- Adenovírus entérico
- Enterovírus
- Astrovírus
- Calicivírus
- Norovírus
- Citomegalovírus[i]

Hepatite
- Hepatite A,[j] B, C, D, E
- Epstein-Barr
- Adenovírus
- Citomegalovírus
- Varicela[k]
- Parvovírus B19

Artrite (Artralgia)
- Parvovírus B19
- Rubéola
- Hepatite B
- Dengue

Infecção congênita ou perinatal
- Adenovírus
- Citomegalovírus
- Hepatite B
- Hepatite C[l]
- Rubéola
- HIV
- Parvovírus B19
- Enterovírus
- Varicela
- Herpes-vírus simples

Meningoencefalite
- Enterovírus
- Caxumba
- Vírus veiculados por artrópodes (inclui vírus do Oeste do Nilo)
- Herpes-vírus simples
- Citomegalovírus[i]
- Vírus da coriomeningite linfocitária
- Sarampo
- Varicela
- Adenovírus
- HIV
- Vírus Epstein-Barr
- *Influenza*
- Raiva

[a]Agente da roséola.
[b]Agente do eritema infeccioso.
[c]Conjuntivite rara, somente em infecções primárias; ceratite em pacientes mais velhos.
[d]Pode causar vesículas faringianas isoladas em qualquer idade.
[e]Pode causar adenopatia sem exantema; especialmente retroauricular.
[f]Mais de 70% dos casos.
[g]Imunodeficientes, gestantes, raramente outros adultos.
[h]Geralmente apenas em lactentes pequenos.
[i]Os gravemente imunodeficientes em risco.
[j]Casos anictéricos mais comuns em crianças.
[k]Comum, mas somente anormalidades laboratoriais leves.
[l]Especialmente quando a mãe é HIV positiva.

resultado destas infecções é a morbidade contínua por 5-7 dias. É provável, também, que alterações no epitélio respiratório, edema da mucosa local e imunidade local modificada sejam os precursores, algumas vezes, de doenças mais sérias, como otite média, pneumonia e sinusite. Durante e após um resfriado, a flora bacteriana muda e são encontradas bactérias em áreas normalmente estéreis das vias respiratórias superiores. Crises de asma são provocadas, frequentemente, por todos os vírus que causam o resfriado comum. O "vírus do resfriado" é uma causa comum de infecção do trato respiratório inferior em crianças pequenas. Não há evidências de que antibióticos previnam as complicações do resfriado comum, e o uso disseminado injustificável de

Quadro 38-2 Testes diagnósticos para infecções virais

Agente	Detecção rápida de antígeno (espécime)	Cultura em tecido: média de dias para positividade (variação)	Sorologia			Comentários
			Aguda	Pareada	PCR	
Adenovírus	+ (respiratório e entérico)	10 (1-21)	–	+	+	Cepas "entéricas" detectadas por cultura em linhagem celular especial, detecção de antígeno, ou PCR
Arbovírus	–	–	+	+	+	Sorologia aguda pode diagnosticar muitas formas
Astrovírus	–	–	–	–	+	Diagnóstico por microscopia eletrônica
Calicivírus	–	–	–	–	+	Diagnóstico por microscopia eletrônica
Vírus da febre dos carrapatos do Colorado	Em RBC	–	–	RL, CDC	+	
Coronavírus	–	RL	–	+	+	
Citomegalovírus	+ (biópsia de tecidos, urina, sangue, secreções respiratórias)	2 (2-28)	+	+	+	Diagnóstico pela presença de anticorpo IgM
Enterovírus	–	2 (2-14)	–	+	+	
Vírus Epstein-Barr	–	–	+	+	+	Bateria sorológica única define o estado infeccioso; anticorpos heterófilos menos sensíveis
Hantavírus	–	–	+	NF	RL	Diagnóstico pela presença de anticorpo IgM
Vírus da hepatite A	–	–	+	NF	RL	Diagnóstico pela presença de anticorpo IgM
Vírus da hepatite B	+ (sangue)	–	+	NF	+	Diagnóstico pela presença de antígeno de superfície ou anticorpo IgM *anti-core*
Vírus da hepatite C	–	–	+	NF	+	Sorologia positiva sugere que hepatite C pode ser o agente causal; PCR é confirmação
Herpes-vírus simples	+ (mucosa, biópsia de tecido, secreções respiratórias, pele)	1 (1-7)	+	+	+	Sorologia raramente usada para herpes simples; anticorpo IgM usado em casos selecionados
Herpes-vírus humano 6 e 7	–	2 (RL)	+	+	+	Agente da roséola
Vírus da imunodeficiência humana	+ (sangue) (dissociação ácida de complexos imunes)	15 (5-28)	+	NF	+	Anticorpo comprova infecção, exceto se adquirido passivamente (> idade 15 meses); cultura não disponível amplamente; PCR definitiva para diagnóstico precoce em lactente
Metapneumovírus humano	+	2	–	+	+	
Vírus *influenza*	+ (secreções respiratórias)	2 (2-14)	–	+	+	Detecção de antígeno 40-90% sensível (varia com a cepa do vírus)
Vírus da coriomeningite linfocitária	–	–	–	+	RL	Pode ser isolado em camundongos lactentes
Vírus do sarampo	+ (secreções respiratórias)	–	+	+	+	Difícil de crescer; sorologia IgM diagnóstica
Vírus da caxumba	–	> 5	+	+	+	Anticorpo Elisa IgM pode possibilitar diagnóstico em espécime único
Parvovírus B19	–	–	+	NF	+	Agente do eritema infeccioso; sorologia IgM frequentemente é diagnóstica, mas pode ser positiva por um período prolongado
Vírus parainfluenza	+ (secreções respiratórias)	2 (2-14)	–	+	+	

(continua)

Quadro 38-2 Testes diagnósticos para infecções virais (*continuação*)

Agente	Detecção rápida de antígeno (espécime)	Cultura em tecido: média de dias para positividade (variação)	Sorologia			Comentários
			Aguda	Pareada	PCR	
Vírus da raiva	+ (pele, conjuntiva, biópsia de tecido de fonte animal suspeita)	–	+	+	CDC	Geralmente diagnosticado por detecção de antígeno
Vírus sincicial respiratório	+ (secreções respiratórias)	2 (2-21)	–	+	+	Detecção rápida de antígeno; 90% sensível
Rinovírus	–	4 (2-7)	–	–	+	Cepas demais para tipagem sorológica
Rotavírus	+ (fezes)	–	–	–	+	Métodos de ensaio rápidos geralmente são confiáveis
Vírus da rubéola	–	> 10	+	+	+	Recomenda-se que os soros pareados sejam testados simultaneamente
Vírus varicela-zóster	+ (raspado de pele)	3 (3-21)	+	+	+	
Vírus do Oeste do Nilo	–	RL	+	+	+	Anticorpo IgM geralmente detectado com uma semana; PCR só é útil no LCS

Sinais de mais significam disponível de modo comercial ou amplamente disponível; **sinais de menos** significam indisponível comercialmente. ***Nota*:** resultados de alguns laboratórios comerciais não são confiáveis. (**RL** [*Research Laboratory*] indica somente em laboratório de pesquisa; **CDC**: títulos de anticorpo específico ou PCR disponíveis por arranjo com laboratórios individuais de pesquisa ou com o Centers for Disease Control and Prevention. **NF**: não se faz. LCS, líquido cerebrospinal; Elisa, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima); PCR, reação em cadeia da polimerase; RBC, (*red blood cells*) eritrócitos.

antibióticos para sintomas de resfriado tem contribuído para o surgimento de flora respiratória resistente a antibióticos.

Em 5-10% das crianças, os sintomas destas infecções virais persistem por mais de 10 dias. Esta superposição com os sintomas de sinusite bacteriana apresentam um problema difícil para os médicos, especialmente porque os resfriados podem produzir uma TC anormal dos seios da face. Vírus que causam uma doença menor em crianças imunocompetentes, como rinovírus, *influenza*, VSR e metapneumovírus, podem causar uma doença respiratória inferior grave em crianças comprometidas imunológica ou anatomicamente.

Não há evidências de que se possa conseguir alívio sintomático em crianças com anti-histamínicos orais, descongestionantes, ou supressores da tosse. Descongestionantes tópicos propiciam uma melhora temporária dos sintomas nasais. Não se tem demonstrado que zinco e vitamina C tenham um papel preventivo ou terapêutico significante.

Allander T et al.: Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin Infect Dis 2007;44:904 [PMID: 17342639].

Ampofo K et al.: Seasonal invasive pneumococcal disease in children: Role of preceding respiratory viral infection. Pediatrics 2008;122:229 [PMID: 18676537].

Regamey N et al.: Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: A community-based birth cohort study. Ped Infect Dis J 2008;27:100 [PMID: 18174876].

Ruohola A et al.: Viral etiology of common cold in children, Finland. Emerg Infect Dis 2009;15:344 [PMID: 19193292].

Sutter AI et al.: Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3)CD001267 [PMID: 12917904].

Taverner D et al.:Nasal decongestants for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1) CD001953 [PMID: 17253470].

INFECÇÕES POR ADENOVÍRUS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Síndromes múltiplas, dependendo do tipo de adenovírus.
- Infecções de vias respiratórias superiores; a mais notável é faringite intensa com tonsilite e adenopatia cervical.
- Conjuntivite.
- Pneumonia.
- Adenovírus entéricos podem causar doenças diarreicas leves.
- Diagnóstico definitivo por detecção de antígeno, PCR, ou cultura.

Há mais de 50 tipos de adenovírus, que são responsáveis por 5-10% de todas as doenças respiratórias de crianças, em geral faringite ou traqueíte, mas, ocasionalmente, pneumonia. As infecções por adenovírus são comuns no início da vida. Os adenovírus entéricos são uma causa importante de diarreia na infância. A doença respiratória epidêmica ocorre no inverno e na primavera, especialmente em ambientes fechados, como creches e instituições. Devido à infecção latente em tecido linfoide, a eliminação assintomática a partir do trato respiratório ou intestinal é comum.

Quadro 38-3 Algumas erupções cutâneas avermelhadas em crianças

Condição	Período de incubação (dias)	Pródromos	Exantema	Exames laboratoriais	Comentários, Outros aspectos diagnósticos
Adenovírus	4-5	IVAS; tosse; febre	Morbiliforme (pode ter petéquias)	Normais; pode haver leucopenia ou linfocitose	Sintomas respiratórios superiores ou inferiores são proeminentes. Não há manchas de Koplik. Sem descamação.
Alergia medicamentosa	—	Nenhum, ou febre isolada, ou com mialgia, prurido	Macular, maculopapular, urticariforme, ou eritrodermia	Leucopenia, eosinofilia	Exantema variável. Reações intensas podem se assemelhar a sarampo, escarlatina; doença de Kawasaki; toxicidade acentuada possível.
Enterovírus	2-7	Febre variável, calafrios, mialgia, dor de garganta	Geralmente macular, maculopapular no tronco ou palmoplantar; vesículas ou petéquias também vistas	Variáveis; PCR	Exantemas variáveis podem se assemelhar àqueles de muitas outras infecções. Vesículas faringianas ou de mão, pé e boca podem ocorrer.
Ehrlichiose (monocítica)	5-21	Febre; cefaleia; semelhante à gripe; mialgia; sintomas GI	Variável; maculopapular, petéquias, escarlatiniforme, com vasculite	Leucopenia, trombocitopenia, função hepática anormal. Sorologia para diagnóstico; mórulas nos monócitos	Distribuição geográfica é uma pista; sazonal; exposição a carrapatos; exantema presente em apenas 45%.
Eritema multiforme	—	Geralmente nenhum, ou relacionado com a causa subjacente	Lesões maculopapulares avermelhadas, discretas; simétricas, distais, palmoplantares; lesões em alvo clássicas	Normais ou eosinofilia	Reação a fármacos (especialmente sulfonamidas), ou a agentes infecciosos (*Mycoplasma*, herpes-vírus simples). Urticária, artralgia também vistas.
Mononucleose infecciosa (infecção por EBV)	30-60	Febre, mal-estar geral	Macular, escarlatiniforme, ou urticariforme desde 5 a quase 100% naqueles em uso de penicilina ou fármacos correlatos (não é alergia à penicilina)	Linfocitose atípica; anticorpos heterófilos; anticorpos específicos para EBV em um padrão EBV agudo; provas de função hepática anormais	Faringite, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia.
Artrite reumatoide juvenil (sistêmica; doenças de Still)	—	Febre alta, mal-estar geral	Máculas róseo-salmão, especialmente em áreas de compressão (proeminentes quando febre está presente)	Aumento dos marcadores inflamatórios; leucocitose; trombocitose	Artrite oligo ou poliarticular; uveíte anterior assintomática
Doença de Kawasaki	Desconhecido	Febre, adenopatia cervical, irritabilidade	Polimórfico (pode ser eritrodermia) no tronco e extremidades; vermelhidão das áreas palmoplantares, conjuntivas, lábios, língua, faringe. Descamação tardia é comum. Alguns destes achados podem estar ausentes na doença atípica	Leucocitose, trombocitose, elevação da VHS ou proteína C reativa; diminuição de albumina; culturas e sorologia para estreptococos negativas; taquicardia em repouso	Edema de mãos e pés; enfermidade prolongada; uveíte; meningite asséptica; nenhuma resposta a antibióticos. Vasculite e aneurismas das coronárias e outras artérias ocorre (ecocardiografia).
Leptospirose	4-19	Febre (bifásica), mialgia, calafrios	Eritrodermia variável	Leucocitose; hematúria, proteinúria; hiperbilirrubinemia	Conjuntivite; hepatite, meningite asséptica podem ser vistas. Contato com roedores, cães.*
Sarampo	9-14	Tosse, rinite, conjuntivite	Maculopapular; face a tronco; dura 7-10 dias; manchas de Koplik na boca	Leucopenia; IgM antissarampo	Aspecto toxêmico. Exantema vermelho brilhante torna-se confluente, pode descamar. A febre cai depois que o exantema aparece. Vacinação contra sarampo inadequada.

(continua)

Quadro 38-3 Algumas erupções cutâneas avermelhadas em crianças (*continuação*)

Condição	Período de incubação (dias)	Pródromos	Exantema	Exames laboratoriais	Comentários, Outros aspectos diagnósticos
Parvovírus (eritema infeccioso)	10-17 (exantema)	Leve (semelhante à gripe)	Maculopapular nas bochechas ("síndrome da bofetada"), testa, queixo; depois para baixo aos membros, tronco, nádegas; pode esmaecer e reaparecer por várias semanas	IgM-EIA; PCR	Exantema purpúrico em meia-luva é raro, mas distintivo; crise aplásica em pacientes com anemia hemolítica crônica. Pode causar artrite ou artralgia.
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	3-12	Cefaleia (retro-orbitária); aspecto toxêmico; sintomas GI; febre alta; semelhante à gripe	Início 2-6 dias depois da febre; maculopapular palpável em áreas palmoplantares, extremidades, com propagação central; petéquias	Leucopenia; trombocitopenia; função hepática anormal; pleocitose no LCS; sorologia positiva aos 7-10 dias de exantema; biópsia dará diagnóstico mais precoce	Litoral leste e região sudeste dos EUA; abril-setembro; exposição a carrapatos.
Roséola (exantema súbito) (HHV-6)	10-14	Febre (3-4 dias)	Exantema macular róseo ocorre no fim do período febril; transitório	Normais	Febre frequentemente alta; desaparece quando o exantema se desenvolve; a criança parece bem. Em geral, ocorre em crianças de 6 meses-3 anos de idade. Convulsões podem complicar.
Rubéola	14-21	Geralmente nenhum	Maculopapular discreto; disseminação rápida da face para extremidades; desaparece pelo 4º dia	Normais ou leucopenia	Adenopatia retroauricular, occipital comum. Poliartralgia em algumas meninas mais velhas. Doença clínica leve. Vacinação contra rubéola inadequada.
Pele escaldada estafilocócica	Variável	Irritabilidade, febre ausente a baixa	Eritrodermia dolorosa, seguida em 1-2 dias por rachaduras em volta dos olhos, boca; bolhas se formam com fricção (sinal de Nikolsky)	Normais, se apenas colonização estafilocócica; leucocitose e, algumas vezes, bacteriemia, se infectado	Faringe normal. Pesquisar infecção estafilocócica focal. Geralmente ocorre em lactentes.
Escarlatina estafilocócica	1-7	Febre variável	Eritrodermia difusa; assemelha-se à escarlatina estreptocócica, exceto que os olhos podem estar hiperêmicos, não há "língua de framboesa", faringe poupada	Leucocitose é comum em razão do foco infectado	Infecção focal geralmente presente.
Síndrome de Stevens-Johnson	—	Faringite, conjuntivite, febre, mal-estar geral	Eritema multiforme bolhoso; pode desgarrar em grandes áreas; lábios hemorrágicos; conjuntivite purulenta	Leucocitose	Os desencadeantes clássicos são fármacos (especialmente sulfonamidas); infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e herpes simples. Pneumonite e uretrite também são vistas.
Escarlatina estreptocócica	1-7	Febre, dor abdominal, cefaleia, dor de garganta	Eritema difuso, textura em lixa; pescoço, axilas, áreas inguinais; espalha-se para o resto do corpo; descama aos 7-14 dias; olhos sem hiperemia	Leucocitose; cultura de garganta ou ferida positiva para *Streptococcus* grupo A; teste de antígeno estreptocócico positivo na faringe	Língua de framboesa, faringe vermelha com ou sem exsudato. Olhos, área perioral e periorbitária, superfícies palmoplantares poupados. Linhas de Pastia. Adenopatia cervical. Geralmente ocorre em crianças de 2-10 anos de idade.
Síndrome do choque tóxico	Variável	Febre, mialgia, cefaleia, diarreia, vômitos	Eritrodermia indolor; vermelhidão dos olhos, áreas palmoplantares, faringe lábios	Leucocitose; enzimas hepáticas e testes de coagulação anormais; proteinúria	Infecção por *Staphylococcus aureus*; envolvimento de múltiplos órgãos mediado por toxina. Mãos, pés inchados. Hipotensão ou choque.

LCS, líquido cerebrospinal; EIA, imunoensaio enzimático; VHS, velocidade de hemossedimentação; GI, gastrintestinal; HHV-6, herpes-vírus humano 6; IFA, ensaio imunofluorescente; PCR, reação em cadeia da polimerase; IVAS, infecção de vias respiratórias superiores.

* N. de T. No Brasil, a maioria dos casos ocorre por exposição a água contaminada por urina de ratos, durante alagamentos causados por chuva.

Síndromes específicas por adenovírus

A. Faringite

A faringite é a doença por adenovírus mais frequente em crianças. Febre e adenopatia são comuns. A tonsilite pode ser exsudativa. A rinite e uma enfermidade sistêmica semelhante à *influenza* podem estar presentes. Laringotraqueíte ou bronquite podem acompanhar a faringite.

B. Febre faringoconjuntival

A conjuntivite pode ocorrer isoladamente e ser prolongada, porém, com mais frequência, está associada a adenopatia pré-auricular, febre, faringite e adenopatia cervical. Sensação de corpo estranho e outros sintomas duram menos de uma semana. Sintomas respiratórios inferiores são incomuns.

C. Ceratoconjuntivite epidêmica

Os sintomas são conjuntivite intensa com ceratite pontilhada e, ocasionalmente, dificuldade visual. Uma sensação de corpo estranho, fotofobia e edema de conjuntivas e pálpebras são características. Adenopatia pré-auricular e hemorragia subconjuntival são comuns.

D. Pneumonia

Pneumonia grave pode ocorrer em todas as idades. Ela é especialmente comum em crianças pequenas (idade < 3 anos). As radiografias de tórax mostram infiltrados bilaterais peribrônquicos e esparsos, com aspecto de vidro moído nos lobos inferiores. Os sintomas persistem por 2-4 semanas. A pneumonia por adenovírus pode ser necrosante e causar dano pulmonar permanente, especialmente bronquiectasia. Uma síndrome semelhante à coqueluche, com tosse típica e linfocitose, pode ocorrer na infecção do trato respiratório inferior. Uma nova variante do adenovírus sorotipo 14 pode causar pneumonia incomumente grave, às vezes fatal, em crianças e adultos.

E. Exantema

Um exantema morbiliforme difuso (raramente com petéquias) semelhante a sarampo, rubéola, ou roséola, pode estar presente. Manchas de Koplik estão ausentes.

F. Diarreia

Adenovírus entéricos (tipos 40 e 41) causam 3-5% dos casos de diarreia de curta duração em crianças afebris.

G. Linfadenite mesentérica

Febre e dor abdominal podem simular apendicite; a faringite frequentemente está associada. Adenopatia induzida por adenovírus pode ser um fator na apendicite e intussuscepção.

H. Outras síndromes

Pacientes imunodeficientes, inclusive neonatos, podem desenvolver infecções pulmonares ou gastrintestinais graves ou fatais, ou doença multissistêmica. Outras complicações raras incluem encefalite, hepatite e miocardite. Adenovírus têm sido implicados na síndrome de miocardiopatia idiopática. Cistite hemorrágica pode ser um problema sério em crianças imunodeficientes.

Estudos laboratoriais e diagnósticos

O diagnóstico pode ser feito por cultura convencional de espécimes de conjuntivas, secreções respiratórias, ou fezes, mas são necessários vários dias a semanas. Cultura viral usando técnica de cultura rápida com reagentes imunodiagnósticos detecta o vírus em 48 h. A infecção por adenovírus também pode ser diagnosticada usando-se estes reagentes diretamente em secreções respiratórias. Isto é mais rápido, mas menos sensível, do que os métodos de cultura. A PCR é um método diagnóstico importante, relativamente rápido e sensível, para infecções por adenovírus. Os testes de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Elisa) detectam rapidamente adenovírus em espécimes diarreicos. As infecções respiratórias por adenovírus podem ser detectadas retrospectivamente pela comparação de soros agudo e convalescente, mas isto não é útil durante a doença aguda.

Tratamento

Não há tratamento específico para infecções por adenovírus. Imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode ser tentada em pacientes imunocomprometidos com pneumonia grave. Há relatos casuais de tratamento bem-sucedido de pacientes imunocomprometidos com ribavirina ou cidofovir, mas somente o cidofovir inibe o adenovírus *in vitro*.

Castro-Rodriguez JA et al.: Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans. Pediatr Pulmonol 2006;41:947 [PMID: 16871594].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14—four states, 2006–2007.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:1181 [PMID: 18004235].

Marcos MA et al.: Viral pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2009;22:143 [PMID: 19276881].

INFLUENZA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, tosse, faringite, mal-estar geral, congestão.
- Pneumonia.
- Encefalite.
- Sazonal: do fim do outono ao meio da primavera.
- Detecção do vírus, antígenos virais, ou ácido nucleico, em secreções respiratórias.

As infecções sintomáticas são comuns em crianças, porque lhes falta experiência imune com os vírus da *influenza*. As taxas de infecção em crianças são maiores que em adultos, e isto é importante no início dos surtos comunitários. As epidemias ocorrem no outono e inverno. Três tipos principais de vírus da *influenza* (A/H1N1, A/H3N2, B) causam a maioria das epidemias humanas, com a variação antigênica assegurando um suprimento de hospedeiros suscetíveis de todas as idades. Em anos recentes, a *influenza* aviária A/H5N1 tem causado surtos isolados em humanos na Ásia, associados a taxas altas de hospitalização e morte. Uma *influenza* de origem suína, A/H1N1, iniciou uma pandemia humana na primavera de 2009. Quase 50 milhões de americanos foram infectados com este vírus em 2009. As doenças causadas por este vírus tendem a ser mais graves em crianças maiores e adultos jovens. Além disso, as taxas de hospitalização e morte são mais elevadas que o observado tipicamente com a *influenza* sazonal.

Achados clínicos

A disseminação da *influenza* ocorre por meio de secreções respiratórias veiculadas pelo ar. O período de incubação é de 2-7 dias.

A. Sinais e sintomas

A infecção por *influenza* em crianças maiores e adultos produz uma síndrome característica de início súbito de febre alta, mialgia intensa, cefaleia e calafrios. Estes sintomas ofuscam a coriza, faringite e tosse associadas. Geralmente estão ausentes exantema, conjuntivite associada, adenopatia, faringite exsudativa e enterite com desidratação. Febre, diarreia, vômitos e dor abdominal são comuns em crianças menores. Os lactentes podem desenvolver uma enfermidade semelhante à sepse e apneia. O exame do tórax em geral não é notável. Achados clínicos incomuns incluem crupe (mais grave com *influenza* tipo A), exacerbação de asma, miosite (especialmente de músculos da panturrilha), miocardite, parotidite, encefalopatia (diferente da síndrome de Reye), nefrite e exantema maculopapular transitório. A doença aguda dura 2-5 dias. Tosse e fadiga podem durar várias semanas. A eliminação de vírus pode persistir por várias semanas em crianças pequenas.

B. Achados laboratoriais

A contagem de leucócitos é normal ou baixa, com desvio variável. Infecções por *influenza* podem ser mais difíceis de reconhecer em crianças do que em adultos, mesmo durante epidemias, e, portanto, um teste laboratorial específico é altamente recomendado. O vírus pode ser encontrado em secreções respiratórias por coloração direta de anticorpos fluorescentes de células epiteliais da nasofaringe, Elisa, imunoensaio óptico (OIA) e PCR. Ele também pode ser cultivado dentro de 3-7 dias a partir de *swabs* de faringe ou lavados de garganta. Muitos laboratórios usam a técnica de cultura rápida centrifugando espécimes sobre camadas de células cultivadas, detectando o antígeno viral depois de 48 h. Outros líquidos ou tecidos corporais (exceto pulmão) raramente geram o vírus em cultura, sendo testados mais apropriadamente por PCR, a qual, devido à sua alta sensibilidade, pode aumentar a detecção de *influenza* em espécimes respiratórios. Um diagnóstico tardio pode ser feito com sorologia pareada, usando-se ensaios de inibição de hemaglutinação.

C. Estudos de imagem

A radiografia de tórax é inespecífica; ela pode mostrar hiperaeração, espessamento peribrônquico, infiltrados intersticiais difusos, ou broncopneumonia em casos graves. Os gânglios hilares não estão aumentados. Derrame pleural é raro na *influenza* não complicada.

Diagnóstico diferencial

Os seguintes podem ser considerados: todos os outros vírus respiratórios, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* (período de incubação mais longo, doença prolongada), faringite estreptocócica (exsudato ou petéquias na faringe, adenite, sem tosse), sepse bacteriana (pode ocorrer exantema petequial ou purpúrico), síndrome do choque tóxico (exantema, hipotensão) e infecções por riquétsias (exantema, estação diferente, exposição a insetos). Febre alta, a natureza de doença precedente ou concomitante em membros da família e a presença de *influenza* na comunidade são aspectos diferenciais das infecções por parainfluenza ou VSR.

Complicações e sequelas

Sintomas do trato respiratório inferior são mais comuns em crianças com menos de 5 anos de idade. As taxas de hospitalização são mais altas em crianças com menos de 2 anos. A *influenza* pode causar crupe nestas crianças. Infecções bacterianas secundárias (classicamente estafilocócicas) da orelha média, seios paranasais, ou pulmões (o pneumococo foi comum na pandemia H1N1 de origem suína de 2009) são as mais comuns. Das infecções virais que precedem a síndrome de Reye, a varicela e a *influenza* (geralmente tipo B) são as mais notáveis. Durante um surto de *influenza*, crianças enfermas que desenvolvam vômitos protraídos ou comportamento irracional devem ser avaliadas para síndrome de Reye. A *influenza* também pode causar encefalite viral ou pós-viral, com sintomas cerebrais muito mais proeminentes que aqueles da infecção respiratória acompanhante. Embora a miosite seja leve e se resolva rapidamente, rabdomiólise grave e insuficiência renal têm sido relatadas.

Crianças com doença subjacente cardiorrespiratória, metabólica, neuromuscular ou imunossupressiva podem desenvolver pneumonia viral grave.

Prevenção

A vacina de *influenza* inativada é moderadamente protetora em crianças maiores (ver Capítulo 9). Uma nova vacina viva atenuada contra *influenza* (FluMist) é significativamente mais eficaz em crianças e é recomendada hoje para crianças imunocompetentes com 2 anos de idade ou mais. É recomendado, atualmente, que todas as crianças de 6 meses a 18 anos de idade sejam imunizadas, e que duas doses sejam administradas durante o primeiro ano de imunização. O corpo clínico e membros da família devem ser vacinados para a proteção de pacientes de alto risco.

A resistência disseminada a adamantanes da *influenza* sazonal A H3N2 e da *influenza* pandêmica A H1N1/2009, bem como a resistência da *influenza* sazonal A H1N1 ao oseltamivir complicam a quimioprofilaxia. O zanamivir (inalações diárias de 10 mg) pode ser usado em crianças com mais de 5 anos de idade, cobrindo os vírus de *influenza*, tanto pandêmicos como sazonais. Alternativamente, rimantadina ou amantadina (1-9 anos 6,6 mg/kg em duas doses, ou uma dose única diária; > 10 anos 200 mg em duas doses ou dose única diária) pode ser usada em combinação com oseltamivir (crianças < 15 kg, 30 mg diariamente; aquelas com 15-23 kg, 45 mg diariamente; 23-40 kg, 60 mg diariamente; e aquelas > 40 kg, 75 mg diariamente). Para profilaxia em surto, a terapia deve ser mantida por duas semanas ou mais e por uma semana depois que o último caso de *influenza* seja diagnosticado. A quimioprofilaxia deve ser considerada durante uma epidemia para crianças de alto risco que não podem ser imunizadas, ou que ainda não desenvolveram imunidade (cerca de seis semanas depois da vacinação primária, ou duas semanas depois de uma dose de reforço).

Tratamento e prognóstico

O tratamento consiste em suporte geral e manejo das complicações pulmonares, especialmente superinfecções bacterianas. Os antivirais têm algum benefício contra *influenza* sazonal em hospedeiros imunocompetentes, se iniciados dentro de 48 h após o início dos sintomas. A duração do tratamento é de cinco dias, e as doses são o dobro daquelas usadas para profilaxia (ver anteriormente). Os antivirais são recomendados para todas as crianças com *influenza* A H1N1/2009 pandêmica. Os estudos em pacientes com transplantes de pulmão indicam que o oseltamivir pode ser útil para o tratamento de *influenza* nesta população imunocomprometida.

A recuperação geralmente é completa, a menos que tenha ocorrido dano pulmonar ou neurológico grave. Casos fatais ocorrem em crianças imunodeficientes ou com defeitos anatômicos.

A efetividade do tratamento ou da profilaxia da *influenza* em crianças reduz acentuadamente a incidência de otite média aguda e o uso de antibióticos, durante a estação de *influenza*.

Fiore A et al.: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2009;58:1–52 [PMID: 12755288.]

Jain S et al.: Hospitalized patients with 2009 H1N1 ***influenza*** in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009;361:1935 [PMID: 19815859].

PARAINFLUENZA (CRUPE)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, congestão nasal, dor de garganta, tosse.
- Crupe.
- Detecção do vírus vivo, antígenos, ou ácido nucleico em secreções respiratórias.

Os vírus parainfluenza (tipos 1-4) são a causa mais importante de crupe. A maioria dos lactentes é infectada pelo tipo 3 dentro dos primeiros 3 anos de vida, com frequência no primeiro ano. O tipo 3 aparece anualmente, com um pico na primavera ou verão. A infecção com os tipos 1 e 2 é experimentada gradualmente durante os primeiros 5 anos de vida, em geral durante surtos no outono; a maioria das infecções primárias é sintomática e, frequentemente, envolve o trato respiratório inferior.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As doenças clínicas incluem infecção respiratória superior febril (especialmente em crianças mais velhas com reexposição), laringite, traqueobronquite, crupe e bronquiolite (segunda causa mais comum depois do VSR). A incidência relativa destas manifestações é específica por tipo. Os vírus parainfluenza (especialmente o tipo 1) causam 65% dos casos de crupe em crianças pequenas, 25% de traqueobronquite, e 50%, de laringite. O crupe é caracterizado por uma tosse em latido ("tosse de cachorro"), estridor inspiratório (especialmente quando há agitação) e rouquidão. O parainfluenza tipo 2 tem maior probabilidade de causar bronquiolite. Os vírus parainfluenza podem causar pneumonia em lactentes e crianças imunodeficientes, provocando uma mortalidade particularmente alta em receptores de células-tronco. O início é agudo. A maioria das crianças está afebril. Sintomas de infecção do trato respiratório superior frequentemente acompanham o crupe.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico se baseia frequentemente em achados clínicos. Estes vírus podem ser identificados por técnicas de cultura convencional ou rápida (48 h), por imunofluorescência direta sobre células epiteliais nasofaringianas em secreções respiratórias (< 3 h), ou por PCR (< 48 h).

Diagnóstico diferencial

Os sintomas respiratórios induzidos por parainfluenza são difíceis de distinguir daqueles causados por outros vírus respiratórios. O crupe viral deve ser distinguido da epiglotite causada por *Haemophilus influenzae* (início abrupto, toxemia e febre alta, sialorreia, dispneia, pouca tosse, desvio para esquerda no leucograma e história de imunização inadequada).

Tratamento

Nenhuma terapia específica ou vacina está disponível. O manejo do crupe é discutido no Capítulo 18. A ribavirina é ativa *in vitro* e tem sido usada em crianças imunocomprometidas, mas sua eficácia não está comprovada.

Cherry JD: Croup. N Engl J Med 2008;358:384 [PMID: 18216359].

Fry AM et al.: Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. Clin Infect Dis 2006;43:1016 [PMID: 16983614].

DOENÇA POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Sibilos difusos e taquipneia subsequentes a sintomas respiratórios superiores em um lactente (bronquiolite).
- Epidemias no final do outono ao início da primavera (pico em janeiro-fevereiro).*
- Hiperinsuflação na radiografia do tórax.
- Detecção do antígeno VSR em secreções nasais.

Considerações gerais

O VSR é a causa mais importante de doença do trato respiratório inferior em crianças pequenas, sendo responsável por mais de 70% dos casos de bronquiolite e 40% dos casos de pneumonia. Surtos ocorrem anualmente, e as taxas de ataque são muito altas; 60% das crianças são infectadas no primeiro ano de vida, e 90%, pela idade de 2 anos. Durante a estação de pico (tempo frio nos climas temperados), o diagnóstico clínico da infecção por VSR em lactentes com bronquiolite é tão preciso quanto a maioria dos exames de laboratório. Apesar da presença de anticorpo no soro, a reinfecção é comum. Genótipos distintos predominam em uma comunidade. A mudança anual na prevalência desses genótipos é uma explicação parcial para a reinfecção. Contudo, a reinfecção geralmente causa apenas sintomas respiratórios superiores em crianças anatomicamente normais. Nenhuma vacina está disponível. Os pacientes imunossuprimidos podem desenvolver pneumonia progressiva grave. Crianças com miocardiopatia congênita com aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, crianças com doença pulmonar crônica (p. ex., fibrose cística) e lactentes prematuros com idade inferior a 6 meses também estão em risco mais alto para doença grave.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas iniciais são aqueles de infecção de vias respiratórias superiores. Febre baixa pode estar presente. A doença clássica é a bronquiolite, caracterizada por sibilos difusos, febre variável, tosse, taquipneia, dificuldade de alimentação e, nos casos graves, cianose. Hiperinsuflação, estertores crepitantes, expiração prolongada, sibilos e retrações estão presentes. O fígado e o baço podem estar palpáveis em razão da hiperinsuflação pulmonar, mas não estão aumentados. A doença, em geral, dura 3-7 dias em crianças previamente sadias. A febre está presente por 2-4 dias; ela não se correlaciona com os sintomas pulmonares e pode estar ausente durante o auge do comprometimento pulmonar.

Apneia pode ser a manifestação de apresentação, especialmente em lactentes prematuros, nos primeiros meses de vida; em geral, ela regride depois de poucos dias, sendo substituída pelos sinais óbvios de bronquiolite. Nenhuma explicação para a apneia tem sido encontrada.

A infecção por VSR em anos subsequentes tem maior probabilidade de causar traqueobronquite, ou infecção das vias respiratórias superiores. As exceções são as crianças imunocomprometidas e aquelas com doenças pulmonares crônicas ou miocardiopatias graves, que podem ter infecções primárias especialmente graves ou prolongadas, e estão sujeitas a ataques adicionais de pneumonite grave.

B. Achados laboratoriais

A detecção rápida de antígeno VSR em secreções nasais ou pulmonares por coloração de anticorpos fluorescentes ou Elisa requer apenas algumas horas e é mais de 90% sensível e específica. Métodos de cultura rápida de tecidos levam 48 h e têm sensibilidade comparável.

C. Estudos de imagem

Hiperinsuflação difusa e espessamento peribrônquico são mais comuns; atelectasia e infiltrados esparsos também ocorrem em infecções não complicadas, mas derrames pleurais são raros. Consolidação (geralmente subsegmentar) ocorre em 25% das crianças com doença do trato respiratório inferior.

Diagnóstico diferencial

Embora quase todos os casos de bronquiolite durante uma epidemia sejam causados por VSR, outros vírus, inclusive parainfluenza, rinovírus e, especialmente, metapneumovírus humano, não podem ser excluídos. Infecções mistas com outros vírus, clamídias, ou bactérias podem ocorrer. Os sibilos podem ser causados por asma, um corpo estranho ou outra obstrução de vias respiratórias. A infecção por VSR pode se assemelhar bastante com a pneumonite por clamídia, quando estertores crepitantes finos estão presentes e a febre e os sibilos não são proeminentes. As duas também podem coexistir. A fibrose cística pode se parecer com infecção por VSR; uma história familiar positiva, ou retardo do crescimento associado à hiponatremia ou hipoalbuminemia, deve indicar um teste de cloreto no suor. A coqueluche também deve ser considerada neste grupo etário, especialmente se a tosse for proeminente e o lactente tiver menos de 6 meses de idade. Uma leucocitose acentuada deve sugerir superinfecção bacteriana (neutrofilia) ou coqueluche (linfocitose).

Complicações

O VSR comumente infecta a orelha média. A otite média sintomática é mais provável quando está presente uma infecção bacteriana secundária (geralmente por pneumococos ou *H. influenzae*). Esta é a complicação mais comum (10-20%). A pneumonia bacteriana complica apenas 0,5-1% dos pacientes hospitalizados. Exacerbações súbitas da febre e leucocitose devem sugerir infecção bacteriana. Insuficiência respiratória ou apneia pode requerer ventilação mecânica, mas ocorre em menos de 2% dos lactentes a termo hospitalizados previamente sadios. Insuficiência cardíaca pode ocorrer como uma complicação de doença pulmonar ou miocardite. O VSR comumente causa exacerbações de asma. A infecção hospitalar por VSR é tão comum durante surtos que a hospitalização ou cirurgia eletiva,

* N. de T. Estes dados sazonais são pertinentes aos EUA.

especialmente para aqueles com doença subjacente, deve ser adiada. Programas hospitalares bem traçados para prevenir propagação nosocomial são imperativos (ver a próxima seção).

Prevenção e tratamento

As crianças que estão com muita hipoxia, ou que não podem se alimentar em razão de dificuldade respiratória devem ser internadas e receber oxigênio umidificado e alimentações por sonda ou intravenosas. Antibióticos, descongestionantes e expectorantes não têm valor nas infecções rotineiras. As crianças infectadas com VSR devem ser mantidas em isolamento respiratório. Agrupar em uma mesma área os lactentes enfermos em isolamento respiratório durante a estação pico (com ou sem tentativas diagnósticas rápidas) e enfatizar boa lavagem de mãos podem reduzir muito a transmissão nosocomial.

A utilidade da terapia com broncodilatador isolado não tem sido demonstrada consistentemente. Com frequência, uma tentativa com terapia por broncodilatador é feita para determinar a resposta, sendo, subsequentemente, interrompida se não houver melhora. Às vezes, a epinefrina racêmica funciona quando o albuterol falha. O uso de corticosteroides também é controvertido. Uma metanálise de numerosos estudos de terapia corticosteroide indicou um efeito significante sobre a permanência em hospital, especialmente naqueles mais enfermos ao tempo do tratamento, mas o uso de uma dose única de corticosteroide não teve efeito duradouro sobre o estado respiratório e não preveniu a hospitalização. O uso combinado de epinefrina racêmica e cinco dias de dexametasona oral reduz significativamente a hospitalização.

A ribavirina é a única terapia antiviral licenciada usada para infecção por VSR. Ela é dada em aerossol contínuo. É usada raramente em lactentes sem defeitos anatômicos ou imunes significantes. No máximo, há um efeito muito modesto sobre a gravidade da doença em lactentes imunocompetentes sem anormalidade anatômica subjacente. Mesmo em lactentes de alto risco, a resposta clínica à terapia com ribavirina não foi demonstrada em vários estudos. Não obstante, a ribavirina é usada algumas vezes em crianças gravemente enfermas, que são imunológica ou anatomicamente comprometidas, e naquelas com doença cardíaca grave.

A administração intramuscular mensal de anticorpo monoclonal VSR humanizado é recomendada atualmente para prevenir doença grave em pacientes selecionados de alto risco durante períodos epidêmicos. A administração mensal deve ser considerada durante a estação de VSR para crianças de alto risco, conforme descrito no Capítulo 9. O uso de imunização passiva para crianças imunocomprometidas é lógico, mas não estabelecido. O anticorpo VSR não é efetivo para o tratamento de infecção estabelecida.

Prognóstico

Embora a bronquiolite leve não produza problemas de longa duração, 30-40% dos pacientes hospitalizados com esta infecção terão sibilância mais tarde na infância, e a infecção por VSR em lactentes pode ser um precursor importante da asma. Doença pulmonar restritiva crônica e bronquiolite obliterante são sequelas raras.

Corneli HM et al.: A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. N Eng J Med 2007;357:331 [PMID: 17652648].

Hall CB et al.: The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. N Engl J Med 2009;360:588 [PMID: 19196675].

Plint AC et al.: Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. N Engl J Med 2009;360:2079 [PMID: 19439742].

Simoes EA et al.: Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr 2007;151:34 [PMID: 17586188].

INFECÇÃO POR METAPNEUMOVÍRUS HUMANO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tosse, coriza, dor de garganta.
- Bronquiolite.
- Detecção de antígenos virais ou ácido nucleico em secreções respiratórias.

Considerações gerais

O metapneumovírus humano (MPVh) é um agente comum de infecções do trato respiratório, que é muito semelhante ao VSR em características epidemiológicas e clínicas. Da mesma forma que VSR, parainfluenza, caxumba e sarampo, o MPVh pertence à família paramixovírus. Os seres humanos constituem seu único reservatório conhecido. Pesquisas soroepidemiológicas indicam que o vírus tem distribuição mundial. Mais de 90% das crianças contraem infecção por MPVh pela idade de 5 anos, tipicamente durante surtos do fim do outono ao início da primavera. O MPVh é responsável por 15-25% dos casos de bronquiolite e pneumonia em crianças com menos de 2 anos. As crianças mais velhas e os adultos também podem desenvolver infecção sintomática.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas mais comuns são febre, tosse, rinorreia e dor de garganta. Bronquiolite e pneumonia ocorrem em 40-70% das crianças que adquirem MPVh antes da idade de 2 anos. A infecção assintomática é incomum. Outras manifestações incluem otite, conjuntivite, diarreia e mialgia. Sibilância aguda tem sido associada ao MPVh em crianças de todas as idades, levantando a possibilidade de que este vírus, como o VSR, possa ser um gatilho para doença reativa das vias respiratórias. Infecção dupla com MPVh e VSR, ou outros vírus respiratórios, parece ser uma ocorrência comum, podendo aumentar a morbidade e a mortalidade.

B. Achados laboratoriais

O vírus tem um tropismo muito seletivo para cultura em tecidos, o que explica seu descobrimento tardio apesar de sua presença em espécimes arquivados de meados do século XX. O método diagnóstico preferido é a PCR realizada em espécimes respiratórios. A cultura rápida em frasco de concha é uma alternativa

aceitável, embora menos sensível. Testes de anticorpos estão disponíveis, mas são utilizados mais apropriadamente para estudos epidemiológicos.

C. Estudos de imagem

A infecção do trato respiratório inferior mostra, frequentemente, hiperinsuflação e pneumonite esparsa nas radiografias de tórax.

Tratamento e prognóstico

Nenhuma terapia antiviral está disponível para tratar MPVh. A ribavirina tem atividade *in vitro* contra o MPVh, mas não há dados para sustentar seu valor terapêutico. As crianças com doença do trato respiratório inferior podem precisar de hospitalização e suporte de ventilação, mas menos frequentemente que na bronquiolite associada ao VSR. A duração da hospitalização na infecção por MPVh tipicamente é mais curta que na por VSR.

Barenfanger J et al.: Prevalence of human metapneumovirus in central Illinois in patients thought to have respiratory viral infections. J Clin Microbiol 2008;46:1489

INFECÇÕES POR ENTEROVÍRUS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Doença febril aguda com cefaleia e dor de garganta.
- Epidemias verão/outono
- Outros aspectos comuns: exantema, faringite não exsudativa.
- Causa comum de meningite asséptica.
- Complicações: miocardite, lesão neurológica, doenças potencialmente fatais em recém-nascidos.

Os enterovírus são uma causa importante de doença em crianças pequenas. Os múltiplos tipos têm componentes internos e externos similares, produzindo síndromes idênticas. A multiplicidade de tipos torna o desenvolvimento de vacinas impraticável e tem dificultado o desenvolvimento da detecção de antígenos e de testes sorológicos. Entretanto, sequências de RNA e antígenos grupais comuns têm levado a testes diagnósticos para ácido nucleico e proteínas virais. Um ensaio de PCR está disponível em muitos centros médicos, mas a cultura em tecido ainda é usada em alguns centros como um método diagnóstico para ecovírus, poliovírus e vírus coxsackie B. Embora as culturas possam se tornar positivas em 2-4 dias, a resposta relativamente rápida obtida com PCR facilita as decisões clínicas, particularmente em casos de meningoencefalite e de doença grave inexplicável em neonatos.

Os parechovírus são um gênero da família picornavírus que eram anteriormente considerados enterovírus (ecovírus 22 e 23). Percebe-se agora que estes são responsáveis por um número significativo de infecções pediátricas. Alguns dos 15 tipos de parechovírus infectam quase toda criança antes da idade de 2 anos; outros, antes da idade de 5 anos.

A transmissão de enterovírus é fecal-oral, ou de secreções respiratórias superiores. Múltiplos enterovírus circulam na comunidade em qualquer tempo; surtos verão/outono são comuns em climas temperados, mas infecções são vistas durante todo o ano. Depois dos poliovírus, o vírus coxsackie B é o mais virulento, seguido pelo ecovírus. Infecções neonatais neurológicas, cardíacas e avassaladoras são as formas mais graves de doença.

DOENÇA FEBRIL AGUDA

Acompanhado por sintomas respiratórios superiores ou entéricos inespecíficos, o início súbito de febre e irritabilidade em lactentes ou crianças pequenas frequentemente é de origem enteroviral, especialmente no final do verão e no outono. Mais de 90% das infecções por enterovírus não são distintivas. Às vezes, é visto um exantema petequial; mais frequentemente, uma erupção difusa maculopapular ou morbiliforme (com frequência, proeminente em áreas palmoplantares) ocorre no segundo para quarto dias de febre. A recuperação rápida é a regra. Mais de uma doença febril por enterovírus pode ocorrer no mesmo paciente em uma estação. O leucograma geralmente é normal. Lactentes, em razão da febre e da irritabilidade, podem ser submetidos a uma avaliação para bacteriemia ou meningite e ser internados para afastar sepse. Aproximadamente a metade desses lactentes tem meningite asséptica. Nos meses de verão, uma infecção por enterovírus tem maior probabilidade de causar uma consulta médica aguda para febre do que o herpes-vírus humano 6 (HHV-6). A duração da doença é de 4-5 dias.

Sawyer MH: Enterovirus infections: Diagnosis and treatment. Semin Pediatr Infect Dis 2002;13:40 [PMID: 12118843].

Stalkup JR, Chilukuri S: Enterovirus infections: A review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. Dermatol Clin 2002;20:217 [PMID: 12120436].

DOENÇAS DO TRATO RESPIRATÓRIO

1. Doença febril com faringite

Esta síndrome é mais comum em crianças mais velhas, que se queixam de cefaleia, dor de garganta, mialgia e desconforto abdominal. A duração habitual é 3-4 dias. Vesículas ou pápulas podem ser vistas na faringe. Não há exsudato. Ocasionalmente, os enterovírus são causa de crupe, bronquite, ou pneumonia. Eles também podem exacerbar a asma.

2. Herpangina

A herpangina é caracterizada por um início agudo de febre e vesículas branco-acinzentadas na faringe posterior, que rapidamente formam úlceras (< 20 em número), dispostas, com frequência, linearmente sobre o palato posterior, úvula e pilares tonsilares. Úlceras faucais bilaterais também podem ser vistas. Disfagia, vômitos, dor abdominal e anorexia também ocorrem, e, raramente, parotidite ou úlceras vaginais. Os sintomas desaparecem em 4-5 dias. A forma epidêmica é causada por uma variedade de vírus coxsackie A; os vírus coxsackie B e ecovírus causam casos esporádicos.

O diagnóstico diferencial inclui gengivoestomatite por herpes simples primário (as úlceras são mais proeminentes na parte anterior da boca, e gengivite está presente), estomatite aftosa (ausência de febre, episódios recorrentes, lesões anteriores), trauma, doença mão, pé e boca (ver discussão adiante) e angina de Vincent (gengivite dolorosa espalhando-se a partir da linha da gengiva, doença dentária subjacente). Se o enantema não é percebido, uma tonsilite pode ser diagnosticada incorretamente.

3. Faringite linfonodular aguda

O vírus coxsackie A10 tem sido associado a uma faringite febril caracterizada por pápulas faringianas posteriores amarelo-esbranquiçadas não ulcerativas, com a mesma distribuição da herpangina. A duração é de 1-2 semanas; o tratamento é de suporte.

4. Pleurodinia (doença de Bornholm, mialgia epidêmica)

Causada por vírus coxsackie B (forma epidêmica), ou por muitos enterovírus não pólio (forma esporádica), a pleurodinia está associada a um início abrupto de dor espasmódica uni ou bilateral, de intensidade variável, sobre as costelas inferiores ou abdome superior. Os sintomas associados incluem cefaleia, febre, vômitos, mialgias e dor abdominal e no pescoço. Os achados físicos incluem febre, dor à palpação de músculos torácicos e, ocasionalmente, atrito pleural. A radiografia de tórax é normal. Os exames hematológicos não são diagnósticos. A doença geralmente dura menos de uma semana.

Esta é uma doença de músculos, mas o diagnóstico diferencial inclui pneumonia bacteriana, derrame pleural bacteriano e tuberculoso, e infecções fúngicas endêmicas (todos excluídos radiograficamente e por ausculta), costocondrite (não há febre ou outros sintomas), e uma variedade de problemas abdominais, especialmente aqueles que causam irritação diafragmática.

Não há tratamento específico. Agentes analgésicos potentes e enfaixamento do tórax aliviam a dor.

EXANTEMAS (INCLUSIVE DOENÇA MÃO, PÉ E BOCA)

O exantema pode ser macular, maculopapular, urticariforme, escarlatiniforme, petequial ou vesicular. Um dos mais característicos é o da doença mão, pé e boca (causada por vírus coxsackie, especialmente tipos A5, A10 e A16), na qual vesículas ou pápulas avermelhadas são encontradas na língua, na mucosa oral, nas mãos e nos pés. Frequentemente, elas aparecem perto das unhas e nos calcanhares. Febre associada, dor de garganta e mal-estar geral são discretos. A erupção pode aparecer quando a febre cede, simulando a roséola.

Comprometimento cardíaco

Miocardite e pericardite podem ser causadas por numerosos enterovírus não pólio, particularmente os vírus coxsackie tipo B. Mais comumente, sintomas respiratórios superiores são seguidos por dor subesternal, dispneia e intolerância ao exercício. Um atrito pericárdico ou galope podem ser detectados. A ecocardiografia definirá disfunção ventricular ou derrame pericárdico, e o eletrocardiograma pode mostrar pericardite ou irritabilidade ventricular. A creatinofosfocinase pode estar elevada. A doença pode ser leve ou fatal; a maioria das crianças se recupera completamente. Em lactentes, outros órgãos podem ser envolvidos ao mesmo tempo; em pacientes mais velhos, a doença cardíaca geralmente é a única manifestação (ver Capítulo 19 para terapia). RNA enteroviral está presente no tecido cardíaco em alguns casos de miocardiopatia dilatada ou miocardite; o significado deste achado é desconhecido. Epidemias de enterovírus 71, que ocorrem na Ásia, assim como casos esporádicos nos EUA estão associados à disfunção ventricular esquerda grave e edema pulmonar, subsequentes a manifestações mucocutâneas típicas de infecção por enterovírus. O enterovírus 71 também pode causar doença neurológica grave isolada, ou doença neurológica em combinação com doença do miocárdio.

Chang LY: Enterovirus 71 in Taiwan. Pediatr Neonatol 2008; 49:103 [PMID: 19054914].

Chapman NM, Kim KS: Persistent coxsackievirus infection: Enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy. Curr Topics Microbiol Immunol 2008;323:275 [PMID: 18357775].

Infecção neonatal grave

Casos esporádicos e hospitalares em berçário de doença sistêmica grave por enterovírus ocorrem. As manifestações clínicas incluem combinações de febre, exantema, pneumonite, encefalite, hepatite, gastrenterite, miocardite, pancreatite e miosite. Os lactentes, geralmente com menos de uma semana, podem ter aspecto de sepse, com cianose, dispneia e convulsões. O diagnóstico diferencial inclui infecções bacterianas e por herpes simples, enterocolite necrosante, outras causas de insuficiência cardíaca ou hepática e doenças metabólicas. O diagnóstico é sugerido pelo achado de pleocitose mononuclear no LCS, e confirmado pelo isolamento do vírus, ou detecção do RNA viral, na urina, nas fezes, no LCS ou na faringe. A terapia é de suporte. IVIG é administrada frequentemente, mas seu valor é incerto. Anticorpos maternos adquiridos passivamente podem proteger recém-nascidos da doença grave. Por este motivo, o trabalho de parto não deve ser induzido em mulheres grávidas perto do termo que tenham suspeita de doença por enterovírus. Sabe-se agora que algumas destas infecções são causadas por parechovírus.

Tebruegge M, Curtis N: Enterovirus infections in neonates. Semin Fetal Noenatal Med 2009;14:222 [PMID: 19303380].

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

1. Poliomielite



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Imunização inadequada ou deficiência imune subjacente.
- Cefaleia, febre, fraqueza muscular.
- Meningite asséptica.
- Paralisia assimétrica, flácida; dor à palpação e hiperestesia; sensibilidade intacta; atrofia tardia.

Considerações gerais

A infecção por poliovírus é subclínica em 90-95% dos casos; ela causa doença febril inespecífica em cerca de 5% dos casos, e meningite asséptica, com ou sem doença paralítica, em 1-3%. Em áreas endêmicas, a maioria das crianças mais velhas e dos adultos é imune, em razão de infecções prévias inaparentes. Casos esporádicos nos EUA ocorrem em pacientes que viajam para países estrangeiros, ou que entram em contato com visitantes de áreas que têm surtos de poliovírus. Infecção grave por poliovírus era uma complicação rara da VOP (vacina oral contra poliomielite), em consequência de reversão do vírus da vacina. A incidência de poliomielite paralítica associada à vacina (PPAV) nos EUA foi de 1:750.000 e 1:2.400.000 doses, para a primeira e a segunda dose da VOP, respectivamente. Embora rara, a PPAV tornou-se mais comum que a poliomielite de tipo selvagem nos EUA, na década de 1980. Isto levou a uma modificação do esquema de imunizações recomendado, substituindo-se a VOP pela vacina inativada contra poliomielite (VIP) (ver Capítulo 9).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas iniciais são febre, mialgia, dor de garganta e cefaleia por 2-6 dias. Em menos de 10% das crianças infectadas, vários dias livres de sintomas são seguidos por febre recorrente e sinais de meningite asséptica: cefaleia, rigidez de nuca, rigidez espinal e náusea. Os casos leves regridem completamente. Em apenas 1-2% destas crianças febre alta, mialgia intensa e ansiedade prenunciam a progressão para perda de reflexos e paralisia flácida subsequente. A sensibilidade permanece intacta, embora hiperestesia da pele sobrejacente aos músculos paralisados seja comum e patognomônica.

A paralisia geralmente é assimétrica. Os músculos proximais dos membros são mais afetados que os distais, e o comprometimento de membro inferior é mais comum que o superior. O envolvimento bulbar afeta a deglutição, a fala e a função cardiorrespiratória e é responsável pela maioria dos óbitos. Distensão da bexiga e obstipação acentuada acompanham, caracteristicamente, a paralisia de membro inferior. A paralisia geralmente é completa ao tempo em que a temperatura se normaliza. Com frequência, a fraqueza regride de forma completa. A atrofia geralmente é aparente em 4-8 semanas. A maior parte da melhora da paralisia muscular ocorre dentro de seis meses.

B. Achados laboratoriais

Em pacientes com sintomas meníngeos, o LCS contém até várias centenas de leucócitos (principalmente linfócitos) por microlitro; o nível de glicose é normal e a concentração de proteína está discretamente elevada. O poliovírus é fácil de crescer em cultura de células e pode ser diferenciado prontamente de outros enterovírus. Ele raramente é isolado do líquido cerebrospinal, mas com frequência está presente na garganta e nas fezes por várias semanas subsequentes à infecção. A sorologia pareada também é diagnóstica. Estão disponíveis métodos laboratoriais para diferenciar isolados selvagens dos atenuados vacinais.

Diagnóstico diferencial

A meningite asséptica por poliovírus é indistinguível daquela causada por outros vírus. A doença paralítica nos EUA geralmente se deve a enterovírus não pólio. A pólio pode se assemelhar à síndrome de Guillain-Barré (perda sensorial variável, perda de função simétrica; pleocitose mínima, alta concentração de proteína no líquido cerebrospinal), às polineurites (perda sensorial), à pseudoparalisia devido a problemas ósseos ou articulares (p. ex., trauma, infecções), ao botulismo ou à paralisia por carrapato.

Complicações e sequelas

As complicações resultam de efeitos agudos e permanentes da paralisia. Mau funcionamento respiratório, faringiano, vesical e intestinal engloba os problemas mais críticos. As mortes geralmente são por complicações originárias da disfunção respiratória. Membros lesionados próximo ao tempo da infecção, tal como por injeções intramusculares, uso anterior excessivo ou trauma tendem a ser os mais gravemente envolvidos e têm o prognóstico pior para recuperação (paralisia de provocação). Atrofia muscular pós-poliomielite ocorre em 30-40% dos membros paralisados 20-30 anos mais tarde, caracterizada por fraqueza crescente e fasciculações em membros previamente afetados, parcialmente recuperados.

Tratamento e prognóstico

A terapia é de suporte. Repouso no leito, controle da febre e dor (a terapia por calor é útil) e atenção cuidadosa com a progressão da fraqueza (particularmente de músculos respiratórios) são importantes. Nenhuma injeção intramuscular deve ser aplicada durante a fase aguda. Intubação ou traqueostomia para controle de secreções e sonda para drenagem vesical podem ser necessárias. O pleconaril, que é um fármaco antiviral ativo contra a maioria dos enterovírus, não tem efeito sobre poliovírus. A paralisia pós-poliomielite é leve em cerca de 30% dos casos, permanente em 15% e resulta em morte em 5-10%. A doença é pior em adultos e mulheres grávidas que em crianças.

2. Meningite viral não pólio

Enterovírus não pólio causam mais de 80% dos casos de meningite asséptica em todas as idades. No verão e na primavera, podem ser vistos muitos casos associados à circulação de cepas neurotrópicas. Surtos nosocomiais também ocorrem.

Achados clínicos

O período de incubação usual para enterovírus é 4-6 dias. Visto que muitas infecções por enterovírus são subclínicas, ou não associadas a sintomas do SNC, uma história de contato com um paciente com meningite é incomum. Os neonatos podem adquirir infecção pelo contato com sangue materno, secreções vaginais ou fezes ao nascer; ocasionalmente, a mãe havia tido uma doença febril logo antes do parto.

A. Sinais e sintomas

A incidência é muito maior em crianças com menos de 1 ano de idade. O início geralmente é agudo, com febre variável, irritabilidade acentuada e letargia, em lactentes. Crianças mais velhas também descrevem cefaleia frontal, fotofobia e mialgia. Dor abdominal, diarreia e vômitos podem ocorrer. A incidência de exantema varia com a cepa infectante. Se o exantema ocorrer, ele é visto geralmente depois de vários dias de doença e é difuso, macular ou maculopapular, ocasionalmente petequial, mas não purpúrico. Vesículas na orofaringe e exantema em áreas palmoplantares sugerem um enterovírus. A fontanela anterior pode estar cheia. Meningismo pode estar presente. A doença pode ser bifásica, com sinais e sintomas inespecíficos precedendo aqueles relacionados ao SNC. Em crianças mais velhas, é mais fácil demonstrar os sinais meníngeos. Convulsões são incomuns, e achados neurológicos focais, que são raros, devem levar à pesquisa de uma causa alternativa. Encefalite franca, que é incomum em qualquer idade, ocorre com maior frequência em neonatos. Devido à frequência geral de doença por enterovírus em crianças, 5-10% de todos os casos de encefalite de origem viral comprovada são causados por enterovírus. Os enterovírus tendem a causar encefalite menos grave que outros agentes virais. Contudo, os parechovírus, que têm sido demonstrados recentemente como sendo uma causa significante de meningite asséptica, algumas vezes causam defeitos da substância branca.

Infecções por enterovírus 71, que começam com manifestações mucocutâneas típicas de enterovírus, podem ser complicadas por encefalite grave do tronco cerebral e paralisia flácida semelhante à pólio. Surtos de enterovírus 70 têm resultado em conjuntivite hemorrágica, juntamente com poliomielite paralítica. Outros enterovírus não pólio causam casos esporádicos de fraqueza motora aguda semelhante à vista na infecção por poliovírus. As crianças com deficiência imune congênita, especialmente agamaglobulinemia, estão sujeitas à meningoencefalite crônica por enterovírus, que frequentemente é fatal ou associada a sequelas graves.

B. Achados laboratoriais

Os leucogramas são inespecíficos e, frequentemente, normais. A contagem de leucócitos no líquido cerebrospinal é de 100-1.000/ µL. No início da doença, as células polimorfonucleares predominam; um desvio para células mononucleares ocorre dentro de 8-36 h. Em cerca de 95% dos casos, os parâmetros no líquido espinal incluem uma contagem total de leucócitos menor que 3.000/ µL, proteína de menos que 80 mg/dL e glicose mais de 60% dos valores do soro. Desvio marcante de qualquer destes achados deve estimular a consideração de outro diagnóstico (ver seção seguinte). A síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético pode ocorrer, mas é raro ser clinicamente significativa.

A cultura do LCS pode gerar um enterovírus dentro de poucos dias (< 70%). Entretanto, a PCR para enterovírus é o método diagnóstico mais útil em muitos centros (sensibilidade > 90%) e pode dar uma resposta dentro de 24-48 h. Os parechovírus serão detectados pela maioria dos métodos de PCR, mas serão identificados como "enterovírus". Vírus podem ser detectados em LCS acelular. A detecção de um enterovírus na garganta ou nas fezes sugere, mas não comprova, uma meningite enteroviral. Poliovírus da cepa da vacina presentes nas fezes de lactentes sendo avaliados para meningite asséptica (fora dos EUA) podem confundir o diagnóstico, mas geralmente pode ser feita a distinção por características do crescimento.

C. Estudos de imagem

Estudos de imagem do cérebro não são indicados frequentemente; se feitos, em geral são normais. Efusões subdurais, infartos, edema, ou anormalidades focais estão ausentes, exceto pelo caso raro de encefalite focal.

Diagnóstico diferencial

Os enterovírus constituem a causa principal de meningite asséptica, especialmente no verão e outono. Outros vírus causais são vírus veiculados por mosquitos (flavivírus, buniavírus). Estes geralmente são considerados durante uma investigação de encefalite, mas muitos deles têm maior probabilidade de causar meningite isolada e devem ser pensados quando ocorrem aglomerados (*clusters*) sazonais de casos de meningite viral. A infecção primária por herpes simples pode causar meningite asséptica em adolescentes que têm uma infecção genital por herpes. Em neonatos, a meningoencefalite por herpes simples em fase inicial pode simular a doença por enterovírus (ver a seção sobre Infecções por Herpes-vírus, adiante). Este é um diagnóstico alternativo importante de se excluir, em razão da necessidade de terapia específica urgente. O vírus da coriomeningite linfocitária causa meningite em crianças em contato com roedores (animais de estimação ou exposição ambiental). A meningite ocorre em alguns pacientes ao tempo da infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Outras causas de meningite asséptica que podem se assemelhar à infecção por enterovírus incluem a meningite bacteriana parcialmente tratada (tratamento antibiótico recente, os parâmetros do LCS parecem com aqueles vistos em doença bacteriana, e antígeno bacteriano presente algumas vezes); focos parameníngeos de infecção bacteriana, como abscesso cerebral, empiema subdural, mastoidite (fatores predisponentes, nível de glicose no LCS pode estar mais baixo, sinais neurológicos focais e estudos de imagem característicos); tumores ou cistos (células malignas detectadas por exame citológico, uma história de sintomas neurológicos, concentração mais alta de proteína ou nível de glicose mais baixo no LCS); trauma (presença, sem exceções, de eritrócitos, que se pode presumir erroneamente causados por punção lombar traumática, mas são crenados e não clareiam); vasculite (outros sinais sistêmicos ou neurológicos, encontrados em crianças mais velhas); meningite tuberculosa ou fúngica (ver Capítulos 40 e 41); cisticercose; encefalopatias parainfecciosas (*M. pneumoniae*, doença da arranhadura do gato, vírus respiratórios [especialmente *influenza*]); doença de Lyme; leptospirose; e doenças por riquétsias.

Prevenção e tratamento

Não existe tratamento específico. Os lactentes geralmente são hospitalizados, isolados e tratados com líquidos e antitérmicos. Lactentes moderada a gravemente enfermos recebem antibióticos

apropriados para patógenos bacterianos, até que as culturas estejam negativas por 48-72 horas. Esta prática está mudando um pouco e a permanência hospitalar encurtada em áreas onde está disponível o ensaio de PCR para enterovírus. Se os pacientes — especialmente crianças maiores — estão levemente enfermos, os antibióticos podem ser retidos, e a criança é observada. A doença geralmente dura menos de uma semana. Compostos de codeína, ou outros analgésicos fortes, podem ser necessários. A proteína C reativa e os níveis de lactato geralmente estão baixos no LCS de crianças com meningite viral; ambos podem estar elevados em infecções bacterianas. Com a piora clínica, repetir a punção lombar; estudos de imagem do cérebro, consulta neurológica e testes diagnósticos mais agressivos devem ser considerados. A encefalite por herpes-vírus é uma consideração importante em tais casos, particularmente em lactentes com idade inferior a um mês, e, frequentemente, justifica terapia empírica com aciclovir até que seja feito um diagnóstico etiológico.

Medidas para prevenir infecção por enterovírus incluem boa higiene, lavagem constante das mãos e isolamento adequado no hospital.

Prognóstico

Em geral, a meningite por enterovírus não tem sequelas neurológicas significantes de curto prazo, ou do desenvolvimento. Retardo do desenvolvimento pode ser subsequente a infecções neonatais graves. Ao contrário da caxumba, as infecções por enterovírus raramente causam perda auditiva.

Fowlkes A: Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005. J Infect Dis 2008;198:1685 [PMID: 18959490].

King RL al: Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. Pediatrics 2007;120:489 [PMID: 17766520].

Lee BE, Davies HD: Aseptic meningitis. Curr Opin Infect Dis 2007;20:272 [PMID: 17471037].

Pérez-Vélez CM et al.: Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: A diagnostic challenge. Clin Infect Dis 2007;45:950 [PMID: 17879907].

INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS

INFECÇÕES POR HERPES SIMPLES

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa, tipicamente dentro ou em volta da boca, ou na genitália.
- Adenopatia regional dolorosa, especialmente na infecção primária.
- Febre e mal-estar geral com a infecção primária.
- Episódios recorrentes em muitos pacientes.

Considerações gerais

Há dois tipos de herpes-vírus simples (HSV). O tipo 1 (HSV-1) causa a maioria dos casos de doença oral, cutânea e cerebral. O tipo 2 (HSV-2) causa a maioria (80-85%) das infecções genitais e congênitas. A infecção latente em gânglios sensoriais segue-se rotineiramente à infecção primária. Recorrências podem ser espontâneas ou induzidas por eventos externos (p. ex., febre, menstruação ou luz solar), ou por imunossupressão. A transmissão é por contato direto com secreções infectadas. Os HSV são sensíveis a fármacos antivirais.

A infecção primária por HSV-1 ocorre, frequentemente, cedo na infância, embora muitos adultos (20-50%) nunca se infectem. A infecção primária por HSV-1 é subclínica em 80% dos casos e causa gengivoestomatite no restante. O HSV-2, que é sexualmente transmissível, em geral também é subclínico (65%), ou produz sintomas leves, inespecíficos. A infecção com um tipo de HSV pode prevenir ou atenuar a infecção clinicamente aparente pelo outro tipo, mas os indivíduos podem ser infectados em tempos diferentes, tanto com HSV-1 como HSV-2. Episódios recorrentes são devidos à reativação de HSV latente.

Achados clínicos

A fonte da infecção primária geralmente é um excretor assintomático. A maioria dos indivíduos previamente infectados elimina HSV em intervalos regulares. Em qualquer tempo (prevalência no ponto), mais de 5% dos adultos soropositivos normais excretam HSV-1 na saliva; a porcentagem é maior em crianças infectadas recentemente. A eliminação de HSV-2 em secreções genitais ocorre com uma prevalência de ponto em excesso de 15%, dependendo do método de detecção (isolamento viral *vs.* PCR) e do intervalo desde a infecção inicial. Uma história de contato com infecção ativa por HSV é incomum.

A. Sinais e sintomas

1. Gengivoestomatite — Febre alta, irritabilidade e salivação ocorrem em lactentes. Úlceras orais múltiplas são vistas na língua e na mucosa bucal e gengival, ocasionalmente se estendendo à faringe. As úlceras faringianas predominam em crianças maiores e adolescentes. Gengivas vermelhas, difusamente inchadas, que são friáveis e sangram com facilidade são típicas. Os gânglios cervicais estão inchados e dolorosos. A duração é de 7-14 dias. Herpangina, estomatite aftosa, candidíase oral e angina de Vincent devem ser excluídas.

2. Vulvovaginite ou uretrite (ver Capítulo 42) — O herpes genital (especialmente HSV-2) em uma criança pré-puberdade deve sugerir abuso sexual. Vesículas ou úlceras dolorosas na vulva, na vagina ou no pênis e adenopatia dolorosa são vistas. Sintomas sistêmicos (febre, doença semelhante à gripe, mialgia) são comuns no episódio inicial. Micção dolorosa pode causar retenção. As infecções primárias duram 10-14 dias antes de cicatrizar. As lesões podem se assemelhar a trauma, sífilis (as úlceras são indolores), ou cancroide (as úlceras são dolorosas e os gânglios são eritematosos e flutuantes), no adolescente, e o impetigo bolhoso ou irritação química, em crianças menores.

3. Infecções cutâneas — A inoculação direta em cortes ou abrasões pode produzir vesículas ou úlceras localizadas. Uma infecção profunda por HSV nos dedos (chamada de panarício herpético) pode ser confundida com uma paroníquia bacteriana ou fúngica; a drenagem cirúrgica não tem valor e é contraindicada. A infecção por HSV de pele eczematosa pode resultar em áreas extensas de vesículas e úlceras rasas (eczema herpético), que podem ser confundidas com impetigo ou varicela.

4. Infecção mucocutânea recorrente — A eliminação oral recorrente em geral é assintomática. As recorrências periorais começam, frequentemente, com um pródromo de formigamento ou queimor limitado à borda da vermelhidão labial, seguido por formação de vesículas, cicatrizes e crostas em volta dos lábios durante os próximos 3-5 dias. Lesões intraorais raramente recorrem. Febre, adenopatia e outros sintomas estão ausentes. O herpes cutâneo recorrente assemelha-se mais de perto ao impetigo, mas o último frequentemente é fora da região perinasal e perioral, recorre com pouca frequência na mesma área da pele, responde a antibióticos, dá um resultado positivo no Gram e *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus* podem ser isolados. A doença genital recorrente é comum depois da infecção inicial com HSV-2. Ela é mais curta (5-7 dias) e mais branda (média, quatro lesões) que a infecção primária e não está associada a sintomas sistêmicos. A doença genital recorrente também é precedida por um pródromo sensorial cutâneo.

5. Ceratoconjuntivite — A ceratoconjuntivite pode ser parte de uma infecção primária devido à propagação de saliva infectada. A maioria dos casos é causada por reativação de vírus latente no gânglio ciliar. A ceratoconjuntivite produz fotofobia, dor e irritação conjuntival. Com as recorrências, úlceras dendríticas da córnea podem ser demonstradas com a coloração por fluoresceína. Pode ocorrer invasão do estroma. Corticosteroides nunca devem ser usados para ceratite unilateral, sem uma consulta oftalmológica. Outras causas destes sintomas incluem trauma, infecções bacterianas e outras infecções virais (especialmente adenovírus, se faringite estiver presente; o comprometimento bilateral torna improvável o HSV) (ver Capítulo 15).

6. Encefalite — Embora incomum em lactentes fora do período neonatal, a encefalite pode ocorrer em qualquer idade, geralmente sem lesões herpéticas cutâneas. Em crianças mais velhas, a encefalite por HSV pode ser subsequente à infecção primária, mas, frequentemente, representa reativação de vírus latente. HSV é a causa mais comum de encefalite grave esporádica. Isto é muito importante, porque pode ser tratado com terapia antiviral específica. Febre, cefaleia, alterações do comportamento e déficits neurológicos ou convulsões focais ocorrem. Pleocitose mononuclear leve está presente tipicamente ao lado de uma concentração de proteína elevada, que continua a subir nas punções lombares de repetição. Em crianças maiores, áreas de densidade baixa com uma predileção pelo lobo temporal medial e inferior são vistas no estudo de TC, especialmente após 3-5 dias, mas os achados em lactentes podem ser mais difusos. A imagem por RM é mais sensível, positiva mais cedo. Descargas epileptiformes focais periódicas são vistas nos eletroencefalogramas, mas não são diagnósticas de infecção por HSV. As culturas virais do LCS raramente são positivas. O ensaio de PCR para detectar DNA de HSV no LCS é um teste rápido, sensível e específico. Sem terapia viral precoce, o prognóstico é ruim. O diagnóstico diferencial inclui caxumba, encefalites virais veiculadas por mosquitos e outras, encefalopatia parainfecciosa e pós-infecciosa, abscesso cerebral, síndromes agudas de desmielinização e meningoencefalite bacteriana.

7. Infecções neonatais — A infecção é adquirida por disseminação ascendente antes do parto (< 5% dos casos), ou, mais frequentemente, na ocasião do parto vaginal de uma mulher com infecção genital. Oito a 15% de mulheres grávidas soropositivas para HSV-2 no parto têm HSV-2 detectado por PCR no trato genital, embora a infecção neonatal seja adquirida raramente de mães com infecção no passado distante. Ocasionalmente, a infecção é adquirida no período pós-parto a partir de secreções orais de membros da família, ou de pessoal do hospital. Uma história de herpes genital na mãe geralmente está ausente. Dentro de poucos dias e até quatro semanas, as vesículas cutâneas aparecem (especialmente nos sítios de trauma, como onde foram colocados monitores no couro cabeludo). Alguns lactentes têm infecções limitadas à pele, aos olhos ou à boca. Outros lactentes estão agudamente enfermos, apresentando-se com icterícia, choque, sangramento, ou dificuldade respiratória. Alguns parecem bem inicialmente, mas a disseminação da infecção para o cérebro ou outros órgãos torna-se evidente na semana seguinte, se não houver tratamento. A infecção por HSV (e a terapia empírica) deve ser considerada em recém-nascidos com síndrome de sepse que não respondem ao tratamento antibiótico e têm culturas bacterianas negativas. Alguns lactentes infectados só exibem sintomas neurológicos 2-3 semanas depois do parto: apneia, letargia, febre, má alimentação, ou convulsões francas persistentes. A infecção cerebral nestas crianças, com frequência, é difusa e é diagnosticada melhor por RM. As lesões de pele podem se assemelhar a impetigo, abscessos bacterianos do couro cabeludo, ou miliária. Lesões cutâneas podem estar ausentes ao tempo da apresentação, ou podem nunca se desenvolver. Tais lesões podem recorrer ao longo de semanas ou meses depois de recuperação da doença aguda. A pneumonite progressiva com culturas negativas é outra manifestação de HSV neonatal. Muitos casos de infecção neonatal por herpes são adquiridos de mães com herpes genital não diagnosticado, a maioria das quais contraiu a infecção durante a gravidez — especialmente próximo do termo.

B. Achados laboratoriais

Na doença multissistêmica, anormalidades das plaquetas, fatores de coagulação e provas de função hepática frequentemente estão presentes. Um achado de pleocitose linfocítica e proteína elevada no LCS indica meningite asséptica ou encefalite. Vírus podem ser cultivados de sítios epiteliais infectados (vesículas, úlceras, ou raspados da conjuntiva) e de tecido infectado (pele, cérebro) obtido por biópsia. Culturas do LCS geram resultados positivos em cerca de 50% dos casos neonatais, mas são incomuns em crianças maiores. O HSV será detectado dentro de dois dias por métodos de cultura rápida em tecidos, mas PCR é o método diagnóstico preferido para todos os espécimes. Um teste positivo de garganta, olho, urina ou fezes de um recém-nascido é

diagnóstico. A cultura vaginal da mãe pode oferecer a evidência circunstancial para o diagnóstico, mas pode ser negativa.

Testes de diagnóstico rápido incluem colorações imunofluorescentes ou Elisa para detectar antígeno viral em raspados da pele ou mucosas. O ensaio de PCR para DNA do HSV é positivo (> 95%) no LCS, quando há envolvimento cerebral. O soro frequentemente é positivo na presença de doença multissistêmica.

Complicações, sequelas e prognóstico

A gengivoestomatite pode resultar em desidratação devido à disfagia; doença oral crônica grave e comprometimento esofágico podem ocorrer em pacientes com imunossupressão. A vulvovaginite primária pode estar associada à meningite asséptica, parestesias, disfunção autonômica devido à neurite (retenção urinária, obstipação), e infecção secundária por *Candida*. A transmissão e aquisição de HIV por indivíduos que são soropositivos para infecção por HSV é aumentada. Doença cutânea extensa (como no eczema) pode estar associada à disseminação e superinfecção bacteriana. A ceratite pode resultar em opacificação e perfuração da córnea. A encefalite não tratada é fatal em 70% dos pacientes e causa dano grave nos restantes. Quando o tratamento com aciclovir é instituído cedo, 20% dos pacientes falecem e 40% têm prejuízo neurológico.

A infecção neonatal disseminada (25% dos casos) é fatal para 30% dos neonatos, apesar da terapia, e 20% dos sobreviventes frequentemente ficam com déficits. Os lactentes com infecção do SNC (30% dos casos) têm uma letalidade de 5% com terapia, e 70% dos sobreviventes têm sequelas; aqueles com infecção limitada à pele, aos olhos e à boca sobrevivem com a terapia, sem sequelas.

Tratamento

A. Medidas específicas

O HSV é sensível à terapia antiviral.

1. Antivirais tópicos — Agentes antivirais são efetivos para doença da córnea e incluem trifluridina a 1%, aciclovir a 5% e vidarabina a 3%. A trifluridina parece superior; são relatadas taxas de cura de mais de 95%. Estes agentes devem ser usados com a orientação de um oftalmologista. Eles são usados concomitantemente à terapia antiviral oral.

2. Infecções mucocutâneas por HSV — Estas infecções respondem à administração oral de análogos de nucleosídeos (aciclovir, valaciclovir, ou fanciclovir). As indicações principais são infecção genital grave por HSV em adolescentes (ver Capítulo 42) e gengivoestomatite grave em crianças pequenas. O tratamento antiviral é benéfico para a doença primária, quando iniciado cedo. A doença recorrente raramente requer terapia. As recorrências genitais frequentes podem ser suprimidas pela administração oral de análogos de nucleosídeos, mas esta abordagem deve ser usada de forma limitada. Outras formas de doença cutânea grave, tal como eczema herpético, respondem a estes antivirais. O aciclovir intravenoso pode ser necessário quando a doença é extensa, em crianças imunodeprimidas (500 mg/m^2 a cada 8 h). O aciclovir oral, que é disponível em suspensão, também é usado dentro de 72-96 h para gengivoestomatite primária grave em crianças pequenas imunocompetentes (10 mg/kg por dose quatro vezes por dia, durante 5-7 dias). A terapia antiviral não altera a incidência ou a gravidade de recorrências subsequentes de infecção oral ou genital. O desenvolvimento de resistência a antivirais após tratamento de pacientes imunocompetentes é muito raro, mas é relatado em pacientes imunodeficientes que recebem terapia frequente e prolongada.

3. Encefalite — O tratamento consiste em aciclovir intravenoso, 500 mg/m^2 a cada 8 h, por 21 dias.

4. Infecção neonatal — Os recém-nascidos recebem aciclovir intravenoso, 20 mg/kg a cada 8 h, por 21 dias (14 dias, se a infecção for limitada à pele, aos olhos ou à boca).

B. Medidas gerais

1. Gengivoestomatite — A gengivoestomatite é tratada com alívio da dor e medidas de controle da temperatura. A manutenção da hidratação é importante, devido à longa duração da doença (7-14 dias). Líquidos frios, sem acidez, são os melhores. Agentes anestésicos tópicos (p. ex., lidocaína viscosa, ou uma mistura igual de caulim-atapulgita [Kaopectate], difenidramina e lidocaína viscosa) podem ser usados como um colutório em crianças mais velhas que não o deglutam; a lidocaína ingerida pode ser tóxica para lactentes ou pode levar à aspiração. A terapia antiviral é indicada em hospedeiros normais com doença grave. Antibióticos não são úteis.

2. Infecções genitais — As infecções genitais podem requerer alívio da dor, assistência com a micção (lavagens mornas, anestésicos, raramente cateterismo) e apoio psicológico. As lesões devem ser mantidas limpas; a secagem pode encurtar a duração dos sintomas. O contato sexual deve ser evitado durante o intervalo do pródromo aos estágios de crosta. Devido à frequência de eliminação assintomática, a única maneira efetiva de prevenir a disseminação é o uso de preservativos.

3. Lesões cutâneas — As lesões de pele devem ser mantidas limpas, secas e cobertas, se possível, para prevenir a disseminação. Analgésicos sistêmicos podem ser úteis. Infecção bacteriana secundária é incomum em pacientes com lesão de mucosa, ou envolvendo áreas pequenas. A infecção secundária deve ser considerada, e tratada se necessário (geralmente com um agente antiestafilocócico) em pacientes com lesões mais extensas. Superinfecção por *Candida* ocorre em 10% das mulheres com infecções genitais primárias.

4. Doença cutânea recorrente — A doença recorrente em geral é mais branda que a infecção primária. Unguento labial com protetor solar ajuda a prevenir recorrências labiais depois de exposição intensa ao sol. Não há evidência de que as muitas terapias tópicas ou vitamínicas populares sejam eficazes.

5. Ceratoconjuntivite — Um oftalmologista deve ser consultado com relação ao uso de cicloplégicos, agentes anti-inflamatórios, desbridamento local e outros tratamentos.

6. Encefalite — Um suporte extenso será necessário para pacientes obnubilados ou comatosos. Reabilitação e suporte psicológico frequentemente são necessários para os sobreviventes.

7. Infecção neonatal — O lactente afetado deve ser isolado e receber aciclovir. O parto cesariano está indicado se a mãe tem lesões cervicais ou vaginais óbvias, especialmente se estas representam infecção primária (taxa de transmissão de 35-50%). Nos lactentes nascidos por via vaginal de mães que têm lesões ativas de herpes genital recorrente, culturas apropriadas devem ser obtidas 24-48 h depois do nascimento, e os neonatos, observados de perto. O tratamento é dado aos lactentes cujos resultados de cultura sejam positivos, ou que tenham sinais ou sintomas sugestivos. Lactentes nascidos de mães com lesões óbvias de herpes genital primário devem receber terapia antes que se saibam os resultados de cultura. Para mulheres com uma história de infecção por herpes genital, mas sem lesões genitais, o padrão é o parto vaginal com culturas periparto da cérvice materna. O acompanhamento clínico do recém-nascido é recomendado, quando os resultados de cultura materna são positivos. Culturas repetidas da cérvice durante a gravidez não são úteis.

Um problema desafiador é o recém-nascido, especialmente nas primeiras 3 semanas de vida, que se apresenta com febre (ou hipotermia) e um quadro semelhante à sepse. Isto ainda é mais confuso no final do verão, pela existência de enterovírus circulantes. Tais lactentes podem ser considerados para terapia empírica com aciclovir, aguardando resultados de estudos de PCR, dado o prognóstico sombrio do herpes disseminado em um recém-nascido. O índice de suspeita aumenta quando há uma pleocitose no LCS, níveis de transaminases hepáticas muito elevados, um lactente com aspecto de muito doente, exantema ou dificuldade respiratória.

Caviness A et al.: The prevalence of neonatal herpes simplex vírus infection compared with serious bacterial illness in hospitalized neonates. J Pediatr 2008;153:164 [PMID: 18534225].

Chayavichitsilp P et al.: Herpes simplex. Pediatr Rev 2009;30: 119 [PMID: 19339385].

Corey L, Wald A: Maternal and neonatal herpes simplex vírus infections. N Engl J Med 2009;361:1376 [PMID: 19797284].

Kimberlin DW: When should you initiate acyclovir therapy in a neonate? J Pediatr 2008;153:155 [PMID: 18639725].

Malm G: Neonatal herpes simplex vírus infection. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:204 [PMID: 19230800].

VARICELA E HERPES-ZÓSTER

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Varicela (catapora):
  - Exposição à varicela ou herpes-zóster 10-21 dias antes; sem história prévia de varicela.
  - Máculas e pápulas avermelhadas amplamente esparsas concentradas na face e no tronco, progredindo rapidamente para vesículas claras sobre uma base eritematosa, pústulas, e depois crostas, durante 5-6 dias.
  - Febre variável e sintomas sistêmicos inespecíficos.
- Herpes-zóster (cobreiro):
  - História de varicela.
  - Parestesias em dermátomos e dor antes da erupção (mais comum em crianças maiores).
  - Distribuição em dermátomos de vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa.

Considerações gerais

A infecção primária com o vírus varicela-zóster resulta em varicela, que quase sempre confere imunidade por toda a vida; o vírus permanece latente em gânglios sensoriais. O herpes-zóster, que representa a reativação deste vírus latente, ocorre em 30% dos indivíduos em algum tempo de sua vida. A incidência de herpes-zóster é mais alta em indivíduos idosos e em pacientes imunossuprimidos, mas ele pode ocorrer em crianças imunocompetentes. A disseminação da varicela a partir de um contato é por secreções respiratórias, ou por fômites de vesículas ou pústulas, com uma taxa de infecção de 85-90% em pessoas suscetíveis. A exposição ao herpes-zóster tem um terço da probabilidade de causar varicela em um hospedeiro suscetível. Mais de 95% dos adultos jovens com uma história de varicela são imunes, assim como 90% dos americanos nativos que não sabem se tiveram varicela. Muitos indivíduos de regiões tropicais ou subtropicais deixam de desenvolver varicela na infância e permanecem suscetíveis durante o início da idade adulta. Os seres humanos constituem o único reservatório.

Achados clínicos

A exposição à varicela ou ao herpes-zóster geralmente ocorreu 14-16 dias antes (variação, 10-21 dias). O contato pode não ter sido reconhecido, pois o caso-índice de varicela é contagioso 1-2 dias antes de a erupção aparecer. Embora a varicela seja o exantema mais distintivo da infância, observadores inexperientes podem confundir outras doenças com varicela. Pode ocorrer um pródromo de 1-3 dias de febre, sintomas respiratórios e cefaleia, especialmente em crianças mais velhas. A dor pré-erupção do herpes-zóster pode durar vários dias e ser confundida com outras doenças.

A. Sinais e sintomas

1. Varicela — O caso habitual consiste em sintomas sistêmicos leves, seguidos por brotamentos de máculas avermelhadas que rapidamente se tornam vesículas pequenas com eritema circundante (descritas como "uma gota de orvalho sobre uma pétala de rosa"), formam pústulas, tornam-se crostas e, então, a crosta cai sem deixar cicatriz. A erupção aparece predominantemente no tronco e na face. Ocorrem lesões no couro cabeludo e, algumas vezes, no nariz, na boca (onde são úlceras inespecíficas), na conjuntiva e na vagina. A magnitude dos sintomas sistêmicos geralmente é paralela ao envolvimento da pele. Até cinco brotamentos de lesões podem ser vistos. Novos brotamentos param de se formar após 5-7 dias. O prurido frequentemente é intenso. Se a varicela ocorre nos primeiros meses de vida, frequentemente ela é

leve, em consequência de anticorpos maternos persistentes. Uma vez que as crostas iniciem, o paciente não é mais contagioso. Uma forma modificada de varicela ocorre em cerca de 15% das crianças vacinadas expostas à varicela, apesar de terem recebido uma dose única da vacina. Esta geralmente é muito mais leve que a varicela típica, com menos lesões; estas cicatrizam rapidamente. Os casos de varicela modificada são contagiosos, especialmente se o caso modificado tiver 50 ou mais lesões de pele.

2. Herpes-zóster — A erupção do "cobreiro" envolve um só dermátomo, geralmente do tronco ou crânio. Especialmente em crianças mais velhas, isto é precedido por dor neuropática ou prurido na mesma área (designada como "pródromo"). A erupção não cruza a linha média. O zóster oftálmico pode estar associado ao envolvimento da córnea. As vesículas agrupadas bem próximas, que parecem uma versão localizada de varicela ou herpes simples, frequentemente coalescem. A formação de crostas ocorre em 7-10 dias. A nevralgia pós-herpética é rara em crianças. Umas poucas vesículas são vistas ocasionalmente fora do dermátomo envolvido. O herpes-zóster é um problema comum em crianças infectadas por HIV, ou outras crianças imunodeficientes, sendo comum, também, em crianças que tiveram varicela no início da infância, ou cujas mães tiveram varicela durante a gravidez.

B. Achados laboratoriais

As contagens de leucócitos são normais ou baixas. A leucocitose sugere infecção bacteriana secundária. O vírus pode ser identificado por coloração com anticorpo fluorescente de um esfregaço de lesão. Métodos de cultura rápida levam 48 h. O diagnóstico feito com sorologia pareada não é útil clinicamente. Os níveis séricos de aminotransferases podem estar modestamente elevados durante a varicela normal.

C. Estudos de imagem

A pneumonia por varicela classicamente produz numerosas densidades nodulares bilaterais e hiperinsuflação. Isto é muito raro em crianças imunocompetentes. Radiografias de tórax anormais são vistas mais frequentemente em adultos e crianças imunodeficientes.

Diagnóstico diferencial

A varicela geralmente é distintiva. Exantemas semelhantes incluem aqueles de infecção por coxsackie (menos lesões, ausência de crostas), impetigo (menos lesões, área menor, sem vesículas clássicas, coloração gram-positiva, lesões periorais ou periféricas), urticária papulosa (história de picadas de inseto, erupção não vesicular), escabiose (túneis, sem vesículas típicas; ausência de regressão), parapsoríase (rara em crianças < 10 anos, crônica ou recorrente, frequentemente uma história de varicela prévia), riquetsiose variceliforme (escara onde o ácaro morde, lesões menores, sem crostas), dermatite herpetiforme (crônica, urticária, pigmentação residual) e foliculite. O herpes-zóster é confundido algumas vezes com uma erupção linear de herpes simples, ou uma dermatite de contato (p. ex., dermatite *Rhus*).

Complicações e sequelas

A. Varicela

Infecção bacteriana com estafilococos ou estreptococos grupo A é muito comum, apresentando-se como impetigo, celulite ou fasciite, abscessos, escarlatina ou sepse. Superinfecção bacteriana ocorre em 2-3% das crianças. Antes que uma vacina se tornasse disponível, as taxas de hospitalização associadas à varicela eram 1:750-1:1.000 casos em crianças, e 10 vezes mais altas em adultos.

Vômitos protraídos ou uma alteração no sensório sugere síndrome de Reye ou encefalite. Como a síndrome de Reye geralmente ocorre em pacientes que também estão usando salicílicos, estes devem ser evitados em pacientes com varicela. A encefalite acontece em menos de 0,1% dos casos, em geral na primeira semana de doença, e habitualmente limita-se à cerebelite com ataxia, que resolve completamente.

A pneumonia por varicela geralmente afeta crianças imunodeficientes (em especial aquelas com leucemia ou linfoma, ou aquelas recebendo doses altas de corticosteroides ou quimioterapia) e adultos; mulheres grávidas podem estar em risco especial. Tosse, dispneia, taquipneia, estertores crepitantes e cianose ocorrem vários dias depois do início da erupção. A varicela é potencialmente fatal em pacientes imunossuprimidos. Além da pneumonite, sua doença pode ser complicada por hepatite e encefalite. A doença aguda nestas crianças começa, frequentemente, com dor abdominal intensa inexplicável. A exposição à varicela em crianças gravemente imunocomprometidas que nunca tiveram varicela deve ser avaliada imediatamente, para profilaxia pós-exposição (ver Capítulo 9).

Lesões hemorrágicas de varicela podem ser vistas sem outras complicações. Isto é causado mais frequentemente por trombocitopenia autoimune, porém, às vezes, as lesões hemorrágicas podem representar coagulação intravascular disseminada idiopática (*purpura fulminans*).

Os neonatos de mães que desenvolvem varicela de cinco dias antes a dois dias depois do parto estão em alto risco de doença grave ou fatal (5%) e devem receber globulina imune varicela-zóster (VariZIG) e ser acompanhadas de perto (ver Capítulo 9).

A varicela ocorrendo durante as primeiras 20 semanas de gestação pode causar infecção congênita (incidência de 2%) associada a lesões cutâneas cicatriciais, anomalias dos membros e atrofia cortical.

Complicações incomuns da varicela incluem neurite óptica, miocardite, mielite transversa, orquite e artrite.

B. Herpes-zóster

As complicações de herpes-zóster incluem infecção bacteriana secundária, paralisia de nervos motores ou cranianos, meningite, encefalite, ceratite e disseminação em pacientes imunossuprimidos. Estas complicações são raras em crianças imunocompetentes e elas não desenvolvem dor prolongada. A nevralgia pós-herpética ocorre, sim, em crianças imunocomprometidas.

Prevenção

Globulina hiperimune específica para varicela está disponível para prevenção pós-exposição à varicela em pessoas suscetíveis

de alto risco (ver Capítulo 9). A profilaxia pós-exposição com aciclovir é efetiva quando iniciada aos 7-9 dias depois da exposição e continuada por sete dias. A vacina contra varicela também é útil para profilaxia pós-exposição, quando aplicada dentro de 3-5 dias da exposição. Duas doses da vacina viva atenuada de varicela fazem parte atualmente das imunizações rotineiras da infância. A "atualização" da imunização é recomendada para todas as outras crianças e adultos suscetíveis.

Tratamento

A. Medidas gerais

Medidas de suporte incluem manutenção da hidratação, administração de acetaminofeno para o desconforto, compressas frias ou agentes antipruriginosos para a coceira (difenidramina, 1,25 mg/kg a cada 6 horas, ou hidroxizina, 0,5 mg/kg a cada 6 h) e observância de medidas gerais de higiene (manter as unhas aparadas e a pele limpa). Deve-se ter cuidado para evitar dosagem excessiva de agentes anti-histamínicos. Antibióticos tópicos ou sistêmicos podem ser necessários para superinfecção bacteriana.

B. Medidas específicas

Embora o aciclovir seja mais ativo contra o herpes simples, ele é o fármaco preferido para infecções por varicela e herpes-zóster. A dose de aciclovir parenteral recomendada para doença grave é de 10 mg/kg (500 mg/m^2) por via intravenosa a cada 8 h, cada dose infundida durante uma hora. A terapia parenteral deve ser iniciada cedo em pacientes imunossuprimidos, ou neonatos infectados de alto risco. A globulina hiperimune não tem valor para a doença estabelecida. O efeito do aciclovir oral (80 mg/kg/dia, dividido em quatro doses) sobre a varicela em crianças imunocompetentes foi modestamente benéfico e atóxico, mas somente quando administrado dentro de 24 h do início da varicela. O aciclovir oral deve ser usado seletivamente em crianças imunocompetentes (p. ex., quando a doença intercorrente estiver presente; possivelmente, quando o caso-índice é um irmão, ou quando o paciente é um adolescente — ambos estão associados à doença mais grave) e em crianças com doenças crônicas subjacentes. Valaciclovir e fanciclovir são agentes antivirais superiores, em razão da melhor absorção; somente o aciclovir está disponível como suspensão pediátrica. O herpes-zóster em uma criança imunocomprometida deve ser tratado com aciclovir intravenoso quando ele for grave, mas o valaciclovir oral, ou o fanciclovir, podem ser usados em crianças imunocomprometidas quando a natureza da doença e o estado imune deem suporte a esta decisão.

Prognóstico

Exceto por infecções bacterianas secundárias, as complicações sérias são raras, e a recuperação é completa em hospedeiros imunocompetentes.

Seward JF, Marin M, Vazquez M: Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. J Infect Dis 2008;197 (Suppl 2):582 [PMID: 18419415].

ROSÉOLA (EXANTEMA SÚBITO)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre alta em uma criança com idade de 6-36 meses.
- Toxicidade mínima.
- Exantema maculopapular róseo aparece quando a febre regride.

Considerações gerais

A roséola é uma doença benigna causada por HHV-6 ou HHV-7. O HHV-6 é uma causa importante de doença febril aguda em crianças pequenas. Seu significado é que ele pode ser confundido com causas mais sérias de febre alta, devido ao seu papel em desencadear convulsões febris.

Achados clínicos

O aspecto mais proeminente da história é o início súbito de febre, frequentemente atingindo 40,6°C, que dura até oito dias (média, quatro dias), em uma criança afora isso levemente enferma. A febre então cessa abruptamente, e um exantema característico pode aparecer. A roséola ocorre predominantemente em crianças com idade de 6 meses a 3 anos, com 90% dos casos acontecendo antes do segundo ano. A infecção por HHV-7 tente a ocorrer um pouco mais tarde na infância. Estes vírus representam a causa reconhecida mais comum de febre exantemática neste grupo etário, sendo responsáveis por 20% das visitas a departamentos de emergência por crianças com idade 6-12 meses.

A. Sinais e sintomas

Letargia e irritabilidade leves podem estar presentes, mas, geralmente, há uma dissociação entre os sintomas sistêmicos e o curso febril. A faringe, as tonsilas e as membranas timpânicas podem estar hiperemiadas. Notavelmente, conjuntivite e exsudato faringiano estão ausentes. Diarreia e vômitos ocorrem em um terço dos pacientes. Adenopatia da cabeça e pescoço ocorre frequentemente. A fontanela anterior está abaulada em um quarto dos lactentes infectados por HHV-6. Se o exantema aparece (incidência de 20-30%), ele coincide com a lise da febre e começa no tronco e se espalha para a face, o pescoço e as extremidades. Máculas ou maculopápulas róseas, de 2-3 mm de diâmetro, não pruriginosas, tendem a coalescer e desaparecem em 1-2 dias, sem pigmentação nem descamação. O exantema pode acontecer sem febre.

B. Achados laboratoriais

Leucopenia e linfocitopenia estão presentes cedo. Evidência laboratorial de hepatite ocorre em alguns pacientes, especialmente adultos.

Diagnóstico diferencial

A febre alta inicial pode requerer a exclusão de infecção bacteriana séria. O relativo bem-estar da maioria das crianças e a evolução e exantema típicos logo esclarecem o diagnóstico. A velocidade de hemossedimentação é normal. Se a criança tiver uma convulsão febril, é importante afastar meningite bacteriana. O LCS é normal em crianças com roséola. Em crianças que recebem antibióticos ou outros medicamentos no início da febre, o exantema pode ser atribuído incorretamente à alergia medicamentosa.

Complicações e sequelas

Convulsões febris ocorrem em até 10% dos pacientes (porcentagens ainda mais altas naqueles com infecções por HHV-7). Há evidências de que o HHV-6 pode infectar diretamente o SNC, causando meningoencefalite ou meningite asséptica. Doença de múltiplos órgãos (pneumonia, hepatite, supressão da medula óssea, encefalite) pode acontecer em pacientes imunocomprometidos.

Tratamento e prognóstico

A febre é manejada prontamente com acetaminofeno e banhos de esponja. O controle da febre deve ser uma consideração principal em crianças com uma história de convulsões febris. A roséola, afora isso, é inteiramente benigna.

Dyer JA: Childhood viral exanthems. Pediatr Ann 2007;36:21 [PMID: 17269280].

War KN: The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent child. J Clin Virol 2005;32:183 [PMID: 15722023].

INFECÇÕES POR CITOMEGALOVÍRUS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecção primária:
  - Doença assintomática ou leve em crianças pequenas.
  - Síndrome semelhante à mononucleose, sem faringite, em indivíduos na pré-puberdade.
- Infecção congênita:
  - Retardo do crescimento intrauterino.
  - Microcefalia com calcificações intracerebrais e convulsões.
  - Retinite e encefalite.
  - Hepatoesplenomegalia com trombocitopenia.
  - Exantema em *blueberry muffin* (bolinho de mirtilo).
  - Surdez neurossensorial.
- Hospedeiros imunocomprometidos:
  - Retinite e encefalite.
  - Pneumonite.
  - Enterite e hepatite.
  - Supressão da medula óssea.

Considerações gerais

O citomegalovírus (CMV) é um herpes-vírus onipresente, transmitido por muitas vias. Ele pode ser adquirido no útero, subsequentemente à viremia materna, ou pós-parto, por secreções no canal do parto, ou leite materno. As crianças são infectadas pela saliva de companheiros de brincadeiras; indivíduos mais velhos são infectados por parceiros sexuais (p. ex., por saliva, secreções vaginais ou sêmen). Hemoderivados transfundidos e órgãos transplantados podem ser uma fonte de infecção por CMV. A doença clínica é determinada em grande parte pela competência imune do paciente. Os indivíduos imunocompetentes geralmente desenvolvem uma enfermidade leve autolimitada, ao passo que as crianças imunocomprometidas podem desenvolver doença grave, progressiva, frequentemente multiorgânica. A infecção intrauterina pode ser teratogênica.

1. Infecção intrauterina por citomegalovírus

Aproximadamente 0,5-1,5% das crianças nascem com infecções por CMV adquiridas durante viremia materna. A infecção por CMV é assintomática em mais de 90% destas crianças, as quais, geralmente, nasceram de mães que experimentaram reativação de infecção latente por CMV durante a gravidez. A infecção sintomática ocorre, predominantemente, em lactentes nascidos de mães com infecção primária por CMV, mas também pode resultar de reinfecção recorrente, mais provável, durante a gestação. Mesmo quando expostos à infecção primária materna, menos de 50% dos fetos são infectados; em apenas 10% de tais lactentes, a infecção é sintomática ao nascimento. A infecção primária na primeira metade da gravidez apresenta um risco maior para dano fetal grave.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os neonatos gravemente afetados nascem doentes; com frequência, eles são pequenos para a idade gestacional, hipotônicos e letárgicos. Eles se alimentam mal e têm controle de temperatura ruim. Hepatoesplenomegalia, icterícia, petéquias, convulsões e microcefalia são comuns. Sinais característicos são uma coriorretinite distintiva e calcificações periventriculares. Uma erupção purpúrica (assim chamada em *blueberry muffin*), semelhante àquela vista na rubéola congênita, pode estar presente. A taxa de mortalidade é de 10-20%. Os sobreviventes geralmente têm sequelas significativas, especialmente retardo mental, deficits neurológicos, retinopatia e perda auditiva. Pode ocorrer hepatosplenomegalia ou trombocitopenia isolada. Mesmo as crianças levemente afetadas podem manifestar retardo mental e do desenvolvimento psicomotor subsequentemente. Contudo, a maioria dos lactentes infectados (90%) nasce de mães com

imunidade preexistente, que tiveram uma reativação de CMV latente durante a gravidez. Estas crianças não têm manifestações clínicas ao nascer. Destas, 10-15% desenvolvem perda auditiva neurossensorial, que muitas vezes é bilateral e pode aparecer vários anos depois do nascimento.

B. Achados laboratoriais

Em lactentes gravemente enfermos, anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e níveis elevados de aminotransferases são comuns. Linfocitose ocorre ocasionalmente. Pleocitose e uma concentração elevada de proteínas são encontradas no LCS. O diagnóstico é confirmado prontamente por isolamento do CMV da urina ou saliva dentro de 48 h, usando métodos de cultura rápida combinados com imunoensaio. A presença no lactente de anticorpos IgM específicos para CMV sugere o diagnóstico. Alguns kits comerciais de Elisa são 90% sensíveis e específicos para estes anticorpos.

C. Estudos de imagem

Estudos radiológicos da cabeça podem mostrar microcefalia, calcificações periventriculares e dilatação ventricular. Tais achados se correlacionam fortemente com sequelas neurológicas e retardo. As radiografias de ossos longos podem exibir o padrão em "talo de aipo" característico de infecções virais congênitas. Pneumonia intersticial pode estar presente.

Diagnóstico diferencial

A infecção por CMV deve ser considerada em qualquer recém-nascido que esteja gravemente enfermo logo depois do nascimento, especialmente uma vez que sepse bacteriana, doença metabólica, sangramento intracraniano e doença cardíaca tenham sido excluídos. Outras infecções congênitas a considerar no diagnóstico diferencial incluem toxoplasmose (sorologia, calcificação do SNC mais difusa, lesões cardíacas, anormalidades dos olhos), infecções por enterovírus (tempo do ano, doença materna, hepatite grave, PCR), herpes simples (lesões de pele, culturas, hepatite grave, PCR) e sífilis (sorologia tanto do lactente como da mãe, lesões cutâneas, comprometimento ósseo).

Prevenção e tratamento

Raramente é requerido suporte para anemia e trombocitopenia. A maioria das crianças com sintomas ao nascer tem deficiência neurológica, intelectual, visual ou auditiva significante. Ganciclovir, 5 mg/kg a cada 12 h, é recomendado para crianças com doença grave, ameaçadora à vida ou à visão, ou se a doença em órgãos vitais recorre ou progride. A duração é de até seis semanas, ou até que os sintomas regridam. Esta abordagem diminui a eliminação viral e limita a progressão dos sintomas, inclusive da perda auditiva, durante o tratamento. Entretanto, parte da vantagem terapêutica se perde progressivamente com o tempo, depois que o tratamento é suspenso. Estudos estão em andamento para determinar se o tratamento precoce e mais prolongado com valganciclovir diminui o risco ou a magnitude da perda auditiva, que afeta 6-23% das crianças com CMV assintomáticas ao nascimento, além das sintomáticas.

Desenvolvimentos recentes no diagnóstico da infecção primária por CMV durante a gravidez, usando IgM anti-CMV e ensaios de baixa avidez de IgG, seguidos por testes quantitativos de PCR para CMV no líquido amniótico às 20-24 semanas de gestação, têm tornado possível o diagnóstico de infecção congênita por CMV antes do nascimento. Muitas mulheres grávidas optam por terminar a gestação sob estas circunstâncias,* mas um estudo recente mostrou que a imunoprofilaxia passiva com IgG hiperimune para CMV pode prevenir o desenvolvimento de doença congênita. Uma subunidade da vacina contra CMV administrada a mulheres grávidas soronegativas para CMV teve uma eficácia de 50% na prevenção de infecção congênita por CMV.

2. Infecção perinatal por citomegalovírus

A infecção por CMV pode ser adquirida a partir de secreções do canal do nascimento, ou logo depois do nascimento pelo leite materno. Em alguns grupos socioeconômicos, 10-20% dos lactentes são infectados ao nascimento e excretam CMV por muitos meses. A infecção também pode ser adquirida no período pós-natal, por transfusão de hemoderivados não triados.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Noventa por cento dos lactentes imunocompetentes infectados por suas mães ao nascimento desenvolvem doença subclínica (i.e., apenas excreção do vírus), ou uma enfermidade leve dentro de 1-3 meses. O restante desenvolve uma doença durando várias semanas e caracterizada por hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e pneumonite intersticial em várias combinações. A gravidade da pneumonite pode ser aumentada pela presença simultânea de *Chlamydia trachomatis*. Os lactentes que recebem hemoderivados frequentemente são prematuros e com déficit imunológico. Se eles nascem de mães CMV-negativas e subsequentemente recebem sangue contendo CMV, com frequência eles desenvolvem infecção grave e pneumonia depois de um período de incubação de 2 a 6 semanas.

B. Achados laboratoriais

Linfocitose, linfócitos atípicos, anemia e trombocitopenia podem estar presentes, especialmente em lactentes prematuros. A função hepática é anormal. O CMV pode ser isolado da urina e da saliva. Secreções obtidas por broncoscopia contêm CMV e células epiteliais portando antígenos CMV. Níveis séricos de anticorpo anti-CMV se elevam significantemente.

C. Estudos de imagem

Radiografias de tórax mostram uma pneumonite intersticial difusa em lactentes gravemente afetados.

Diagnóstico diferencial

A infecção por CMV deve ser considerada como uma causa de qualquer doença prolongada no início da infância, especialmente se hepatoesplenomegalia, linfadenopatia ou linfocitose atípica estiver presente. Isto deve ser distinguido de doenças

* N. de T. A legislação brasileira só permite a realização de aborto em casos de risco de morte para a mãe ou de estupro.

granulomatosas, ou malignas, e de infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, hepatite B) não diagnosticadas previamente. Outros vírus (vírus Epstein-Barr [EBV], HIV, adenovírus) podem causar esta síndrome. O CMV é uma causa reconhecida de pneumonia viral nesta faixa etária. Como a excreção assintomática de CMV é comum no início da infância, é preciso ter cuidado para estabelecer o diagnóstico e afastar patógenos concomitantes, como *Chlamydia* e VSR. A infecção grave por CMV no início da infância pode indicar que a criança tem uma imunodeficiência congênita ou adquirida.

Prevenção e tratamento

A doença autolimitada de lactentes normais não requer terapia. A pneumonite grave em prematuros requer administração de oxigênio e, frequentemente, intubação. Lactentes muito doentes devem receber ganciclovir (6 mg/kg a cada 12 h). A infecção por CMV adquirida por transfusão pode ser prevenida pela exclusão de doadores de sangue soropositivos para CMV. Doadoras de leite também devem ser triadas para infecção prévia por CMV. É provável que lactentes de alto risco recebendo doses altas de IVIG por outras razões sejam protegidos contra doença grave por CMV.

3. Infecção por citomegalovírus adquirida na infância e adolescência

Crianças pequenas são rapidamente infectadas por companheiros de brincadeiras, porque o CMV continua a ser excretado na saliva e urina por muitos meses depois da infecção. A incidência anual cumulativa de excreção de CMV por crianças em creches excede 75%. De fato, as crianças pequenas em uma família são, frequentemente, a fonte de infecção primária de suas mães durante gestações subsequentes. Um pico adicional de infecção por CMV ocorre quando adolescentes se tornam sexualmente ativos. A aquisição esporádica de CMV ocorre após transfusão de sangue e transplante.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria das crianças pequenas que adquirem CMV é assintomática ou tem uma doença febril leve, ocasionalmente com adenopatia. Elas representam um reservatório importante de eliminadores de vírus, que facilitam a propagação do CMV. Ocasionalmente, uma criança pode ter febre prolongada com hepatoesplenomegalia e adenopatia. As crianças mais velhas e os adultos, muitos dos quais são infectados durante atividade sexual, têm maior probabilidade de ser sintomáticos desta maneira e podem apresentar um conjunto de sintomas que imita a síndrome de mononucleose infecciosa subsequente à infecção por EBV (1-2 semanas de febre, mal-estar geral, anorexia, esplenomegalia, hepatite leve e alguma adenopatia; ver a próxima seção). Esta síndrome também pode ocorrer 2-4 semanas após transfusão de sangue infectado com CMV.

B. Achados laboratoriais

Na síndrome de mononucleose por CMV, linfocitose e linfócitos atípicos são comuns, assim como um aumento discreto em níveis de aminotransferase. O CMV está presente na saliva e na urina; o DNA do CMV pode ser detectado uniformemente no plasma ou no sangue.

Diagnóstico diferencial

Em crianças mais velhas, a infecção por CMV deve ser incluída como uma causa possível de febre de origem desconhecida, especialmente quando linfocitose e linfócitos atípicos estão presentes. A infecção por CMV é distinguida da infecção por EBV pela ausência de faringite, adenopatia relativamente menor e ausência de evidência sorológica de infecção aguda por EBV. Síndromes de mononucleose também são causadas por *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, adenovírus, vírus da hepatite A e HIV.

Prevenção

A triagem de sangue transfundido, ou a filtragem do sangue (assim removendo leucócitos contendo CMV), previne os casos relacionados com esta fonte.

4. Infecção por citomegalovírus em crianças imunocomprometidas

Em adição aos sintomas experimentados durante a infecção primária, os hospedeiros imunocomprometidos desenvolvem sintomas com reinfecção ou reativação de CMV latente. Isto é visto claramente em crianças com síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids), depois de transplante, ou com imunodeficiências congênitas. Contudo, na maioria dos pacientes imunocomprometidos, a infecção primária tem maior probabilidade de causar sintomas graves do que a reativação ou reinfecção. A gravidade da doença resultante em geral é proporcional ao grau de imunossupressão.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Pode ocorrer uma doença febril leve, com mialgia, mal-estar geral e artralgia, especialmente com a doença de reativação. A doença grave em geral inclui início subagudo de dispneia e cianose, como manifestações de pneumonite intersticial. A ausculta revela apenas murmúrio vesicular rude e estertores crepitantes esparsos. Uma frequência respiratória alta pode preceder as evidências clínicas ou radiográficas de pneumonia. Hepatite sem icterícia ou hepatomegalia é comum. A diarreia, que pode ser grave, ocorre com a colite por CMV, e este vírus pode causar esofagite com sintomas de odinofagia ou disfagia. Estas enteropatias são mais comuns na Aids, assim como a presença de uma retinite, que, frequentemente, progride para cegueira. Encefalite e polirradiculite também ocorrem na Aids.

B. Achados laboratoriais

Neutropenia e trombocitopenia são comuns; linfocitose atípica é incomum. Os níveis séricos de aminotransferases frequentemente estão elevados. As fezes podem conter sangue oculto, se a enteropatia estiver presente. O CMV é prontamente isolado da saliva, urina, camada leucoplaquetária e secreções brônquicas. Os resultados estão disponíveis em 48 h. A interpretação de culturas

positivas é difícil, pela eliminação assintomática de CMV na saliva e na urina, em muitos pacientes imunocomprometidos. A doença por CMV correlaciona-se mais de perto com a presença do vírus no sangue ou líquido de lavagem do pulmão. A monitoração para o aparecimento de DNA do CMV no plasma, ou de antígeno do CMV em células mononucleares do sangue, é usada como um guia para a terapia antiviral precoce (de "antecipação").

C. Estudos de imagem

Pneumonite intersticial bilateral está presente nas radiografias de tórax.

Diagnóstico diferencial

A doença febril inicial deve ser distinguida de infecção bacteriana ou fúngica tratável. Similarmente, a doença pulmonar deve ser diferenciada de hemorragia intrapulmonar; pneumonite induzida por fármacos ou irradiação; edema pulmonar; e infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e por outros vírus. A infecção por CMV causa anormalidades bilaterais e intersticiais vistas na radiografia de tórax, a tosse é não produtiva, dor torácica está ausente e o paciente, geralmente, não está toxêmico. A infecção por *Pneumocystis jiroveci* pode ter uma apresentação semelhante. Estes pacientes podem ter doença polimicrobiana. Suspeita-se que infecções bacterianas e fúngicas sejam exacerbadas pela neutropenia, que pode acompanhar a infecção por CMV. A infecção do trato gastrintestinal é diagnosticada por endoscopia. Isto excluirá infecções por cândida, adenovírus e herpes simples e possibilitará a confirmação tecidual de ulcerações mucosas induzidas por CMV.

Prevenção e tratamento

Os doadores de sangue devem ser triados para excluir aqueles com infecção anterior por CMV, ou o sangue deve ser filtrado. Idealmente, receptores soronegativos de transplante devem receber órgãos de doadores soronegativos. Os sintomas graves, em geral pneumonite, frequentemente respondem à terapia precoce com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg a cada 12 h por 14-21 dias). A neutropenia é um efeito colateral frequente deste tratamento. Foscarnet e cidofovir são agentes terapêuticos alternativos recomendados para pacientes com vírus resistente ao ganciclovir. O uso profilático de ganciclovir oral ou intravenoso, ou de foscarnet, pode prevenir infecções por CMV em receptores de transplantes de órgãos. Um novo fármaco com um perfil de segurança excelente, o maribavir, tem mostrado eficácia em receptores de células-tronco hematopoiéticas. Estudos adicionais estão sendo conduzidos em receptores de transplantes de órgãos sólidos. Terapia de antecipação pode ser usada em receptores de transplantes, monitorando-se o CMV no sangue por PCR e instituindo o tratamento quando os resultados atingem um certo limiar, independentemente de sinais ou sintomas clínicos. As crianças soropositivas para CMV com Aids e contagens baixas de CD4 (< 50/μL) devem fazer exames de fundo de olho e dosagens plasmáticas de DNA do CMV a cada três meses.

Mussi-Pinhata MM et al.: Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009:49:522.

Pass RF et al.: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2009;360:1191.

Rosenthal LS et al.: Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J 2009:28:515.

MONONUCLEOSE INFECCIOSA (VÍRUS EPSTEIN-BARR)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre prolongada.
- Faringite exsudativa.
- Adenopatia generalizada.
- Hepatoesplenomegalia.
- Linfócitos atípicos.
- Anticorpos heterófilos.

Considerações gerais

A mononucleose é a síndrome mais característica produzida pela infecção por EBV. As crianças pequenas infectadas com EBV, ou não têm sintomas, ou têm uma doença febril inespecífica leve. À medida que a idade do hospedeiro aumenta, a infecção por EBV tem maior probabilidade de produzir os aspectos típicos da síndrome de mononucleose, incluindo 20-25% de adolescentes infectados. O EBV é adquirido de portadores assintomáticos (15-20% dos quais excretam o vírus na saliva em qualquer dia) e de pacientes recentemente enfermos, os quais excretam o vírus por muitos meses. As crianças pequenas são infectadas a partir da saliva de companheiros de brincadeiras e de membros da família. Adolescentes podem ser infectados por meio de atividade sexual. O EBV também pode ser transmitido por transfusão sanguínea e transplante de órgãos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Depois de um período de incubação de 1-2 meses, surge um pródromo de 2-3 dias de mal-estar geral e anorexia, de forma abrupta ou insidiosa, até uma doença febril com temperaturas em excesso de 39°C. A queixa principal é faringite, a qual frequentemente (50%) é exsudativa. Os gânglios linfáticos estão aumentados, firmes e levemente dolorosos. Qualquer área pode ser afetada, mas os gânglios cervicais posteriores e anteriores quase sempre estão aumentados. A esplenomegalia está presente em 50-75% dos pacientes. Hepatomegalia é comum (30%), e o fígado frequentemente é doloroso à palpação. Cinco por cento dos pacientes têm um exantema, que pode ser macular, escarlatiniforme, ou urticariforme. O exantema é quase universal em pacientes tomando penicilina ou ampicilina. Petéquias de palato mole e edema palpebral também são observados.

B. Achados laboratoriais

1. Sangue periférico — Leucopenia pode ocorrer cedo, mas uma linfocitose atípica (compreendendo mais de 10% do total de leucócitos em algum tempo da doença) é muito notável. As alterações hematológicas podem não ser vistas até a terceira semana da doença, podendo estar completamente ausentes em algumas síndromes por EBV (p. ex., as neurológicas).

2. Anticorpos heterófilos — Estes anticorpos inespecíficos aparecem em mais de 90% dos pacientes mais velhos com mononucleose, mas em menos de 50% das crianças com menos de 5 anos de idade. Eles podem não ser detectáveis até a segunda semana de doença, persistindo por até 12 meses depois da recuperação. Testes de triagem rápidos (aglutinação em lâmina) geralmente são positivos, se o título for significante; um resultado positivo sugere fortemente, mas não comprova, a infecção por EBV.

3. Anticorpos anti-EBV — Pode ser necessário mensurar títulos de anticorpos específicos e/ou PCR quando os anticorpos heterófilos deixam de aparecer, como em crianças pequenas. A infecção aguda por EBV é estabelecida pela detecção de anticorpo IgM ao antígeno do capsídeo viral (VCA), ou pelo achado de um amento maior do que ou igual a quatro vezes nos títulos de IgG anti-VCA (em hospedeiros normais, o anticorpo IgG atinge um pico no momento em que os sintomas aparecem; em hospedeiros imunocomprometidos, o tempo de produção de anticorpos pode ser retardado). A ausência de anticorpos antiantígeno nuclear Epstein-Barr (EBNA), que são primeiro detectados, tipicamente, quatro semanas ou mais depois do início dos sintomas, também pode ser usada para diagnosticar infecção aguda em hospedeiros imunocompetentes. Entretanto, hospedeiros imunocomprometidos podem deixar de desenvolver anticorpos anti-EBNA.

4. PCR para EBV — A detecção de DNA do EBV é o método de escolha para o diagnóstico de infecções do SNC e oculares. PCR quantitativa para EBV em células mononucleares no sangue periférico tem sido usada para diagnosticar distúrbios linfoproliferativos relacionados com EBV em pacientes de transplante.

Diagnóstico diferencial

Faringite intensa pode sugerir infecção estreptocócica do grupo A. Um aumento apenas dos gânglios linfáticos cervicais anteriores, uma leucocitose com neutrofilia e a ausência de esplenomegalia sugerem infecção bacteriana. Embora uma criança com um resultado de cultura de garganta positivo para *Streptococcus* geralmente precise de tratamento, até 10% das crianças com mononucleose são portadores assintomáticos de estreptococos. Neste grupo, a terapia com penicilina é desnecessária e frequentemente causa um exantema. A faringite primária por herpes simples, ocorrendo na adolescência, também pode simular a mononucleose infecciosa. Neste tipo de faringite, algumas ulcerações anteriores na boca devem sugerir o diagnóstico correto. Os adenovírus são outra causa de faringite intensa, frequentemente exsudativa. A infecção por EBV deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer doença febril prolongada intrigante. Doenças semelhantes que produzem linfocitose atípica incluem rubéola (a faringite não é proeminente, a enfermidade é mais curta, há menos adenopatia e esplenomegalia), adenovírus (sintomas respiratórios superiores e tosse, conjuntivite, menos adenopatia, número menor de linfócitos atípicos), hepatite A ou B (anormalidades da função hepática mais pronunciadas, não há faringite, nem adenopatia) e toxoplasmose (teste heterófilo negativo, menos faringite). Reações medicamentosas semelhantes à doença do soro e leucemia (a morfologia no esfregaço é importante) podem ser confundidas com mononucleose infecciosa. A mononucleose por CMV é uma imitação próxima, exceto pela faringite mínima e menos adenopatia; ela é muito menos comum. Testes sorológicos para EBV e CMV devem esclarecer o diagnóstico correto. A manifestação inicial da infecção por HIV pode ser uma síndrome semelhante à mononucleose.

Complicações

A ruptura esplênica é uma complicação rara, que geralmente é subsequente a trauma significante. Complicações hematológicas, inclusive anemia hemolítica, trombocitopenia e neutropenia são mais comuns. O envolvimento neurológico pode incluir meningite asséptica, encefalite, neuropatia isolada como paralisia de Bell, e síndrome de Guillain-Barré. Qualquer destas pode aparecer antes, ou na ausência, dos sinais e sintomas mais típicos de mononucleose infecciosa. Complicações raras incluem miocardite, pericardite e pneumonia atípica. A recorrência ou persistência de sintomas associados ao EBV por seis meses ou mais caracteriza a infecção crônica ativa por EBV. Esta doença é causada por replicação viral contínua e é indicação para terapia antiviral específica. Raramente, a infecção por EBV torna-se um distúrbio linfoproliferativo progressivo, caracterizado por febre persistente, comprometimento de múltiplos órgãos, neutropenia ou pancitopenia, e agamaglobulinemia. A hemocitofagia frequentemente está presente na medula óssea. Um defeito genético da resposta imune ligado ao X tem sido implicado para alguns pacientes (síndrome de Duncan, distúrbio linfoproliferativo ligado ao X). Crianças com outras imunodeficiências congênitas, ou imunossupressão induzida por quimioterapia, também podem desenvolver infecção progressiva por EBV, distúrbio linfoproliferativo associado ao EBV, ou linfoma e outras neoplasias malignas.

Tratamento e prognóstico

O repouso no leito pode ser necessário em casos graves. O acetaminofeno controla a febre alta. Obstrução potencial das vias respiratórias, devido a tecido linfoide faringiano tumefeito, responde rapidamente a corticosteroides sistêmicos. Corticosteroides também podem ser utilizados para complicações hematológicas e neurológicas, embora nenhum ensaio controlado tenha comprovado sua eficácia nestas condições. A febre e a faringite desaparecem em 10-14 dias. Adenopatia e esplenomegalia podem persistir por várias semanas mais. Alguns pacientes se queixam de fadiga, mal-estar geral, ou falta de bem-estar por vários meses. Embora os corticosteroides possam encurtar a duração da fadiga e do mal-estar geral, seus efeitos de longo prazo nesta infecção viral potencialmente oncogênica são desconhecidos, e o uso indiscriminado é desencorajado. Os pacientes com aumento do baço devem evitar esportes de contato por 6-8 semanas. Aciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir e foscarnet são ativos contra EBV e estão indicados no tratamento da infecção crônica ativa por EBV.

O manejo dos distúrbios linfoproliferativos relacionados com EBV baseia-se primariamente em diminuir a imunossupressão, sempre que possível. Terapia adjuvante com aciclovir, ganciclovir, ou outro antiviral ativo contra EBV, assim como globulina hiperimune de CMV, tem sido usada sem evidências científicas de eficácia.

Hakim H et al.: Comparison of various blood compartments and reporting units for the detection and quantification of Epstein-Barr virus in peripheral blood. J Clin Microbiol 2007;45:2151.

Higgins CD et al.: A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes. J Infect Dis 2007;195:474 [PMID: 17230406].

INFECÇÕES VIRAIS PROPAGADAS POR INSETOS VETORES

Nos EUA, os mosquitos são os insetos vetores mais comuns que disseminam infecções virais (Quadro 38-4). Em consequência, essas infecções — e outras que são propagadas por carrapatos — tendem a ocorrer como epidemias de verão/outono, que coincidem com os hábitos sazonais de reprodução e alimentação do vetor, e o agente etiológico varia por região. Assim, uma história cuidadosa de viagem e exposição é crucial para a exploração diagnóstica correta.

ENCEFALITE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre e cefaleia.
- Alteração no estado mental ou comportamento (ou ambos), com ou sem deficits neurológicos focais.
- O LCS mostra uma pleocitose mononuclear, nível de proteína elevado e nível de glicose normal.

A encefalite é uma manifestação grave comum de muitas infecções propagadas por insetos (ver Quadro 38-4). Com muitos patógenos virais, a infecção mais frequentemente é subclínica, ou está presente uma doença leve do SNC, como meningite. Estas infecções têm alguns aspectos distintos em termos de taxa de infecção subclínica, síndromes neurológicas peculiares, sintomas não neurológicos associados e prognóstico. O diagnóstico em geral é feito clinicamente durante surtos reconhecidos e é confirmado pela sorologia específica do vírus. A prevenção consiste em controle dos mosquitos vetores e precauções com vestuário apropriado e repelentes de insetos, para minimizar as picadas de mosquitos e carrapatos. Antes de se fazer o diagnóstico de encefalite por arbovírus, que não é tratável, é essencial excluir a encefalite por herpes, que tem indicação de terapia viral específica. O atraso em administrar este tratamento pode ter consequências funestas.

Encefalite pelo vírus do Oeste do Nilo

Este flavivírus foi a infecção por arbovírus mais importante nos EUA, em 2003, quando causou mais de 10.000 infecções clinicamente aparentes, mais de 2.900 infecções do sistema nervoso e 265 óbitos, em 47 Estados. A prevalência declinou em mais de 80% nos últimos dois anos, mas o vírus do Oeste do Nilo permanece como a causa principal de encefalite endêmica por arbovírus nos EUA. O reservatório do vírus do Oeste do Nilo inclui mais de 160 espécies de aves, cuja migração explica a extensão da doença endêmica. Durante as epidemias de verão/outono, a maioria dos indivíduos infectados é assintomática. Aproximadamente 20% desenvolvem a febre do Oeste do Nilo, que é caracterizada por febre, cefaleia, dor retro-orbitária, náusea e vômitos, linfadenopatia e exantema maculopapular (20-50%). Menos de 1% dos pacientes infectados desenvolve meningite ou encefalite, mas 10% destes casos são fatais (0,1% de todas as infecções). As crianças têm maior probabilidade de apresentar doença neurológica invasiva limitada à meningite. O maior fator de risco para doença grave é a idade maior que 50 anos e o comprometimento imune. As crianças, especialmente os adolescentes, desenvolvem febre do Oeste do Nilo; aproximadamente, um terço das crianças com infecção clinicamente aparente tem doença neurológica invasiva. As manifestações neurológicas são, mais frequentemente, aquelas encontradas em outras meningoencefalites. Contudo, aspectos atípicos distintos incluem paralisia flácida semelhante à pólio, distúrbios dos movimentos (parkinsonismo, tremores, mioclonia), sintomas do tronco cerebral, polineuropatia e neurite óptica. Fraqueza muscular, paralisia facial e hiporreflexia são comuns (20% de cada achado). A recuperação é lenta, e sequelas graves ocorrem em alguns pacientes gravemente afetados. O diagnóstico é feito melhor por detecção de anticorpo IgM (imunoensaio [EIA]) ao vírus no LCS. Isto estará presente por 5-6 dias (95%) depois do início. A PCR é uma ferramenta diagnóstica específica, mas é menos sensível que a detecção de anticorpo. A elevação de anticorpos no soro também pode ser usada para o diagnóstico.

O tratamento é de suporte, embora vários antivirais e globulina imune específica estejam sendo estudados. A infecção não é propagada entre contatos, mas pode ser transmitida por órgãos doados e sangue e leite humano, e por via transplacentária.

Gould EA, Solomon T: Pathogenic flaviviruses. Lancet 2008;317:500 [PMID: 18262042].

Truemper EJ, Romero JR:West Nile virus. Pediatr Ann 2007;36: 414 [PMID: 17691625].

DENGUE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Viagem a, ou residência em, área endêmica.
- A primeira infecção (primeiro episódio) resulta em exantema inespecífico e febre; dor retro-orbitária, mialgia intensa e artralgia podem ocorrer.
- A infecção com um sorotipo diferente de dengue (heterotípica) pode resultar na febre da dengue hemorrágica (trombocitopenia, sangramento, síndrome de vazamento de plasma); esta pode progredir para choque (síndrome de choque da dengue).

Quadro 38-4 Algumas doenças virais propagadas por insetos nos EUA

Doença	Reservatório natural (Vetor)	Distribuição geográfica	Período de incubação	Apresentações clínicas	Achados laboratoriais	Complicações, sequelas	Diagnóstico, tratamento, comentários
Flavivírus							
Encefalite de St. Louis (SLE)	Aves (mosquitos *Culex*)	Sul do Canadá, centro e sul dos EUA, Texas, Caribe, América do Sul	2-5 dias (até 3 semanas)	A segunda causa mais comum de encefalite por arbovírus. Início abrupto de febre, calafrios, cefaleia, náusea, vômitos; podem-se desenvolver fraqueza generalizada, convulsões, coma, ataxia, paralisias de nervos cranianos. A meningite asséptica é comum em crianças.	Leucocitose modesta, neutrofilia, enzimas hepáticas elevadas. LCS: 100-200 leucócitos/μL; os PMN predominam no início.	Taxa de mortalidade 2-5% em idades < 5 ou > 50 anos. Sequelas neurológicas em 1-20%.	~ 35 casos/ano, < 2% sintomáticos. (Pior nos idosos.) Terapia: de suporte. Diagnóstico: sorologia. Anticorpo específico frequentemente presente dentro de 5 dias.
Dengue	Seres humanos (mosquitos *Aedes*)	Ásia, África, América Central e do Sul, Caribe; observada na área de fronteira Texas/México	7 dias (variação, 3-14 dias)	Febre, cefaleia, mialgia, dor articular e óssea, dor retro-ocular, náusea e vômitos; exantema maculopapular ou petequial em 50%, poupando superfícies palmoplantares; adenopatia. Meningoencefalite em 5-10% das crianças.	Leucopenia, trombocitopenia. LCS: 100-500 células mononucleares/μL se sinais neurológicos estiverem presentes.	Febre hemorrágica, síndrome de choque, fraqueza prolongada, encefalite.	Taxa de infecção alta. 100-150 casos ocorrem em viajantes dos EUA a áreas endêmicas. Evolução bifásica pode ocorrer. Tratamento: de suporte. Diagnóstico: sorologia; anticorpo IgM-EIA pelo 6º dia.
Oeste do Nilo	Aves (mosquitos *Culex*); mamíferos pequenos	Norte da África, Oriente Médio, partes da Ásia, Europa, EUA continental	2-14 dias	Início abrupto de febre, cefaleia, dor de garganta, mialgia, dor retro-ocular, conjuntivite; 20-50% com exantema; adenopatia. A meningite isolada é mais comum em crianças. A encefalite pode ser acompanhada por fraqueza muscular, paralisia flácida, ou distúrbios dos movimentos.	Leucocitose discreta; 10-15% de linfocitopenia ou trombocitopenia; pleocitose do LCS com < 500 células; podem ser neutrófilos no início.	Taxa de mortalidade 10%, naqueles com sintomas do SNC, mas rara em crianças; fraqueza e mialgia podem persistir por um período extenso.	A encefalite veiculada por mosquitos mais importante nos EUA. Diagnóstico: sorologia IgM-EIA; reação cruzada com encefalite de St. Louis; positiva por 5-6 dias depois do início dos sintomas do SNC. Diagnóstico por PCR é menos sensível. Terapia: de suporte.
Encefalite japonesa	Aves, mamíferos grandes; répteis (mosquitos *Culex*)	Sudeste Asiático; Australásia	5-14 dias	Início com febre, tosse, coriza, cefaleia. Meningite asséptica é comum em crianças.	LCS: 10-100 linfócitos/μL; linfócitos atípicos podem estar presentes; a proteína pode atingir 200 mg/dL.	Convulsões são comuns em crianças; quando ocorre encefalite, ela pode resultar em anormalidades duradouras motoras, de aprendizado e comportamentais.	A vacinação é uma consideração importante para crianças visitando ou residindo em áreas endêmicas.
Vírus alfa toga							
Encefalite equina oriental	Aves (mosquitos *Culiseta*)	Litoral leste dos EUA, Caribe, América do Sul	2-5 dias	Semelhantes às da encefalite de St. Louis, porém mais graves. Progride rapidamente em um terço para coma e morte.	Leucocitose com neutrofilia. LCS: 500-2.000 leucócitos/μL; PMN predominam no início.	Taxa de mortalidade 20-50%; neurológica 50% de crianças.	< 10 casos/ano. Apenas 3-10% dos casos são sintomáticos, mas sequelas são comuns em crianças pequenas que desenvolvem sintomas. Terapia: de suporte. Diagnóstico: sorologia. Títulos frequentemente positivos na primeira semana. Mortes equinas podem sinalizar um surto.

(continua)

Quadro 38-4 Algumas doenças virais propagadas por insetos nos EUA (*continuação*)

Doença	Reservatório natural (Vetor)	Distribuição geográfica	Período de incubação	Apresentações clínicas	Achados laboratoriais	Complicações, sequelas	Diagnóstico, tratamento, comentários
Vírus alfa toga							
Encefalite equina ocidental	Aves (mosquitos *Culiseta*)	Canadá, México e EUA a oeste do Rio Mississipi	2-5 dias	Semelhantes às da encefalite de St. Louis. A maioria das infecções é subclínica.	Leucogramas variáveis. LCS: 10-300 leucócitos/μL.	Lesão cerebral permanente, 10% do geral; mais grave em adultos mais velhos.	Nenhum caso relatado nos EUA em anos recentes. Caso/infecção é 1:1.000 para adultos mais velhos e 1:1 para lactentes. A doença equina precede os surtos humanos. Diagnóstico: anticorpo IgM na primeira semana. Terapia: de suporte.
Encefalite equina venezuelana	Cavalos (10 espécies de mosquitos)	América do Sul e Central, Texas	1-6 dias	Semelhantes às da encefalite de St.Louis.	Linfocitopenia, trombocitopenia discreta, provas de função hepática anormais. LCS: 50-200 células mononucleares/μL.	Doença grave mais comum em lactentes; taxa de letalidade de 20% para encefalite.	A maioria das infecções não causa encefalite. Nenhum caso nos EUA em anos recentes. A vacinação de cavalos deterá a epidemia. Terapia: de suporte. Diagnóstico: anticorpo IgM (EIA).
Buniavírus							
Encefalite da Califórnia (LaCrosse, Jamestown Canyon, Califórnia)	Tâmias e outros mamíferos pequenos (mosquitos *Aedes*)	EUA setentrional e central, Canadá meridional	3-7 dias	Segunda etiologia mais comum de arbovírus, especialmente LaCrosse. Sintomas são semelhantes aos da encefalite de St. Louis; dor de garganta e sintomas respiratórios são comuns; sinais focais neurológicos em até 25%. Convulsões proeminentes. Crianças na pré-puberdade têm maior probabilidade de doença grave. Pode simular a encefalite por HSV.	Leucogramas variáveis. LCS: 30-200 até 600 leucócitos/μL; PMN variáveis; proteína frequentemente normal.	Taxa de mortalidade < 2%. Convulsões podem ocorrer durante a doença aguda.	~ 150 casos/ano nos EUA, 5% sintomáticos. > 10% com sequelas. Tratamento: de suporte. Diagnóstico: sorologia. Até 90% têm anticorpo IgM específico na primeira semana; 25% da população em certas regiões tem anticorpo IgG.
Coltivírus							
Febre dos carrapatos do Colorado	Mamíferos pequenos (*Dermacentor andersoni*, ou carrapato da madeira)	Região das Montanhas Rochosas dos EUA e Canadá	3-4 dias (variação, 2-14 dias)	Febre, calafrios, mialgia, conjuntivite, cefaleia, dor retro-orbitária; exantema em < 10%. Sem sintomas respiratórios. Febre bifásica em 50%.	Leucopenia (máxima aos 4-6 dias), trombocitopenia leve.	Encefalite rara, coagulopatia.	Paciente pode não ter ciência de picada de carrapato. Doença aguda dura 7-10 dias; fadiga prolongada em adultos. Tratamento: de suporte. Diagnóstico: sorologia, coloração por AF de eritrócitos para antígeno viral, PCR.

SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; EIA, imunoensaio enzimático; HSV, herpes-vírus simples; PCR, reação em cadeia da polimerase; PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

Em áreas endêmicas, 50-100 milhões de casos de dengue ocorrem a cada ano, frequentemente em formas graves. Nos EUA, 50-150 casos são diagnosticados, com maior frequência, em viajantes ao Caribe ou Ásia, e menos frequentemente naqueles visitando a América Central e do Sul, tornando-a a doença por arbovírus mais comum em viajantes. A dengue ocorre no México, e o Texas tem surtos autóctones esporádicos. A disseminação da dengue depende da espécie de mosquito necessária, que transmite o vírus a partir de um reservatório de seres humanos com viremia em áreas endêmicas. Muitos pacientes têm doença leve, especialmente crianças pequenas, que podem ter febre e exantema inespecíficos. A gravidade é uma função da idade, e a infecção prévia com outros sorotipos do vírus da dengue é um pré-requisito para complicações hemorrágicas graves.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dengue começa abruptamente 4-7 dias depois da transmissão (variação, 3-14 dias), com febre, calafrios, dor retro-orbitária intensa, fortes dores musculares e articulares, náusea e vômitos. O eritema da face e tronco pode ocorrer cedo. Depois de 3-4 dias, um exantema maculopapular centrífugo aparece em metade dos pacientes. O exantema pode se tornar petequial, e sinais hemorrágicos leves (epistaxe, sangramento gengival, sangue microscópico nas fezes e urina) podem ser observados. A enfermidade dura 5-7 dias, embora raramente a febre possa reaparecer por vários dias adicionais.

B. Achados laboratoriais

A leucopenia e uma queda discreta das plaquetas são comuns. As provas de função hepática geralmente são normais. O diagnóstico é feito por cultura viral do plasma (50% de sensibilidade até o quinto dia), por detecção de anticorpos específicos IgM por Elisa, ou pela demonstração de uma elevação de um anticorpo tipo-específico. O teste de PCR está disponível para diagnóstico em algumas áreas.

Diagnóstico diferencial

Este diagnóstico deve ser considerado para qualquer viajante a uma área endêmica que tenha sintomas sugestivos de uma doença viral sistêmica, embora menos de 1 em 1.000 viajantes a tais áreas desenvolvam dengue. Frequentemente, as áreas visitadas têm outros patógenos peculiares circulando (p. ex., malária, febre tifoide, leptospirose e sarampo). EBV, *influenza*, enterovírus e infecção aguda por HIV podem produzir uma doença semelhante. Uma enfermidade que comece duas semanas depois que a viagem terminou, ou que dure mais que duas semanas, não é dengue.

Complicações

Raramente a febre da dengue está associada à meningoencefalite (5-10%) ou lesão hepática. Mais comum em áreas endêmicas é o aparecimento de febre da dengue hemorrágica, que é definida por trombocitopenia significante (< 100.000 plaquetas/μL), sangramento e uma síndrome de vazamento de plasma ([hemoconcentração = hematócrito > 20% mais alto que a linha de base], hipoalbuminemia e efusões pleurais ou peritoneais). Isto é consequência de anticorpos circulantes e outras respostas imunes adquiridas em uma infecção anterior por vírus da dengue heterotípico; assim, ela é vista raramente em viajantes típicos. A falta de reconhecimento e tratamento desta complicação pode levar à síndrome de choque da dengue, que é definida por sinais de insuficiência circulatória e hipotensão ou choque, e tem uma taxa de letalidade elevada (10%). A dengue pode ter transmissão intrauterina, em uma mulher grávida infectada dentro de duas semanas antes do parto.

Prevenção

A prevenção da dengue envolve evitar áreas de alto risco e usar medidas convencionais para se proteger de mosquitos. O vetor principal tem alimentação diurna. Uma vacina para prevenção da dengue está sendo testada.

Tratamento

A febre da dengue é tratada pela reposição oral de líquido perdido pelas manifestações gastrintestinais. A terapia analgésica, que frequentemente é necessária, não deve incluir fármacos que afetem a função das plaquetas. A recuperação é completa, sem sequelas. A síndrome hemorrágica requer terapia rápida com expansores do plasma e solução salina isotônica.

Douvyiannis M et al.: A traveler with rash and thrombocytopenia. Clin Pediatr 2009;48:568 [PMID: 19028931].

Schwartz E et al.: Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997–2006. Emerg Infect Dis 2008;14:1081 [PMID: 18598629].

Wichmann O et al.: Severe dengue virus infection in travelers: Risk factors and laboratory indicators. J Infect Dis 2007;195:1089 [PMID: 17357044].

FEBRE DE CARRAPATOS DO COLORADO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Viagem em área endêmica; picada de carrapato.
- Febre, calafrios, cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia.
- Curva febril bifásica.
- Leucopenia no início da doença.

A febre de carrapatos do Colorado é endêmica nos planaltos e montanhas da parte central e setentrional das Montanhas Rochosas e no litoral do Pacífico do norte dos EUA. O reservatório do vírus consiste em esquilos e tâmias. Muitas centenas de casos da febre de carrapatos do Colorado ocorrem a cada ano em

visitantes ou operários entrando nesta região, principalmente de maio a julho.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Depois de um período de incubação de três a quatro dias (máximo, 14 dias), a febre começa repentinamente com calafrios, letargia, cefaleia, dor ocular, mialgia, dor abdominal e náusea e vômitos. Conjuntivite pode estar presente. Um exantema maculopapular indistinto ocorre em 5-10% dos pacientes. A enfermidade dura 7-10 dias, e metade dos pacientes tem uma curva febril bifásica, com vários dias sem febre no meio da doença.

B. Achados laboratoriais

A leucopenia é característica no início da doença. As plaquetas estão levemente diminuídas. Teste de Elisa específico está disponível, mas 3-4 semanas podem decorrer antes da soroconversão. A coloração com anticorpo fluorescente detectará eritrócitos infectados pelo vírus durante a doença, e por semanas depois da recuperação.

Diagnóstico diferencial

Os achados iniciais, especialmente se o exantema estiver presente, podem sugerir infecção por enterovírus, sarampo, ou rubéola. A febre entérica pode ser uma consideração inicial, em razão da presença de leucopenia e trombocitopenia. Uma história de picada de carrapato, que frequentemente é obtida; informações sobre risco local, e o padrão bifásico da febre, ajudarão no diagnóstico. Em razão da exposição à natureza silvestre, doenças como leptospirose, borreliose, tularemia, ehrlichiose e febre maculada das Montanhas Rochosas serão consideradas.

Complicações

Meningoencefalite ocorre em 3-7% dos pacientes. Complicações cardíacas e pulmonares são raras.

Prevenção e tratamento

A prevenção envolve evitar áreas endêmicas e usar meios convencionais para evitar picadas de carrapato. A terapia é de suporte. Não usar analgésicos que modifiquem a função plaquetária.

Romero JR, Simonsen KA: Powassan encephalitis and Colorado tick fever. Infect Dis Clin North Am 2008;22:545 [PMID: 18755390].

OUTROS EXANTEMAS VIRAIS IMPORTANTES NA INFÂNCIA

Ver a seção anterior sobre infecções por herpes-vírus para uma discussão de varicela e roséola — os outros dois exantemas importantes na infância.

ERITEMA INFECCIOSO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre e erupção com aspecto de "bofetada na bochecha", seguidos por um exantema maculopapular simétrico, no corpo inteiro.
- Artrite em crianças maiores.
- Anemia profunda em pacientes com produção deficiente de eritrócitos.
- Hidropsia fetal não imune subsequente à infecção de mulheres grávidas.

Considerações gerais

Esta doença exantemática benigna de crianças em idade escolar é causada pelo parvovírus humano designado como B19. A propagação é respiratória, ocorrendo em epidemias de inverno/primavera. Uma doença inespecífica semelhante a uma gripe leve pode ocorrer durante uma viremia inicial aos 7-10 dias; o exantema característico, ocorrendo aos 10-17 dias, representa uma resposta imune. O paciente tem viremia e é contagioso antes — mas não depois — do início do exantema.

Aproximadamente metade dos indivíduos infectados tem uma doença subclínica. A maioria dos casos (60%) ocorre em crianças entre as idades de 5 e 15 anos, com os 40% adicionais acontecendo mais tarde na vida. Quarenta por cento dos adultos são soronegativos. A doença é levemente contagiosa; a taxa de ataque secundário em um cenário escolar ou domiciliar é de 50% entre crianças suscetíveis, e 20-30% entre adultos suscetíveis.

Achados clínicos

Devido à natureza inespecífica do exantema e aos muitos casos subclínicos, uma história de contato com um indivíduo infectado frequentemente está ausente ou não é confiável. O reconhecimento da doença é mais fácil durante surtos.

A. Sinais e sintomas

Tipicamente, o primeiro sinal da doença é o exantema, que começa como lesões maculopapulares elevadas nas bochechas, de um vermelho intenso, as quais coalescem para dar uma impressão de "bofetadas nas bochechas". As lesões são quentes, não dolorosas, e às vezes pruriginosas. Elas podem estar espalhadas na fronte, no queixo e em áreas retroauriculares, mas a região perioral é poupada. Dentro de 1-2 dias, lesões similares aparecem nas superfícies extensoras proximais das extremidades e se espalham no sentido distal de modo simétrico. As áreas palmoplantares geralmente são poupadas. O tronco, o pescoço e as nádegas também são envolvidos, comumente. O clareamento central de lesões confluentes produz um padrão rendilhado característico. O exantema esmaece em vários dias a várias semanas, mas reaparece, com frequência, em resposta à irritação local, ao calor (banho), à luz solar e ao

estresse. Quase 50% das crianças infectadas têm algum exantema remanescente (ou recorrente) por 10 dias. Descamação fina pode estar presente. Sintomas sistêmicos leves ocorrem em até 50% das crianças. Tais sintomas incluem febre baixa, mal-estar discreto, dor de garganta e coriza. Eles aparecem por 2-3 dias e são seguidos por uma fase assintomática que dura uma semana, antes que a erupção cutânea apareça.

Exantemas purpúricos em forma de meia-luva, doença neurológica e distúrbios graves parecidos com a síndrome hemolítico-urêmica também têm sido descritos em associação ao parvovírus B19.

B. Achados laboratoriais

Uma leucopenia discreta ocorre cedo em alguns pacientes, seguida por leucocitose e linfocitose. Testes de anticorpos séricos específicos IgM e IgG estão disponíveis, mas deve-se ter o cuidado de escolher um laboratório confiável para este tipo de teste. Testes de detecção de ácido nucleico frequentemente são definitivos. A doença não é diagnosticada por cultura viral rotineira.

Diagnóstico diferencial

Em crianças imunizadas contra sarampo e rubéola, o parvovírus B19 é o agente mais frequente de exantemas morbiliformes e semelhantes à rubéola. A erupção cutânea característica e a natureza branda da doença distinguem o eritema infeccioso de outros exantemas infantis. Há ausência dos sintomas prodrômicos do sarampo e linfadenopatia da rubéola. Os sintomas sistêmicos e a faringite são mais proeminentes nas infecções por enterovírus e na escarlatina.

Complicações e sequelas

A. Artrite

A artrite é mais comum em pacientes mais velhos, a partir do fim da adolescência. Aproximadamente 10% das crianças têm sintomas articulares intensos. As meninas são afetadas mais comumente que os meninos. Dor e rigidez ocorrem simetricamente nas articulações periféricas. A artrite geralmente é subsequente à erupção e pode persistir por 2-6 semanas, mas regride sem lesão permanente.

B. Crise aplásica

O parvovírus B19 replica-se primariamente em células progenitoras eritroides. Por consequência, reticulocitopenia ocorre por aproximadamente uma semana durante a doença. Isto passa despercebido em indivíduos com uma meia-vida normal dos eritrócitos, mas resulta em anemia grave em pacientes com anemia hemolítica crônica.

Aplasia pura de eritrócitos, leucopenia, pancitopenia, púrpura trombocitopênica idiopática e síndrome hemofagocítica também têm sido descritas. Pacientes com Aids e outras doenças imunossupressivas podem desenvolver anemia ou pancitopenia prolongada. Pacientes com anemia hemolítica e crise aplásica, ou com imunossupressão, podem ser contagiosos e devem ser isolados enquanto estiverem no hospital.

C. Outras infecções de órgãos

O parvovírus está em estudo como uma causa potencial de uma variedade de doenças vasculares do colágeno. Ele tem sido associado a síndromes neurológicas, hepatite, miocardite e supressão de linhagens da medula óssea.

D. Infecções intrauterinas

A infecção de mulheres grávidas suscetíveis pode produzir infecção fetal com hidropsia. A morte fetal ocorre em cerca de 6% dos casos, e a maioria das fatalidades acontece nas primeiras 20 semanas; isto é mais alto que a taxa de perda fetal esperada em gestações típicas. O risco de infecção fetal é desconhecido. Anomalias congênitas não têm sido associadas à infecção por parvovírus B19 durante a gravidez.

Tratamento e prognóstico

O eritema infeccioso é uma doença benigna em indivíduos imunocompetentes. Pacientes com crise aplásica podem precisar de transfusões sanguíneas. É improvável que esta complicação possa ser prevenida por medidas de quarentena, porque a infecção aguda por parvovírus em contatos, com frequência não é reconhecida e é mais contagiosa antes do exantema. Mulheres grávidas que forem expostas ao eritema infeccioso, ou que trabalhem em um local onde ocorre uma epidemia, devem ser testadas para evidência de infecção prévia. As mulheres grávidas suscetíveis devem, então, ser acompanhadas para evidência de infecção por parvovírus. Aproximadamente 1,5% das mulheres em idade reprodutiva são infectadas durante a gravidez. Se ocorrer a infecção materna, o feto deve ser acompanhado por ultrassonografia para evidências de hidropsia e sofrimento. A transfusão intrauterina ou o parto precoce pode salvar alguns fetos. Gestações não devem ser interrompidas em razão de infecção por parvovírus. O risco de morte fetal entre mulheres grávidas expostas de estado sorológico desconhecido é menor que 2,5%, para donas de casa, e menos de 1,5%, para professoras escolares.

A globulina imune intramuscular não é protetora. A IVIG em dose alta tem interrompido a viremia e levado à recuperação da medula em alguns casos de aplasia prolongada. Seu papel em pacientes imunocompetentes e mulheres grávidas é desconhecido.

Douvoyiannis M et al.: Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. Clin Infect Dis 2009;48:1713 [PMID: 19441978].
Fretzayas A et al.: Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents. Ped Infect Dis 2009;28:250 [PMID: 19165131].
Servey JT et al.: Clinical presentation of parvovirus B19 infection. Am Fam Physician 2007;75:373 [PMID: 17304869].

SARAMPO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Exposição ao sarampo 9-14 dias antes.
- Pródromo de febre, tosse, conjuntivite e coriza.

- Manchas de Koplik (poucas a muitas pápulas brancas, pequenas, sobre uma base difusamente vermelha na mucosa bucal) 1-2 dias antes e depois do início do exantema.
- Exantema maculopapular espalhando-se para baixo da face e linha do cabelo para o tronco ao longo de três dias, e mais tarde se tornando confluente.
- Leucopenia.

Considerações gerais

Este exantema da infância raramente é visto nos EUA, em razão da vacinação universal (aproximadamente 65 casos em 2009, os quais foram todos importados, ou relacionados a casos importados). Aglomerados esporádicos de casos são o resultado de imunização inadequada, e não de falhas da vacina. Recomenda-se que todas as crianças sejam revacinadas antes do ingresso na escola primária ou secundária (ver Capítulo 9). A taxa de ataque em indivíduos suscetíveis é extremamente elevada; a transmissão é via gotículas de secreções respiratórias. As taxas de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento são substanciais, devido à desnutrição e a infecções secundárias subjacentes. Posto que os seres humanos constituem o único reservatório do sarampo, há o potencial para eliminação da doença mundialmente.

Achados clínicos

Uma história de contato com um caso suspeito pode estar ausente, porque a disseminação veiculada pelo ar é eficiente e os pacientes são contagiosos durante o pródromo. O contato com um caso importado pode não ser reconhecido. Em climas temperados, o sarampo epidêmico é uma doença de inverno/primavera. Muitos casos suspeitos são diagnósticos errôneos de outras infecções virais.

A. Sinais e sintomas

Febre alta e letargia são proeminentes. Espirros, edema palpebral, lacrimejamento, coriza copiosa, fotofobia e tosse áspera aparecem e pioram. As manchas de Koplik são lesões maculares brancas na mucosa bucal, tipicamente opostas aos molares inferiores. Elas são quase patognomônicas para sarampo, embora possam estar ausentes. Um exantema maculopapular discreto começa quando os sintomas respiratórios são máximos e se espalha rapidamente pela face e tronco, coalescendo para um vermelho vivo. Quando ele envolve as extremidades, esmaece da face e desaparece completamente dentro de seis dias; pode ocorrer uma descamação fina. A febre atinge o pico quando o exantema aparece, e geralmente cai daí a 2-3 dias.

B. Achados laboratoriais

A linfocitopenia é característica. As contagens totais de leucócitos podem cair para 1.500/μL. O diagnóstico geralmente é feito pela detecção do anticorpo IgM anti-sarampo no soro colhido pelo menos três dias depois do início da erupção, ou mais tarde pela constatação de uma elevação significante de anticorpos. A detecção direta do antígeno do sarampo por coloração com anticorpo fluorescente de células da nasofaringe é um método rápido útil. O teste de PCR em secreções da orofaringe ou urina é extremamente sensível, específico, e pode detectar a infecção até cinco dias antes dos sintomas.

C. Estudos de imagem

As radiografias de tórax frequentemente mostram hiperinsuflação, infiltrados peri-hilares ou densidades parenquimatosas esparsas, de aspecto felpudo. Consolidação secundária ou derrame podem estar visíveis.

Diagnóstico diferencial

O Quadro 38-3 lista outras doenças que podem ser parecidas com o sarampo.

Complicações e sequelas

A. Complicações respiratórias

Estas complicações ocorrem em até 15% dos pacientes. Superinfecção bacteriana dos pulmões, orelha média, seios paranasais e gânglios cervicais são as mais comuns. Febre que persiste depois do terceiro ou quarto dia sugere uma complicação, assim como leucocitose. Broncospasmo, crupe grave e pneumonia viral progressiva, ou bronquiolite (em lactentes), também ocorrem. Os pacientes imunossuprimidos têm um risco muito maior de pneumonia fatal do que os imunocompetentes.

B. Complicações cerebrais

Encefalite ocorre em 1 em 2.000 casos. Geralmente, o início é dentro de uma semana após o aparecimento do exantema. Os sintomas incluem agressividade, ataxia, vômitos, convulsões e coma. Pleocitose linfocitária e uma concentração de proteína levemente elevada são achados habituais no LCS, mas o líquido cerebrospinal pode ser normal. Quarenta por cento dos pacientes afetados assim falecem, ou têm sequelas neurológicas graves.

A panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) é uma infecção lenta do cérebro pelo vírus do sarampo, que se torna sintomática anos mais tarde em cerca de 1 em 100.000 crianças previamente infectadas. Esta deterioração cerebral progressiva está associada a espasmos mioclônicos e a um padrão eletroencefalográfico típico. Ela é fatal em 6-12 meses. Títulos altos de anticorpo antissarampo estão presentes no soro e LCS.

C. Outras complicações

Outras complicações incluem sarampo hemorrágico (doença grave com sangramento em múltiplos órgãos, febre, sintomas cerebrais), trombocitopenia, apendicite, ceratite, miocardite, e parto prematuro ou morte fetal. Leve elevação das provas de função hepática é detectada em até 50% dos casos em adultos jovens; icterícia franca também pode ocorrer. O sarampo causa imunossupressão transitória; assim, reativação ou progressão de tuberculose (inclusive anergia cutânea transitória) pode acontecer em crianças com tuberculose não tratada.

Prevenção

A estratégia atual de vacinação ativa com duas doses é bem-sucedida. A vacina não deve ser adiada em razão de enfermidade aguda leve corrente, tuberculose ou teste cutâneo tuberculínico positivo, aleitamento materno ou exposição a um contato imunodeficiente. A vacina é recomendada para crianças infectadas com HIV sem complicações graves e com células CD4 adequadas (≥ 15%).

Tratamento e prognóstico

A vacinação previne a doença em indivíduos expostos suscetíveis, se dada dentro de 72 h (ver Capítulo 9). A globulina imune (0,25 mL/kg por via intramuscular; 0,5 mL/kg se imunocomprometido) prevenirá ou modificará o sarampo, se dada dentro de seis dias. Os casos suspeitos devem ser diagnosticados de imediato, e notificados ao departamento de saúde local.

A recuperação geralmente ocorre 7-10 dias depois do início dos sintomas. O tratamento é de suporte: cuidados com os olhos, alívio da tosse (evitar supressores opiáceos em lactentes) e redução da febre (acetaminofeno, banhos mornos; evitar salicílicos). Infecções bacterianas secundárias devem ser tratadas logo; a profilaxia antimicrobiana não é indicada. A ribavirina é ativa *in vitro* e pode ser útil em crianças imunocomprometidas infectadas. Em crianças desnutridas, deve ser dada suplementação com vitamina A para atenuar a doença,

Garg RK: Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255:1861.

Orenstein W et al.: Measles elimination in United States. J Infect Dis 2004;189(Suppl):S1 [PMID: 15106120].

RUBÉOLA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de vacinação contra rubéola geralmente ausente.
- Sintomas respiratórios inespecíficos prodrômicos e adenopatia (retroauricular e occipital).
- Exantema maculopapular começando na face, espalhando-se rapidamente pelo corpo todo e desaparecendo pelo quarto dia.
- Poucos sintomas sistêmicos.
- Infecção congênita.
  - Retardo do crescimento e desenvolvimento.
  - Catarata, retinopatia.
  - Exantema purpúrico tipo *blueberry muffin* (bolinho de mirtilo) ao nascimento.
  - Icterícia, trombocitopenia.
  - Surdez.
  - Miocardiopatia congênita.

Considerações gerais

Se ela não fosse teratogênica, a rubéola teria pouca importância clínica. O diagnóstico clínico é difícil em alguns casos, por causa de sua expressão variável. Em um estudo, mais de 80% das infecções foram subclínicas. Devido a vacinação inadequada, podem ocorrer surtos em adolescentes ou adultos. A rubéola é transmitida por secreções respiratórias em aerossol. Os pacientes são contagiosos desde cinco dias antes até cinco dias depois do exantema. A rubéola endêmica inexiste nos EUA, e a rubéola congênita, em lactentes nascidos de mulheres não imunizadas e de mulheres ocasionais que se reinfectam na gravidez, atualmente é muito rara.

Achados clínicos

O período de incubação é de 14-21 dias. Os sinais indistintos podem tornar inconfiável a história de exposição. Uma história de imunização torna a rubéola improvável, mas ainda possível. A rubéola congênita geralmente é subsequente à infecção materna no primeiro trimestre.

A. Sinais e sintomas

1. Infecção em crianças — As crianças pequenas podem ter apenas o exantema. Pacientes mais velhos frequentemente têm um pródromo inespecífico de febre baixa, dor ocular, dor de garganta e mialgia. Adenopatia retroauricular e suboccipital (algumas vezes generalizada) é característica. Com frequência, isto precede o exantema ou pode ocorrer sem ele. O exantema consiste em maculopápulas eritematosas discretas, começando na face. Um aspecto de "bofetada na bochecha", ou prurido, pode ocorrer. Variantes morbiliformes ou escarlatiniformes do exantema podem acontecer. A erupção espalha-se rapidamente para o tronco e extremidades, depois de esmaecer na face; ela desaparece pelo quarto dia. Enantema geralmente está ausente.

2. Infecção congênita — Mais de 80% das mulheres infectadas nos primeiros quatro meses de gravidez parem neonatos afetados; a doença congênita ocorre em menos de 5% das mulheres infectadas mais tarde na gravidez. Infecções mais tardias podem resultar em defeitos isolados, como surdez. As manifestações principais são como a seguir:

A. Retardo do crescimento — Entre 50 e 85% dos lactentes são pequenos ao nascer, e permanecem assim.

B. Anomalias cardíacas — Estenose da artéria pulmonar, persistência do canal arterial, comunicação interventricular.

C. Anomalias oculares — Catarata, microftalmia, glaucoma, retinite.

D. Surdez — Neurossensorial (> 50% dos casos).

E. Distúrbios cerebrais — Encefalite crônica; retardo.

F. Distúrbios hematológicos — Trombocitopenia, ninhos dérmicos de hematopoiese extramedular ou púrpura (exantema em *blueberry muffin*), linfocitopenia.

G. Outras — Hepatite, osteomielite, distúrbios imunes, má absorção, diabetes.

B. Achados laboratoriais

A leucopenia é comum, e as contagens de plaquetas podem estar baixas. A infecção congênita está associada a contagens de plaquetas baixas, provas de função hepática anormais, anemia hemolítica, pleocitose e títulos de anticorpo IgM para rubéola muito altos. A IgM sérica total está elevada, e os níveis de IgA e IgG podem estar deprimidos.

O vírus pode ser isolado da garganta ou urina de uma semana antes a duas semanas depois do início do exantema. As crianças com infecção congênita são contagiosas durante meses. Para isolamento ótimo do vírus, o laboratório de virologia deve ser informado de que há suspeita de rubéola. O diagnóstico sorológico é feito melhor pela demonstração de um aumento de quatro vezes do título de anticorpos entre os espécimes colhidos com intervalo de 1-2 semanas. O primeiro deve ser colhido de imediato, porque os títulos aumentam rapidamente após o começo do exantema. Ambos os espécimes devem ser testados simultaneamente por um só laboratório. O anticorpo IgM específico pode ser dosado por imunoensaio. Visto que a decisão de interromper a gravidez geralmente se baseia em resultados sorológicos, os testes devem ser feitos cuidadosamente.*

C. Estudos de imagem

Pneumonite e imagens transparentes longitudinais nas metáfises ósseas podem estar presentes em radiografias de crianças com infecção congênita.

Diagnóstico diferencial

A rubéola pode se parecer com infecções por enterovírus, adenovírus, sarampo, EBV, roséola, parvovírus e *T. gondii*. Reações medicamentosas também podem imitar a rubéola. Visto que as implicações de saúde pública são grandes, os casos suspeitos devem ser confirmados sorologicamente ou por virologia.

A rubéola congênita deve ser diferenciada da infecção congênita por CMV, toxoplasmose e sífilis.

Complicações e sequelas

A. Artralgia e artrite

Ambas ocorrem com maior frequência em mulheres adultas. O comprometimento poliarticular (dedos, joelhos, punhos), durando poucos dias a semanas, é típico. Artrite franca acontece em uma porcentagem pequena de pacientes. Ela pode se assemelhar à artrite reumatoide aguda.

B. Encefalite

Com uma incidência de cerca de 1:6.000, esta é uma encefalite parainfecciosa inespecífica, associada a uma taxa de mortalidade baixa. Uma síndrome semelhante à SSPE (ver seção anterior sobre Sarampo) também tem sido descrita na rubéola congênita.

C. Rubéola na gravidez

A infecção na mãe é autolimitada e não é grave.

Prevenção

A rubéola é uma das infecções que poderiam ser erradicadas. Ver Capítulo 9 para a indicação e eficácia da vacina para rubéola. A assistência pré-natal padrão deve incluir testes de anticorpos para rubéola. As mães soropositivas não estão em risco; as mães soronegativas são vacinadas depois do parto.

Uma mulher grávida possivelmente exposta à rubéola deve ser testada imediatamente; se for soropositiva, ela é imune e não precisa se preocupar. Se for soronegativa, um segundo espécime deve ser colhido em quatro semanas, e ambos os espécimes devem ser testados simultaneamente. A soroconversão no primeiro trimestre sugere alto risco fetal; tais mulheres precisam de aconselhamento com relação ao abortamento terapêutico.**

Quando o término da gravidez não é uma opção, alguns especialistas recomendam a administração de 20 mL de globulina imune por via intramuscular, dentro de 72 h depois da exposição, em uma tentativa de prevenir a infecção (tira o valor de testes de anticorpos subsequentes). A eficácia desta prática é desconhecida.

Tratamento e prognóstico

A terapia sintomática é suficiente. A artrite pode melhorar com a administração de agentes anti-inflamatórios. O prognóstico é ruim em lactentes com infecção congênita, nos quais a maioria dos defeitos é irreversível ou progressiva. Os graves defeitos cognitivos em tais lactentes parecem se correlacionar de perto com o grau de retardo do crescimento.

Ledger WJ: Perinatal infections and fetal/neonatal brain injury. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:120 [PMID: 18388810].

INFECÇÕES POR OUTROS VÍRUS

SÍNDROME CARDIORRESPIRATÓRIA POR HANTAVÍRUS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pródromo semelhante à *influenza* (febre, mialgia, cefaleia, tosse).
- Início rápido de edema pulmonar inexplicável e miocardiopatia.
- Residência ou viagem em área endêmica, exposição a aerossóis de excrementos ou secreções do rato veadeiro.

* N. de T. Ver nota de rodapé anterior sobre o mesmo assunto.

** N. de T. Ver notas de rodapé anteriores.

Considerações gerais

A síndrome cardiorrespiratória por hantavírus é a primeira infecção autóctone por buniavírus endêmica nos EUA. Essa síndrome é distintamente diferente no modo de propagação (nenhum artrópode vetor) e no quadro clínico de outras doenças por buniavírus.

Achados clínicos

Os casos iniciais da síndrome cardiorrespiratória por hantavírus envolviam viagem a, ou residência em, uma área limitada do sudoeste dos EUA, onde havia um potencial de exposição ao reservatório, o rato veadeiro. Este e muitos outros roedores correlatos vivem em muitos outros locais, e a doença já foi confirmada em mais de 30 estados e no Canadá. Epidemias ocorrem quando as condições ambientais favorecem grandes aumentos da população de roedores, e prevalência aumentada do vírus neste reservatório.

A. Sinais e sintomas

Depois de um período de incubação de 2-3 semanas, o início é súbito, com um pródromo inespecífico com características de virose: febre; dor nas costas, quadris e pernas; calafrios; cefaleia; e náusea e vômitos. Pode haver dor abdominal. Dor de garganta, conjuntivite, exantema e adenopatia estão presentes, e os sintomas respiratórios estão ausentes, ou se limitam a uma tosse seca. Depois de 1-10 dias (geralmente 3-7), dispneia, taquipneia e evidências de uma síndrome de vazamento capilar pulmonar aparecem. Com frequência, isto progride rapidamente por um período de horas. Hipotensão é comum, não só por hipoxemia, mas também por disfunção miocárdica. Secreções abundantes, cor de âmbar, não purulentas, são comuns. O débito cardíaco diminuído, devido à miocardiopatia, e a resistência vascular sistêmica elevada distinguem esta doença da sepse bacteriana inicial.

B. Achados laboratoriais

O hemograma mostra leucocitose com um desvio para a esquerda proeminente, e imunoblastos, trombocitopenia e hemoconcentração. A lactato desidrogenase (LDH) está elevada, bem como as provas de função hepática; a albumina sérica é baixa. A creatinina está elevada em alguns pacientes, e proteinúria é comum. Acidose láctica e bicarbonato venoso baixo são sinais de mau prognóstico. Um teste Elisa de IgM sérica é positivo no começo da doença. Caso contrário, o diagnóstico é feito por coloração específica de tecido ou PCR, geralmente na necropsia.

C. Estudos de imagem

As radiografias de tórax iniciais são normais. Radiografias subsequentes mostram infiltrados intersticiais bilaterais, com o padrão em borboleta típico de edema pulmonar agudo, doença dos espaços aéreos em ambas as bases, ou as duas coisas. Frequentemente, derrames pleurais significantes estão presentes. Estes achados contrastam com os de outras causas da síndrome da distrição respiratória aguda.

Diagnóstico diferencial

Em algumas áreas geográficas, peste e tularemia são possibilidades. Infecções por patógenos respiratórios virais e *Mycoplasma* têm uma evolução mais lenta, não elevam o nível de LDH e não causam as alterações hematológicas vistas nesta síndrome. Febre Q, psitacose, exposição a toxinas, legionelose e infecções fúngicas são possibilidades, mas a história, a rapidez de evolução e os achados hematológicos, assim como a história de exposição, devem ser aspectos distintivos. A síndrome cardiorrespiratória por hantavírus é uma consideração em pessoas previamente sadias, com uma doença febril associada a edema pulmonar inexplicável.

Tratamento e prognóstico

A ribavirina, à qual o hantavírus e outros buniavírus são suscetíveis, não tem demonstrado que altera o curso da doença. O manejo deve se concentrar em oxigenoterapia e ventilação mecânica, conforme necessário. Em razão do vazamento capilar, deve ser usado o cateter de Swan-Ganz, para monitorar o débito cardíaco, e suporte inotrópico — em vez de terapia hídrica — para manter a perfusão. Oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial pode prover suporte de curto prazo em pacientes selecionados. A cepa do vírus presente na América do Norte não é propagada por contato de pessoa a pessoa. Não há necessidade de isolamento. A taxa de letalidade é 30-40%. Estão disponíveis diretrizes para redução da exposição ao agente infeccioso.

Chang B et al.: Hantavirus cardiopulmonary syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:193 [PMID: 17458773].

Jonsson CB et al.: Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. Antiviral Res 2008;78:162 [PMID: 18093668].

CAXUMBA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Nenhuma imunização prévia para caxumba.
- Tumefação da glândula parótida.
- Meningite asséptica com ou sem parotidite.

Considerações gerais

A caxumba era uma das infecções clássicas da infância; a propagação do vírus pela via respiratória atacava quase todas as crianças não imunizadas (assintomaticamente em 30-40% dos casos) e produzia imunidade pelo resto da vida. A vacina é tão eficaz que a doença clínica é rara em crianças imunizadas. Em consequência de infecções subclínicas ou de imunização na infância, 95% dos adultos são imunes. Os pacientes infectados podem transmitir a infecção de um a dois dias antes do início dos sintomas, e por cinco dias adicionais. O período de incubação é de 14-21 dias.

Uma história de exposição a uma criança com parotidite não é prova de exposição à caxumba. Em um indivíduo imunizado

adequadamente, a parotidite geralmente se deve a uma outra causa. Atualmente, nos EUA, notifica-se menos de um caso por 100.000 da população.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Doença das glândulas salivares — Tumefação dolorosa de uma ou mais glândulas, febre variável e linfedema facial são típicos. Comprometimento da parótida é muito comum; este é bilateral em 70% dos pacientes. O pavilhão auricular é deslocado para cima e para fora; o ângulo da mandíbula é obliterado. Toxicidade sistêmica geralmente está ausente. A estimulação da parótida com alimentos azedos pode ser bastante dolorosa. O orifício do canal de Stensen pode estar vermelho e inchado; secreções amarelas podem ser espremidas, mas pus está ausente. A tumefação da parótida se dissipa depois de uma semana.

2. Meningoencefalite — Antes da imunização disseminada, a caxumba era a causa mais comum de meningite asséptica, que geralmente se manifesta por cefaleia leve ou pleocitose mononuclear assintomática. Menos de 10% dos pacientes têm sinais clínicos de meningite ou encefalite. Os sintomas cerebrais não se correlacionam com os sintomas da parótida, que estão ausentes em muitos pacientes com meningoencefalite. Embora rigidez de nuca, náusea e vômitos possam ocorrer, os sintomas de encefalite são raros (1:4.000 casos de caxumba); a recuperação em 3-10 dias é a regra.

3. Pancreatite — Dor abdominal pode representar pancreatite transitória. Visto que a doença nas glândulas salivares pode elevar a amilase sérica, marcadores específicos da função pancreática (lipase, isoenzimas da amilase) são necessários para avaliação do envolvimento pancreático.

4. Orquite, ooforite — O envolvimento das gônadas está associado à febre, à dor local e à tumefação. Epididimite geralmente está presente. A orquite é incomum em crianças menores, mas ocorre em até um terço dos meninos afetados na pós-puberdade. Geralmente, ela é unilateral e regride em 1-2 semanas. Embora um terço dos testículos infectados se atrofie, o comprometimento bilateral e esterilidade são raros.

5. Outros — Tireoidite, mastite (especialmente um mulheres adolescentes), artrite e edema pré-esternal (ocasionalmente com disfagia ou rouquidão) podem ser vistos.

B. Achados laboratoriais

O leucograma geralmente é normal. Até 1.000 células/μL (predominantemente linfócitos) podem estar presentes no LCS, com proteína levemente elevada e glicose normal a levemente diminuída. Testes de cultura viral ou PCR da saliva, garganta, urina, ou líquido cerebrospinal podem ser positivos por pelo menos uma semana depois do início. Soros pareados dosados por Elisa são usados atualmente para o diagnóstico. Anticorpo fixador de complemento ao antígeno solúvel desaparece em vários meses; assim, sua presença em um espécime isolado indica infecção recente.

Diagnóstico diferencial

A parotidite da caxumba pode ser parecida com as seguintes condições: adenite cervical (o ângulo da mandíbula pode estar obliterado, mas a orelha geralmente não é saliente; o orifício do canal de Stensen é normal; observam-se leucocitose e neutrofilia), parotidite bacteriana (pus no canal de Stensen, toxemia, dor intensa à palpação), parotidite recorrente (idiopática ou associada a cálculos), tumores ou leucemia, e infecções dentárias. Muitos vírus, inclusive parainfluenza, enterovírus, EBV, CMV e *influenza*, podem causar parotidite. A tumefação da parótida na infecção por HIV é menos dolorosa e tende a ser bilateral e crônica, mas a parotidite bacteriana ocorre em algumas crianças com infecção por HIV.

A menos que parotidite esteja presente, a meningite por caxumba assemelha-se àquela causada por enterovírus, ou por infecção bacteriana inicial. Um nível elevado de amilase é uma pista útil nesta situação. A pancreatite isolada não é distinguível de muitas outras causas de dor epigástrica e vômitos. A caxumba é uma causa clássica de orquite, mas torção, epididimite bacteriana ou por clamídias, infecção por *Mycoplasma*, outras infecções virais, hematomas, hérnias e tumores também devem ser considerados.

Complicações

A principal complicação neurológica é a surdez nervosa (geralmente unilateral) que pode resultar na incapacidade de ouvir tons altos. Ela pode ocorrer sem meningite. Uma lesão permanente é rara, ocorrendo em menos de 0,1% dos casos de caxumba. Estenose do aqueduto e hidrocefalia (especialmente após infecção congênita), miocardite, mielite transversa e paralisia facial são outras complicações raras.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é de suporte e inclui administração de líquidos, analgésicos e suporte escrotal para a orquite. Corticosteroides sistêmicos têm sido usados para orquite, mas seu valor não se baseia em evidências.

Hviid A et al.: Mumps. Lancet 2008;371:932.

RAIVA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de mordedura de animal 10 dias a um ano (geralmente < 90 dias) antes.
- Parestesias ou hiperestesia na área da mordida.
- Fraqueza progressiva de membros e facial em alguns pacientes (raiva paralítica; 30%).
- Irritabilidade seguida por febre, confusão, agressividade, espasmos musculares (especialmente faringianos com a deglutição) em todos os pacientes (raiva furiosa).
- Antígeno da raiva detectado em raspados da córnea ou tecido obtido por biópsia de cérebro ou pele; corpúsculos de Negri vistos no tecido cerebral.

Considerações gerais

A raiva permanece como um problema de saúde pública potencialmente sério, onde quer que a imunização animal não seja praticada largamente, ou onde seres humanos se divirtam ou trabalhem em áreas com raiva silvestre. Embora a infecção nem sempre acompanhe uma mordedura de animal raivoso (taxa de infecção de cerca de 40%), quando ela ocorre é quase invariavelmente fatal. Qualquer animal de sangue quente pode ser infectado, mas a susceptibilidade e a transmissibilidade variam com espécies diferentes. Morcegos frequentemente são portadores e excretam o vírus na saliva ou fezes por períodos prolongados; eles representam a principal causa de raiva nos EUA. Cães e gatos em geral ficam clinicamente doentes dentro de 10 dias depois de se tornarem contagiosos (o período padrão de quarentena para animais suspeitos). Os períodos válidos de quarentena ou os sinais da doença não são completamente conhecidos para muitas espécies. Roedores raramente transmitem a infecção. As vacinas animais são muito efetivas quando administradas apropriadamente, mas uma inoculação isolada pode deixar de produzir imunidade em até 20% dos cães.

O risco é avaliado de acordo com o tipo de animal (os morcegos são sempre considerados com alta probabilidade de serem raivosos; guaxinins, gambás e raposas o são em muitas áreas), a extensão e a localização da ferida (a infecção é mais comum depois de mordidas na cabeça ou nas mãos, ou se os ferimentos têm contaminação salivar extensa, ou não é feita sua limpeza de maneira rápida e meticulosa), a área geográfica (a raiva urbana é rara ou inexistente nas cidades dos EUA; raiva rural é possível, especialmente fora dos EUA) e a história de vacinação animal (baixo risco, se documentada). A maioria dos casos de raiva nos EUA é causada por genótipos encontrados em morcegos; no entanto, uma história de mordida de morcego raramente é obtida. Vírus em aerossol em cavernas habitadas por morcegos têm causado infecção.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Parestesias no sítio da mordedura geralmente são os primeiros sintomas. Seguem-se ansiedade inespecífica, excitabilidade ou depressão, depois espasmos musculares, sialorreia, hidrofobia, delírio e letargia. A deglutição, ou mesmo a sensação de ar soprado na face pode causar espasmos faringianos. Convulsões, febre, paralisias de nervos cranianos, coma e morte seguem-se dentro de 7-14 dias depois do início. Em uma minoria de pacientes, os componentes espásticos inicialmente estão ausentes, e os sintomas são, primariamente, paralisia flácida e deficits de nervos cranianos. Os componentes furiosos aparecem subsequentemente.

B. Achados laboratoriais

A leucocitose é comum. O LCS geralmente é normal, ou pode mostrar elevação de proteína e pleocitose de células mononucleares. Estudos de imagem cerebral e eletroencefalografia não são diagnósticos.

A infecção em um animal pode ser determinada pelo uso de teste de anticorpo fluorescente para examinar tecido cerebral para antígeno. O vírus da raiva é excretado na saliva de seres humanos infectados, mas o diagnóstico geralmente é feito pela detecção de antígeno em raspados ou amostras de tecidos com epitélio ricamente inervado, como a córnea ou a linha do cabelo na nuca. Os clássicos corpúsculos de inclusão citoplásmica de Negri no tecido cerebral nem sempre estão presentes. A soroconversão ocorre depois de 7-10 dias.

Diagnóstico diferencial

Falta de obtenção da história de mordida em áreas onde a raiva é rara pode retardar o diagnóstico. Outros distúrbios a serem considerados incluem encefalopatia parainfecciosa; encefalite por herpes simples, vírus veiculados por mosquitos, outros vírus; síndrome de Guillain-Barré.

Prevenção

Ver Capítulo 9 para informações relativas à vacinação e à profilaxia pós-exposição. A globulina imune antirrábica e a vacina de células diploides têm tornado a profilaxia mais efetiva e minimamente tóxica. Visto que a raiva é quase sempre fatal, exposições presumíveis devem ser manejadas cuidadosamente.

Tratamento e prognóstico

A sobrevivência é rara, mas tem sido relatada em pacientes recebendo cuidados intensivos meticulosos e uma variedade de terapias antivirais de benefício não comprovado. O diagnóstico precoce é importante para a proteção e a profilaxia de indivíduos expostos ao paciente.

Wilde H et al.: Management of human rabies. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008;102:979.

INFECÇÕES POR RIQUÉTSIAS

As riquétsias são cocobacilos pleomórficos gram-negativos, que são parasitas intracelulares obrigatórios. As doenças por riquétsias frequentemente são incluídas no diagnóstico diferencial de exantemas febris, embora algumas (notadamente a febre Q) não sejam caracterizadas por exantema. Cefaleia intensa é um sintoma proeminente. O endotélio é o tecido-alvo primário, e a vasculite subsequente é responsável pela doença grave.

Todas as riquetsioses, exceto a febre Q, são transmitidas por contato cutâneo com artrópodes, ou por picada, ou por contaminação de soluções de continuidade da pele com fezes de carrapatos. Evidências de tal contato por anamnese ou exame físico podem estar faltando completamente, em especial em crianças menores. Muitas vezes, a distribuição geográfica do vetor é o determinante primário para suspeita dessas infecções. O tratamento, frequentemente, deve ser empírico. Muitos antimicrobianos novos de largo espectro são inativos contra estes microrganismos com deficiência de parede celular; a tetraciclina geralmente é efetiva.

EHRLICHIOSE HUMANA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em área endêmica onde carrapatos são ativos.
- Picada de carrapato notada (~ 75%).
- Febre, cefaleia, exantema (~ 67%), sintomas gastrintestinais.
- Leucopenia, trombocitopenia, transaminases séricas elevadas, hipoalbuminemia.
- Diagnóstico definitivo pela sorologia específica.

Espécies de *Ehrlichia* são responsáveis por pancitopenia febril em animais. Em seres humanos, a *Ehrlichia sennetsu* causa uma síndrome semelhante à mononucleose vista no Japão e na Malásia. Um agente da ehrlichiose humana norte-americana foi identificado como *Ehrlichia chaffeensis*. Os hospedeiros reservatórios provavelmente são roedores silvestres, veados e carneiros; carrapatos são os vetores. A maioria dos casos causados por este agente é notificada nos Estados do centro-sul, sudeste e litoral médio do Atlântico. Arkansas, Missouri, Kentucky, Tennessee e Carolina do Norte são áreas de alta prevalência. Quase todos os casos ocorrem entre março e outubro, quando os carrapatos estão ativos.

Uma segunda síndrome de ehrlichiose, vista nos Estados superiores do médio-oeste e nordeste (Connecticut, Wisconsin, Minnesota e New York são áreas de alta prevalência), é causada por *Anaplasma phagocytophilum* e *Ehrlichia ewingii*.

E. chaffeensis tem uma predileção por células mononucleares, ao passo que *A. phagocytophilum* e *E. ewingii* infectam e produzem inclusões citoplásmicas em granulócitos. Por isso, as doenças causadas por estes agentes são referidas como ehrlichiose monocítica humana ou ehrlichiose granulocítica humana, respectivamente. Ehrlichiose, doença de Lyme e babesiose compartilham alguns carrapatos vetores; assim, infecções duplas são comuns e devem ser consideradas em pacientes que deixam de responder ao tratamento.

Achados clínicos

Em aproximadamente 75% dos pacientes, uma história de picada de carrapato pode ser obtida. A maioria dos pacientes restantes relata ter estado em uma área infestada por carrapatos. O período de incubação habitual é de 5-21 dias.

A. Sinais e sintomas

A febre está presente universalmente e a cefaleia é comum (menos em crianças). Sintomas gastrintestinais (dor abdominal, anorexia, náusea e vômitos) são relatados na maioria dos pacientes pediátricos. Edema distal dos membros pode ocorrer em crianças. Calafrios, fotofobia, conjuntivite e mialgia ocorrem em mais de metade dos pacientes. Exantema está presente em dois terços das crianças com ehrlichiose monocítica, mas é menos comum (~ 50%) na ehrlichiose granulocítica. A erupção pode ser eritematosa, macular, papulosa, petequial, escarlatiniforme, ou com vasculite. Meningite ocorre. Pneumonite intersticial, síndrome da distrição respiratória aguda e insuficiência renal ocorrem em casos graves. O exame físico revela exantema (não nas áreas palmoplantares), leve adenopatia e hepatomegalia. Em crianças sem um exantema, a infecção pode se apresentar como uma febre de origem desconhecida.

B. Achados laboratoriais

As anormalidades laboratoriais incluem leucopenia com desvio para a esquerda, linfocitopenia, trombocitopenia e níveis elevados de aminotransferases. Hipoalbuminemia e hiponatremia são comuns. Coagulação intravascular disseminada pode ocorrer em casos graves. A anemia afeta um terço dos pacientes. O diagnóstico definitivo é feito por sorologia, ou por um título alto isolado, ou por um aumento de quatro vezes nos títulos. O CDC and Prevention usa antígenos apropriados em um teste de anticorpos imunofluorescentes, a fim de distinguir entre os agentes etiológicos. Inclusões intracitoplásmicas (mórulas) podem ser observadas ocasionalmente em células mononucleares, na ehrlichiose monocítica, e geralmente são vistas em células polimorfonucleares do sangue periférico ou medula óssea, na ehrlichiose granulocítica. Teste de PCR específico está disponível para o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Em regiões onde estas infecções existem, a ehrlichiose deve ser incluída no diagnóstico diferencial de crianças que se apresentam, durante a estação dos carrapatos, com febre, leucopenia, ou trombocitopenia (ou ambas), e níveis aumentados de transaminase sérica. O diagnóstico diferencial inclui choque séptico ou tóxico, outras infecções por riquétsias (especialmente febre maculosa das Montanhas Rochosas), febre dos carrapatos do Colorado, leptospirose, borreliose de Lyme, febre recorrente, EBV, CMV, hepatite viral e outras infecções virais, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico e leucemia.

Tratamento e prognóstico

Infecções assintomáticas, ou clinicamente leves e não diagnosticadas, são comuns em algumas áreas endêmicas. A doença pode durar várias semanas, se não tratada. Um quarto das crianças hospitalizadas requer cuidados intensivos. Meningoencefalite e déficits neurológicos persistentes ocorrem em 5-10% dos pacientes. A doxiciclina, 2-4 mg/kg/dia a cada 12 h (máximo de 100 mg por dose) por 7-10 dias, é o tratamento de escolha. Os pacientes com suspeita de doença devem ser tratados concomitantemente às tentativas de estabelecer o diagnóstico. A resposta à terapia deve ser evidente em 24-48 h. Mortes são incomuns em crianças, mas ocorrem. O comprometimento imune é um fator de risco para gravidade da doença.

Hamburg BJ et al.: The importance of early treatment with doxycycline in human ehrlichiosis. Medicine 2008;87:53 [PMID: 18344803].

Schutze GE et al.: Human monocytic ehrlichiosis in children. Pediatr Infect Dis J 2007;26:475 [PMID: 17529862].

FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em área endêmica onde carrapatos estão ativos.
- Febre, exantema (palmoplantar), sintomas gastrintestinais, cefaleia.
- Picada de carrapato (50%).
- Trombocitopenia, hiponatremia.
- Diagnóstico definitivo por sorologia específica.

Rickettsia rickettsii causa uma das muitas doenças similares veiculadas por carrapatos, caracterizadas por febre e exantema, que ocorrem em todo o mundo. Muitas recebem seus nomes por sua área geográfica. Em todas, exceto a febre maculada das Montanhas Rochosas e o tifo murino, há uma escara característica no sítio da mordida chamada de *tache noire*. Cães e roedores, assim como mamíferos grandes são reservatórios de *R. rickettsii*.

A febre maculosa das Montanhas Rochosas é a mais grave e a mais importante (~ 1.000 casos por ano) destas infecções, nos EUA. Ela ocorre predominantemente ao longo do litoral leste; nos Estados do sudeste; e em Arkansas, Texas, Missouri, Kansas e Oklahoma. A maioria dos casos acomete crianças expostas em áreas rurais, de abril a setembro. Visto que a fixação do carrapato durando 6 h ou mais é necessária, a remoção frequente de carrapatos é uma medida preventiva.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Depois do período de incubação de 3-12 dias (média, sete dias), há febre alta (> 40°C, frequentemente descontrolada), em geral de início abrupto, mialgia, cefaleia grave e persistente (retro-orbitária; menos óbvia em lactentes), toxemia, fotofobia, vômitos e diarreia. Um exantema ocorre em mais de 95% dos pacientes e aparece 2-6 dias depois do início da febre como máculas e pápulas; muito característico (65%) é o envolvimento das áreas palmoplantares e extremidades. O exantema torna-se petequial e se espalha centralmente. Conjuntivite, esplenomegalia, edema, meningismo, irritabilidade e confusão podem ocorrer.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são inespecíficos e refletem vasculite difusa: trombocitopenia, hiponatremia, leucopenia discreta inicial, proteinúria, provas de função hepática levemente anormais, hipoalbuminemia e hematúria. Pleocitose do LCS é comum. O diagnóstico sorológico é obtido com métodos de anticorpo fluorescente indireto ou aglutinação de látex, mas, geralmente, só 7-10 dias depois do início da doença. Biópsia de pele com coloração fluorescente específica pode dar o diagnóstico dentro da primeira semana de doença.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui meningococemia, sarampo, meningite meningocócica, sepse estafilocócica, infecção por enterovírus, leptospirose, febre dos carrapatos do Colorado, escarlatina, tifo murino, doença de Kawasaki e ehrlichiose.

Tratamento e prognóstico

Para ser efetiva, a terapia para febre maculosa das Montanhas Rochosas deve ser iniciada logo cedo e se baseia, frequentemente, em um diagnóstico presuntivo antes do início do exantema, em áreas endêmicas. É importante lembrar que apresentações atípicas, tal como a ausência do exantema patognomônico, levam com frequência, ao atraso do tratamento apropriado. A doxiciclina é o agente de escolha para crianças, independentemente da idade. O tratamento deve ser continuado por dois ou três dias depois que a temperatura tenha retornado ao normal por um dia inteiro. Recomenda-se um mínimo de 10 dias de terapia.

As complicações e os óbitos resultam de vasculite grave, especialmente no cérebro, no coração e nos pulmões. A taxa de mortalidade é de 5-7%. Deficits neurológicos persistentes ocorrem. O atraso no tratamento é um determinante importante da mortalidade.

Buckingham SC et al.: Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of Rocky Mountain spotted fever. J Pediatr 2007;150:180 [PMID: 17236897].

Dantes-Torres F: Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis 2007;7:724 [PMID: 17961858].

TIFO ENDÊMICO (TIFO MURINO)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência em área endêmica.
- Febre por 10-14 dias.
- Cefaleia, calafrios, mialgia.
- Exantema maculopapular estendendo-se do tronco às extremidades (não nas áreas palmoplantares) 3-7 dias depois do início da febre.
- Diagnóstico definitivo por sorologia.

O tifo endêmico está presente na região sul dos EUA, principalmente no sul do Texas e no sul da Califórnia. A doença é transmitida por pulgas de roedores infectados, de suas fezes em arranhões, ou por inalação. Gatos domésticos, cães e sariguês podem desempenhar um papel na transmissão de casos suburbanos. Nenhuma escara aparece no sítio de inoculação, que pode passar despercebido. O período de incubação é de 6-14 dias. Cefaleia, mialgia e artralgia e calafrios pioram lentamente. A febre pode durar 10-14 dias. Depois de 3-8 dias, aparece um exantema. Máculas e pápulas no tronco se espalham para as extremidades;

o exantema raramente é petequial. A erupção regride em menos de cinco dias. A localização do exantema no tifo, poupando as áreas palmoplantares, ajuda a distinguir a doença da febre maculosa das Montanhas Rochosas. A erupção pode estar ausente em 20-40% dos pacientes. Hepatomegalia pode estar presente. Sintomas intestinais e respiratórios podem ocorrer. Trombocitopenia discreta e enzimas hepáticas elevadas podem estar presentes. A enfermidade geralmente é autolimitada e mais leve que o tifo epidêmico. Sintomas neurológicos mais prolongados têm sido descritos. Doxiciclina é o fármaco de escolha. A terapia em geral não é necessária. O tratamento por três dias habitualmente é suficiente. Testes de anticorpo fluorescente e Elisa estão disponíveis.

Das A, Geever DL: A teenager with prolonged fever. Ped Infect Dis J 2009;28:756, 760 [PMID: 19633527].

Purcell K et al.: Murine typhus in children, south Texas. Emerg Infect Dis 2007;13:926 [PMID: 17553239].

FEBRE Q

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Exposição a animais de fazenda (carneiros, cabras, gado bovino) e de estimação.
- Doença semelhante à gripe (febre, cefaleia intensa, mialgia).
- Tosse; pneumonia atípica.
- Hepatomegalia e hepatite.
- Diagnóstico por sorologia.

A *Coxiella burnetii* é transmitida por inalação, em vez de por picada de artrópode. A febre Q também é diferenciada de outras doenças por riquétsias pela ocorrência incomum de manifestações cutâneas e pela proeminência de doença pulmonar. Os tecidos do parto e excrementos de animais domésticos e de alguns roedores são as principais fontes infecciosas. O leite não pasteurizado de animais infectados também pode veicular a doença.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitos pacientes têm uma síndrome gripal autolimitada de calafrios, febre, cefaleia intensa e mialgia de início abrupto, ocorrendo 10-30 dias depois da exposição. Dor abdominal, vômitos, dor torácica e tosse seca são proeminentes em crianças. O exame do tórax pode revelar alguns achados, como em outras pneumonias atípicas. Hepatoesplenomegalia é comum. A enfermidade dura 1-4 semanas e frequentemente está associada à perda de peso.

B. Achados laboratoriais

Leucopenia com desvio para a esquerda é característica. Trombocitopenia é incomum, uma distinção adicional de outras doenças sintomáticas por riquétsias. Os níveis de aminotransferase e γ-glutamil transferase estão elevados. O diagnóstico é feito pelo achado de uma resposta de anticorpo fixador de complemento (aumento de quatro vezes ou título alto isolado) ao microrganismo fase II. A infecção crônica é indicada por anticorpo contra o microrganismo fase 1. Testes de IgM Elisa e PCR específicos também estão disponíveis.

C. Estudos de imagem

Pneumonite ocorre em 50% dos pacientes. Infiltrados múltiplos segmentares são comuns, mas o aspecto radiológico não é patognomônico. Consolidação e derrame pleural são raros.

Diagnóstico diferencial

No cenário epidemiológico apropriado, a febre Q deve ser considerada ao se avaliar causas de pneumonias atípicas, como *M. pneumoniae*, vírus, *Legionella* e *C. pneumoniae*. Ela também deve ser incluída entre as causas de hepatite leve a moderada sem exantema, nem adenopatia, em crianças com exposição a animais de fazenda.

Tratamento e prognóstico

Tipicamente, a doença sem tratamento dura 1-2 semanas. Uma complicação é a doença crônica, que implica, frequentemente, miocardite ou hepatite granulomatosa. A meningoencefalite também é uma complicação rara.

C. burnetii também é uma das causas da chamada endocardite com cultura negativa. A endocardite é difícil de tratar; a mortalidade aproxima-se de 50%. A evolução da doença não complicada é encurtada com tetraciclina; doxiciclina é a preferida. A terapia é continuada por vários dias depois que o paciente fica afebril. As quinolonas também são efetivas.

Cutler SJ et al.: Q fever. J Infect 2007;54:313 [PMID: 17147957].

Terheggen U, Leggat PA: Clinical manifestations of Q fever in adults and children. Travel Med Infect Dis 2007;5:159 [PMID: 17448942].

Tissot-Dupont H, Raoult D: Q fever. Infect Dis Clin North Am 2007;22:505 [PMID: 17855387].

39 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Elizabeth J. McFarland, MD

Considerações gerais

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que infecta primariamente as células do sistema imune. A função e o número dos linfócitos T CD4 e outras células afetadas são diminuídos pela infecção por HIV, com efeitos profundos sobre a imunidade, tanto humoral como mediada por células. Na ausência de tratamento, a infecção por HIV causa incompetência imune generalizada, levando a condições que satisfazem a definição de síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) CDC, diagnósticos da categoria C; (Quadro 39-1) e, finalmente, à morte. O HIV é transmitido por contato sexual, exposição percutânea a sangue contaminado (p. ex., uso de drogas injetáveis ou transfusão com produtos de sangue contaminado) e transmissão de mãe para filho (vertical). O tratamento com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART = *highly active antiretroviral therapy*) transformou esta doença de uniformemente fatal dentro de anos do diagnóstico em uma doença crônica.

O diagnóstico de infecção por HIV baseia-se em testes laboratoriais específicos, que diferem com base na idade do paciente e no modo de transmissão. Este capítulo discute a exposição perinatal ao HIV e a infecção estabelecida por HIV. Informações sobre a infecção aguda por HIV, adquirida por meio de fatores de risco comportamentais, são encontradas no Capítulo 42.

LACTENTE COM EXPOSIÇÃO PERINATAL AO HIV

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

Crianças com idade < 18 meses e nascidas de mãe infectada com HIV:

- Definitivamente infectadas:
  - Resultados positivos em duas determinações separadas em sangue ou tecido (exclusive sangue do cordão) para um ou mais dos seguintes testes de detecção de HIV: detecção de ácido nucleico do HIV (DNA ou RNA), antígeno HIV (p24), cultura de HIV.
- Definitivamente não infectadas:
  - Dois testes negativos de detecção do ácido nucleico (DNA ou RNA) do HIV em espécimes separados, um obtido em idade ≥ 1 mês, e o outro em idade ≥ 4 meses.

  Ou
  - Dois testes negativos de anticorpo HIV em espécimes separados, obtidos em idade ≥ 6 meses.

  E
  - Nenhuma outra evidência laboratorial (testes de ácido nucleico positivos anteriores) ou evidência clínica de infecção por HIV/Aids (ver Quadro 39-1).
- Presumivelmente não infectadas:
  - Dois testes de detecção de ácido nucleico (DNA ou RNA) do HIV negativos em espécimes separados, um obtido em idade ≥ 14 dias e o outro em idade ≥ 4 semanas.

  Ou
  - Um teste de detecção de ácido nucleico do HIV negativo obtido em idade ≥ 8 semanas.

  Ou
  - Um teste de anticorpo HIV negativo obtido em idade ≥ 6 meses

  E
- Nenhuma outra evidência laboratorial (testes de ácido nucleico positivos anteriores) ou evidência clínica de infecção por HIV/Aids (ver Quadro 39-1).

Patogênese

A transmissão perinatal pode ocorrer no útero, no momento do parto ou pelo leite materno. Os fatores de risco associados à transmissão de mãe para filho incluem RNA do HIV plasmático materno elevado, estágio avançado da doença materna, contagem baixa de linfócitos CD4, parto prematuro e fatores relacionados com exposição aumentada ao sangue materno ou secreções cervicais no momento do parto (p. ex., duração da ruptura das

Quadro 39-1 Categorias clínicas de crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Categoria N: Assintomática
- Nenhum sinal ou sintoma, ou somente uma das condições listadas na categoria A

Categoria A: Levemente sintomática
- Tendo duas ou mais das seguintes condições:
  - Linfadenopatia
  - Hepatomegalia
  - Esplenomegalia
  - Dermatite
  - Parotidite
  - Infecção de vias respiratórias superiores, sinusite, ou otite média, recorrente ou persistente

Categoria B: Moderadamente sintomática
- Tendo sintomas atribuídos à infecção por HIV além daqueles nas categorias A ou C
- *Exemplos:*
  - Anemia, neutropenia, trombocitopenia
  - Meningite bacteriana, pneumonia, sepse (episódio único)
  - Candidíase, orofaringiana, persistindo > 2 meses
  - Miocardiopatia
  - Infecção por citomegalovírus com início em idade < 1 mês
  - Diarreia, recorrente ou crônica
  - Hepatite
  - Estomatite, bronquite, pneumonite, esofagite, recorrente pelo herpes-vírus simples, com idade < 1 mês
  - Herpes-zóster, dois ou mais episódios, ou mais de um dermátomo
  - Leomiossarcoma
  - Pneumonia intersticial linfoide
  - Nefropatia
  - Nocardiose
  - Febre persistente
  - Toxoplasmose com início em idade < 1 mês
  - Varicela, complicada

Categoria C: Gravemente sintomática
- Infecções bacterianas sérias, múltiplas ou recorrentes
- Candidíase, esofágica ou pulmonar
- Coccidioidomicose, disseminada
- Criptosporidiose ou isosporíase com diarreia em idade > 1 mês
- Infecção por citomegalovírus com início em idade > 1 mês
- Encefalopatia
- Herpes-vírus simples: lesões orais persistentes, ou bronquite, pneumonite, esofagite, com idade > 1 mês
- Histoplasmose
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma
- *Mycobacterium tuberculosis,* extrapulmonar
- Infecção por *Mycobacterium*, outra espécie, disseminada
- Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia por *Salmonella*, recorrente
- Toxoplasmose cerebral com início em idade > 1 mês
- Síndrome de caquexia

Adaptado de MMWR *Recomm Rep* 1994;43(RR-12):6, 8.

membranas, presença de sangue nas secreções gástricas do neonato e primeiro a nascer no parto gemelar). Sem intervenção, 15-30% dos lactentes nascidos de mulheres infectadas com HIV serão infectados. Um risco adicional de transmissão de 15% resulta do aleitamento materno, dependendo da duração.

Na era do tratamento pré-antirretroviral, aproximadamente um terço dos lactentes infectados adquiriam a infecção por HIV no útero, como determinado por ter o vírus detectável em seu sangue, ao nascimento. Os lactentes que adquirem HIV durante o trabalho de parto e o parto têm testes para HIV negativos ao nascer, mas logo têm vírus detectáveis. O nível de viremia sobe rapidamente, atingindo um pico na idade 1-2 meses. Os lactentes têm um declínio gradual da viremia plasmática, que se estende além dos 2 anos. Isto contrasta com a viremia do adulto, a qual, tipicamente, atinge um ponto determinado 6-12 meses depois da infecção aguda. Geralmente, os lactentes têm níveis plasmáticos de vírus 10 vezes mais altos que os de adultos.

Prevenção

A taxa de transmissão vertical pode ser reduzida a menos de 1-2% pela administração de tratamento antirretroviral combinado à mãe durante a gravidez e o parto, pela implementação das intervenções obstétricas recomendadas, pela profilaxia antirretroviral adicional ao lactente durante as primeiras seis semanas depois do nascimento e pela evitação do aleitamento materno. Nos EUA, em consequência das intervenções pré-natais e perinatais, o número de casos de HIV adquiridos verticalmente é muito baixo (< 200 casos por ano). A maioria das transmissões que ocorrem envolve mulheres que não recebem terapia antirretroviral durante a gravidez, ou porque a infecção não é diagnosticada, ou devido à falta de assistência pré-natal. As taxas de transmissão de mãe para criança continuam a ser altas em cenários de recursos limitados, onde o acesso à terapia antirretroviral e a fórmulas lácteas infantis seguras é infrequente. No mundo todo, estima-se que 2 milhões de crianças estejam infectadas com HIV, a maioria delas na África, sul e sudeste Asiáticos, e partes da América do Sul. Em 2008, estima-se que houve 430.000 novas infecções e 280.000 mortes em crianças mais jovens que 15 anos.

O CDC e o American College of Obstetrics and Gynecology recomendam a inclusão do teste de HIV, com opção de recusa, como parte da assistência pré-natal de rotina para todas as mulheres grávidas. As mulheres encontradas com infecção devem ser aconselhadas com relação aos riscos e benefícios da terapia com agentes antirretrovirais. As mulheres que se apresentem em trabalho de parto, sem situação documentada quanto ao HIV, devem ser testadas para anticorpo ao HIV, usando-se testes rápidos, que dão resultados dentro de 60 minutos. As mulheres em cenários de riqueza de recursos geralmente recebem regimes de combinação de três fármacos durante a gravidez, e o neonato recebe profilaxia pós-natal, geralmente com zidovudina, por seis semanas. Se possível, a zidovudina deve ser incorporada ao regime materno, porque tem a maior eficácia e segurança dentre os fármacos disponíveis atualmente. A medicação antirretroviral materna iniciada no fim da gravidez, mesmo tão tardiamente quanto durante o trabalho de parto, ou a profilaxia do lactente iniciada dentro de 48 horas depois do nascimento também reduzem a infecção perinatal. Para as mulheres que são identificadas tardiamente, ou que deixam de ter

supressão viral em tratamento (vírus no plasma ≥ 1.000 cópias/mL), uma operação cesariana eletiva antes do trabalho de parto reduzirá o risco de transmissão em 50%.

Nos EUA, as mulheres infectadas com HIV não devem amamentar, pois há acesso a suprimentos seguros de fórmulas lácteas e água. Em países com recursos limitados, a suspensão do aleitamento materno diminui o risco de transmissão do HIV, mas coloca o lactente em risco mais alto de mortalidade por outras infecções. A sobrevida livre de HIV é semelhante para a cessação precoce do aleitamento ao seio *versus* aleitamento ao seio exclusivo até os 6 meses. Estudos têm demonstrado que o tratamento do lactente com um só fármaco antirretroviral durante os primeiros meses de vida, nos quais ocorre o aleitamento materno, diminuirá a transmissão. Da mesma forma, o tratamento da mãe com fármacos antirretrovirais reduz a transmissão pelo leite. Não se sabe que modo de profilaxia é mais efetivo. Infelizmente, muitas mulheres não têm possibilidade de acesso a estes medicamentos.

Achados clínicos

Uma síndrome de infecção primária raramente é reconhecida, seguindo-se à aquisição perinatal. Os recém-nascidos com infecção perinatal por HIV raramente são sintomáticos ao nascer. O tamanho e as características físicas não são diferentes dos neonatos não infectados. Contudo, 75-95% demonstrarão algum sinal (a maioria inespecíficos) em torno de 1 ano de idade. Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, parotidite e infecções recorrentes do trato respiratório são sinais associados à doença leve. Infecções bacterianas graves, doença neurológica progressiva, anemia e febre estão associadas à sobrevida mais curta.

Achados laboratoriais

Pode-se determinar se lactentes expostos estão infectados ou não com o uso de testes para ácido nucleico viral (DNA ou RNA). A maioria dos lactentes infectados terá ácido nucleico viral detectável pelas 2 semanas de vida, e quase todos terão vírus detectável por volta de 4 semanas. Assim, os lactentes com exames negativos, tanto às 2 como às 4 semanas, têm mais de 95% de chances de não estar infectados e são considerados presumivelmente não infectados. A ausência definitiva de infecção é definida por teste de ácido nucleico do HIV negativo com mais de 1 e 4 meses. Os lactentes alimentados ao seio podem adquirir HIV em qualquer ocasião, até que sejam completamente desmamados. Para confirmar ausência de infecção por HIV, os testes de ácido nucleico do HIV devem ser feitos pelo menos seis semanas depois da última exposição. O diagnóstico de infecção requer documentação de um teste de ácido nucleico de HIV positivo em duas ocasiões separadas, em qualquer idade.

Os lactentes nascidos de mães infectadas com HIV terão anticorpos a HIV — independentemente do estado de infecção — devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos. Os anticorpos maternos para HIV desaparecem em todas as crianças pelos 18 meses. Após 12-18 meses de idade, a maioria dos médicos obterá testes de anticorpo para HIV, a fim de demonstrar a reversão ao estado de soronegativo, confirmando, assim, a ausência de infecção.

Complicações

Os lactentes infectados com HIV têm um alto risco de sofrer pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, com o pico de incidência na idade de 2-6 meses. Assim, profilaxia para pneumonia por *P. jiroveci* é dada aos lactentes de mães infectadas com HIV, começando na idade de 4-6 semanas, até que eles sejam demonstrados como presumivelmente não infectados. Os lactentes que satisfazem os critérios para ser presumivelmente não infectados antes da idade de 6 semanas não precisam iniciar a profilaxia.

Alguns estudos de crianças nascidas de mães infectadas com HIV têm encontrado sintomas compatíveis com toxicidade de mitocôndrias. Há plausibilidade biológica para esta toxicidade, porque os fármacos análogos a nucleosídeos usados durante a gravidez para prevenir transmissão podem causar toxicidade mitocondrial em alguns casos de uso prolongado. Entretanto, outros estudos não confirmam os achados. O assunto permanece controvertido, mas, hoje, está claro que o benefício do tratamento pré-natal para prevenir a transmissão do HIV supera o risco potencial.

As crianças que têm sido expostas ao HIV e à profilaxia com fármaco antirretroviral são geralmente sadias, sem resultados adversos sérios ainda comprovados como relacionados com a exposição ao HIV. Taxas altas de problemas de saúde mental e comportamentais têm sido relatadas em crianças expostas ao HIV, mas não se sabe se tais achados são um resultado direto de sua exposição ao HIV e a antirretrovirais, ou a outras condições pré-natais e ambientais. Estudos estão em andamento para examinar estas crianças para efeitos sutis e/ou tardios da exposição ao HIV e a antirretrovirais, que possam afetar o crescimento, o desenvolvimento neurocognitivo e a função orgânica.

INFECÇÃO POR HIV

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Teste de anticorpo HIV positivo com um teste *Western blot* de confirmação positivo, ambos confirmados em duas amostras.
- Teste de DNA do HIV positivo.
- RNA do HIV positivo na maioria dos pacientes não tratados.

Patogênese

A infecção por HIV adquirida antes da idade de 13 anos deve-se mais comumente à transmissão perinatal (discutida). A atividade sexual (tanto heterossexual como homossexual) é o principal modo de transmissão depois da puberdade, com um número menor de casos resultantes do compartilhamento de agulhas contaminadas. Como um resultado da triagem cuidadosa de doadores e dos testes do sangue a ser doado, a transmissão do HIV causada por hemoderivados é muito rara atualmente (1:2.000.000 de transfusões).

Seguindo-se à aquisição do HIV através de uma superfície mucosa, o vírus é transportado aos gânglios linfáticos regionais e, aproximadamente 48 h depois da infecção, o vírus replicante

é encontrado em todos os tecidos linfoides. Modelos primatas não humanos usando um vírus correlato indicam que uma perda maciça de linfócitos T auxiliares CD4 ocorre durante os primeiros dias de infecção. Durante a infecção aguda, altos níveis de HIV são detectados na corrente sanguínea. Em adultos, o nível de viremia declina sem terapia concomitante, com o aparecimento de uma resposta imune do hospedeiro específica para o HIV, e a viremia no plasma geralmente alcança um estado de nível constante cerca de seis meses depois da infecção primária. A quantidade de vírus presente no plasma naquele ponto, e daí em diante, é preditiva da velocidade de progressão da doença para o indivíduo. Apesar da replicação do vírus em andamento, ocorre um período de latência clínica, durando de um ano a mais de 12 anos, durante o qual a pessoa infectada é assintomática. O vírus e as respostas imunes anti-HIV estão em um estado de equilíbrio, com altos níveis de produção e destruição do vírus contrabalançados pela produção e destruição de linfócitos CD4. Finalmente, o desequilíbrio favorece o vírus, e a carga viral aumenta à medida que a contagem de linfócitos CD4 declina.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações descritas nesta seção têm probabilidade de ser observadas em crianças com infecção não tratada, ou naquelas que não respondem à terapia. As crianças que recebem tratamento antirretroviral efetivo geralmente têm poucos sintomas, a maioria dos quais se origina do uso destes medicamentos.

1. Infecção aguda primária — Sintomas inespecíficos (p. ex., enfermidade leve semelhante à gripe ou à mononucleose) ocorrem em 30-90% das infecções novas 2-4 semanas depois da exposição, na infecção primária adquirida por adultos e adolescentes por meio de comportamento de alto risco, mas podem não ser trazidos à atenção médica. Uma *síndrome retroviral aguda*, que está presente em cerca de 50% dos pacientes, geralmente é indistinguível de outras doenças virais em relação à febre, mal-estar geral e sintomas respiratórios superiores. Aspectos distintivos incluem linfadenopatia generalizada, erupção cutânea, ulcerações orais e genitais, meningite asséptica e monilíase oral. Depois da doença aguda, sinais e sintomas podem estar ausentes por muitos anos.

2. Estadiamento da doença e Aids — O CDC desenvolveu critérios de estadiamento da doença para crianças infectadas com HIV (ver Quadro 39-1; Quadro 39-2). Os critérios incorporam sintomas clínicos, variando em sem sintomas a sintomas leves, moderados e graves (categorias N, A, B e C, respectivamente), e contagens de linfócitos CD4 ajustadas para idade (categorias imunológicas 1, 2, ou 3, correspondendo a nenhuma supressão, supressão moderada, ou supressão grave, respectivamente). Cada criança é classificada tanto por contagem de linfócitos CD4 quanto por categoria clínica. O estágio da doença é uma indicação do grau de sua progressão. Como tal, ele é preditivo da morbidade e mortalidade subsequentes em pacientes não tratados, sendo um dos critérios considerados para iniciar a terapia antirretroviral e começar a profilaxia primária de infecções oportunistas.

O diagnóstico clínico de Aids é feito quando uma criança infectada com HIV desenvolve alguma das infecções oportunistas, neoplasias malignas, ou condições listadas na categoria C dos critérios de estadiamento da doença do CDC (ver Quadro 39-1). Em adultos e adolescentes, os critérios para um diagnóstico de Aids também incluem contagens absolutas de linfócitos CD4 de 200/μL ou menos.

3. Sintomas inespecíficos — Durante a doença em estágio inicial ou tardio, podem haver enfermidades frequentes (em geral, otite média ou sinusite recorrente), além de ganho de peso pobre, tosse crônica, diarreia crônica, retardo do desenvolvimento, febres inexplicáveis, sudorese noturna, linfadenopatia generalizada, tumefação de parótidas ou hepatoesplenomegalia. O retardo do crescimento pode ser observado bem no início, aos 4 meses, em alguns lactentes. Estes achados iniciais comuns podem estar presentes durante anos, em uma criança que está bem, afora isso.

4. Infecções relacionadas com imunodeficiência — Disfunção imune progressiva, tanto em respostas humorais como mediadas por células, resulta em susceptibilidade a infecções. Episódios de bacteriemia, especialmente por *Streptococcus pneumoniae*, ocorrem em taxas de 3 por 100 crianças-anos sem HAART, diminuindo para 0,36 por 100 crianças-anos com HAART, mas isto permanece pelo menos três vezes mais alto que em crianças não infectadas pelo HIV. Infecções com *Mycobacterium tuberculosis* são uma causa importante de morbidade em países com taxas elevadas de tuberculose (TB) endêmica. Herpes-zóster ("cobreiro") ocorre 10 vezes mais frequentemente entre crianças infectadas com HIV não tratadas em comparação com crianças sadias pareadas por idade. As lesões de herpes simples recorrente podem ser grandes, dolorosas e persistentes. Da mesma

Quadro 39-2 Categorias imunológicas com base em contagens de linfócitos CD4 específicas por idade e porcentagens do total de linfócitos

	Idade da criança					
	< 12 meses		1-5 anos		6-12 anos	
Categoria imunológica	Células/μL	%	Células/μL	%	Células/μL	%
1. Nenhuma evidência de supressão	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2. Evidência de supressão moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Evidência de supressão grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Adaptado de MMWR *Recomm Rep* 1994;43(RR-12):4.

forma, úlceras aftosas persistentes podem causar morbidade significativa. A imunodeficiência em estágio tardio é acompanhada por susceptibilidade a uma variedade de patógenos oportunistas. A pneumonia causada por *P. jiroveci* é o diagnóstico mais comum para definição de Aids em crianças com infecção por HIV não reconhecida. A incidência é mais alta entre as idades de 2 e 6 meses e, frequentemente, é fatal durante este período. Os sintomas são difíceis de distinguir daqueles da pneumonia viral ou atípica (ver Capítulo 41). Infecções mucocutâneas persistentes por *Candida* (orais, cutâneas e vaginais) são comuns. A esofagite por *Candida* acontece na doença mais avançada. Em crianças com imunossupressão grave, as infecções por citomegalovírus (CMV) podem resultar em doença disseminada, hepatite, gastrenterite, retinite e encefalite.

Infecção disseminada com o complexo *Mycobacterium avium* (MAC = *Mycobacterium avium complex*), apresentando-se com febre, sudorese noturna, perda de peso, diarreia, fadiga, linfadenopatia, hepatomegalia, anemia e granulocitopenia, ocorre em crianças infectadas que têm contagens de linfócitos CD4 abaixo de 50-100/μL. Vários patógenos diarreicos que causam sintomas leves, autolimitados em pessoas sadias, podem resultar em diarreia crônica, grave, em pessoas infectadas com HIV. Estes incluem *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidia*, *Cyclospora*, *Isospora belli*, *Giardia lamblia* e patógenos bacterianos. A infecção crônica por parvovírus, manifestada por anemia, pode ocorrer. A reativação de toxoplasmose raramente acontece em crianças.

5. Doença de sistemas orgânicos — A infecção por HIV pode causar diretamente uma variedade de sintomas de sistemas orgânicos que incluem encefalopatia, pneumonite, hepatite, diarreia, supressão hematológica, nefropatia e miocardiopatia. Em média, as crianças infectadas com HIV têm o funcionamento neuropsicológico mais baixo que o normal; cargas virais mais altas correlacionam-se com anormalidades mais graves. Em muitas crianças, os deficits neuropsicológicos não se normalizam quando a terapia antirretroviral é iniciada, apesar da supressão da viremia. Sem tratamento antirretroviral, a encefalopatia aflige 20% ou mais das crianças infectadas com HIV. Os sintomas incluíam microcefalia adquirida, deficit motor progressivo, ataxia, paralisia pseudobulbar e a deficiência em atingir (ou perda de) marcos do desenvolvimento. Crianças mais velhas podem ter sintomas similares aos observados em adultos infectados, como alterações graduais do estado mental, que afetam inicialmente a amplitude de atenção e a memória.

A pneumonite intersticial linfoide, que é comum em crianças não tratadas com infecção por HIV, caracteriza-se por um infiltrado peribrônquico difuso e intersticial composto de linfócitos e plasmócitos. Ela pode ser assintomática, ou associada a tosse seca, hipoxemia, dispneia ou sibilos ao exercício e baqueteamento dos dedos. As crianças com este distúrbio frequentemente têm aumento de glândula parótida e linfadenopatia generalizada.

6. Neoplasias malignas — As crianças com HIV estão em risco aumentado de neoplasias malignas. Os tumores que ocorrem mais comumente são linfomas não Hodgkin, que podem surgir em sítios extraganglionares incomuns (SNC, ossos, trato gastrintestinal, fígado ou pulmões). A infecção cervical com papilomavírus humano tem maior probabilidade de progredir para neoplasia em mulheres adolescentes com infecção por HIV, e a velocidade de progressão não é alterada pela HAART. O carcinoma anal devido ao papilomavírus humano também é uma preocupação. O sarcoma de Kaposi — uma neoplasia maligna comum entre homossexuais masculinos infectados com HIV — raramente ocorre em crianças. Há uma frequência aumentada de leiomiossarcomas.

B. Achados laboratoriais

O anticorpo para HIV é mensurado por ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Elisa; padrão), ou testes rápidos de anticorpo. Deve ser realizado um teste de confirmação, em geral um *Western blot*, porque indivíduos ocasionalmente têm anticorpos não virais com reação cruzada, que resultam em um Elisa ou teste rápido falso-positivo. Nas semanas iniciais depois da infecção aguda com HIV, adquirida por comportamentos de alto risco, o anticorpo para HIV pode estar ausente. A maioria dos pacientes fará soroconversão por volta de seis semanas, mas, ocasionalmente, a soroconversão não ocorre por 3-6 meses. Quando se suspeita de infecção aguda por HIV, testes para vírus circulante devem ser obtidos.

O ácido nucleico do HIV — RNA (no plasma) ou DNA (em células do sangue) — pode ser detectado por vários métodos. Esses testes são altamente sensíveis, com um limite inferior de detecção de 50 cópias/mL de plasma.

A marca registrada da progressão da doença por HIV é o declínio do número absoluto e da porcentagem de linfócitos T CD4 e o percentual aumentado de linfócitos T CD8. Os valores de linfócitos T CD4 são preditivos do risco de infecções oportunistas na criança. Lactentes e crianças saudáveis têm números e percentuais de linfócitos T CD4 muito mais altos que os adultos; estes declinam gradualmente para níveis de adulto pela idade de 6 anos. Portanto, valores ajustados para a idade devem ser usados quando se avaliam os parâmetros de linfócitos T CD4 em uma criança (ver Quadro 39-2).

Hipergamaglobulinemia de IgG, IgA e IgM é característica e pode ser observada em torno da idade de 9 meses. Na fase tardia da doença, alguns indivíduos podem desenvolver hipogamaglobulinemia. Anormalidades hematológicas (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e de enzimas hepáticas podem ocorrer devido a efeitos da doença por HIV, ou, mais comumente, por efeitos adversos de medicamentos. Com o envolvimento cerebral, o líquido cerebrospinal ou pode estar normal, ou com a proteína elevada e uma pleocitose mononuclear presente.

C. Estudos de imagem

Estudos de imagem cerebral podem demonstrar atrofia e calcificação nos gânglios basais e lobos frontais, em pacientes com encefalopatia. Radiografias de tórax de crianças com pneumonite intersticial linfoide mostram infiltrados reticulonodulares difusos, ocasionalmente com adenopatia hilar.

Diagnóstico diferencial

A infecção por HIV deve estar no diagnóstico diferencial de crianças sendo avaliadas para imunodeficiência. Dependendo do grau de imunossupressão, a apresentação da infecção por HIV pode ser semelhante à de imunodeficiências de células B, células T, ou combinadas, como hipogamaglobulinemia e imunodeficiência

combinada grave (ver Capítulo 31). A infecção por HIV também deve ser considerada na avaliação de crianças com retardo do crescimento ou do desenvolvimento. As crianças ou adolescentes com infecção crônica por HIV podem se apresentar com linfadenopatia generalizada ou hepatoesplenomegalia, assemelhando-se a infecções por vírus, como EBV ou CMV. Visto que testes sanguíneos são definitivos para o diagnóstico de infecção por HIV, o diagnóstico pode ser estabelecido ou excluído prontamente. O diagnóstico de infecção crônica por HIV é feito com testes de anticorpos para HIV em uma criança com idade superior a 18 meses. Em lactentes mais jovens, um resultado negativo geralmente afasta infecção por HIV; um resultado positivo deve ser confirmado por teste para ácido nucleico viral. Em casos raros, crianças com hipogamaglobulinemia infectadas com HIV têm testes de anticorpo falso-negativos. Qualquer criança suspeita de ter infecção por HIV, cujos resultados de testes sorológicos são negativos, deve ser testada com um exame com base em ácido nucleico. A ausência de fatores de risco maternos, ou história de resultados de testes negativos durante a gravidez, particularmente se estiver faltando a documentação dos resultados, não deve dissuadir o prestador da assistência de solicitar testes para HIV, se o paciente tiver sinais compatíveis com o diagnóstico.

Tratamento

A infecção com HIV demanda um tratamento antirretroviral específico para prevenir a deterioração progressiva do sistema imune, assim como medidas profiláticas nos estágios tardios da infecção por HIV, para prevenir infecções oportunistas. Sempre que possível, as crianças devem ser inscritas em estudos de tratamento colaborativos. Informações atuais sobre ensaios clínicos podem ser obtidas em http://aidsinfo.nih.gov/ClinicalTrials/Default.aspx?MenuItem=ClinicalTrials.

Diretrizes para o tratamento de HIV, desenvolvidas por um grupo de trabalho nacional de especialistas pediátricos em HIV, estão publicadas pelo U.S. Public Health System em: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.

O paradigma do tratamento muda frequentemente; portanto, antes de se iniciar a terapia, deve ser obtida uma consulta com um especialista.

A. Medidas específicas

1. Princípios de tratamento do HIV — O tratamento do HIV visa a suprimir a replicação viral e aumentar/manter a imunidade, conforme monitorado pelos parâmetros de linfócitos T CD4. A velocidade de progressão da doença está correlacionada diretamente com o número de cópias de HIV circulando no plasma. O tratamento antirretroviral que reduz a replicação do HIV está associado a um aumento da contagem de linfócitos T CD4, à reconstituição da função imune e à parada da progressão da doença. Muitas crianças restabelecerão contagens normais de células T CD4, mesmo quando o tratamento se inicia em um estágio de doença avançado. Entretanto, o HIV persiste em células em repouso de vida longa, e a interrupção do tratamento antirretroviral resulta no reinício da viremia e no declínio dos linfócitos CD4. Portanto, o tratamento do HIV com as modalidades disponíveis atualmente deve ser uma empreitada para a vida inteira.

O FDA já aprovou 23 fármacos e várias combinações fixas de medicamentos, de cinco classes de fármacos diferentes, para o tratamento de HIV (Quadro 39-3). Ao selecionar um regime, o médico deve considerar a potência dos medicamentos, a tolerabilidade, a simplicidade de dosagem, as interações medicamentosas, a terapia farmacológica prévia e os perfis de resistência viral. O surgimento de HIV resistente a fármacos durante a terapia é um desafio importante, pois o HIV tem uma taxa de mutação espontânea alta, e o aparecimento de resistência a medicamentos durante o tratamento é frequente. Muitos fármacos antirretrovirais selecionam para mutações resistentes no vírus dentro de semanas a poucos meses, quando usados como monoterapia. A prevenção de mutações de resistência requer supressão completa, de modo que o vírus não esteja se replicando e não tenha oportunidade de gerar novas mutações. O padrão atual de terapia inicial é uma combinação de três fármacos, incluindo pelo menos dois deles com mecanismos de ação diferentes. A adesão estrita ao tratamento prescrito é crucial. Para a maioria dos regimes, 95% das doses devem ser tomadas, a fim de manter uma supressão viral completa e evitar o surgimento de resistência. Portanto, programas e serviços que aumentem a adesão são adjuvantes essenciais de qualquer regime de HAART.

2. Critérios para o início com medicamentos antirretrovirais — Determinar o tempo melhor para iniciar o tratamento é um assunto de discussão e pesquisas em andamento. Uma vez iniciada a terapia, há riscos de toxicidade medicamentosa, assim como o risco de desenvolvimento de resistência a fármacos se a adesão for subótima, limitando, assim, futuras opções de tratamento. Algumas crianças com HIV vivem muitos anos sem sintomas relacionados ao vírus. Por outro lado, o tratamento precoce preserva a função imune e protege o crescimento e desenvolvimento normais. Assim, é importante começar o tratamento quando o risco de progressão da doença superar o risco de iniciar os medicamentos. As recomendações, que são revisadas regularmente, estão publicadas em: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.

O tratamento precoce é recomendado para todos os lactentes com menos de 1 ano de idade, em razão de seu alto risco de progressão rápida para Aids ou morte. Lactentes de 6 meses de idade, com percentuais normais de CD4, têm um risco de 20% de ter Aids dentro de um ano; o risco é mais alto com percentuais de CD4 mais baixos. Um grande número de estudos, inclusive um experimento randômico de tratamento precoce *versus* tratamento adiado em lactentes demonstrou benefícios em sobrevida e em resultados clínicos e laboratoriais associados ao tratamento no início da infância. Infelizmente, taxas de supressão viral incompleta têm sido mais altas entre lactentes com antirretrovirais iniciados nos primeiros meses de vida. Não obstante, com base no benefício em sobrevida, recomenda-se o tratamento para todos os lactentes diagnosticados com infecção pelo HIV em idade inferior a 12 meses, independentemente de estado clínico, percentual de CD4 ou carga viral.

Para adolescentes e crianças com idade superior a 1 ano, a situação clínica, percentual e contagem de CD4 e carga viral são considerados antes de se iniciar o tratamento. Em qualquer idade, uma vez que estejam presentes sintomas significantes de HIV, o paciente provavelmente tem progressão da doença em andamento. Portanto, a terapia está indicada para qualquer criança ou adolescente com sintomas da categoria B ou C (exclusive

Quadro 39-3 Fármacos antirretrovirais aprovados pelo FDA

Classe ou nome do fármaco	Efeitos adversos potenciais[a]	Mecanismo de ação
Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN)	Acidose láctica (rara, mas potencialmente fatal)	Terminação da cadeia de DNA do HIV
Abacavir (ABC, Ziagen)[b]	Reação de hipersensibilidade	
Didanosina (ddI, Videx)[b]	Intolerância GI, pancreatite, neuropatia periférica, alterações da retina, hipertensão portal	
Emtricitabina (FTC, Emtriva)[b]	Toxicidade mínima	
Lamivudina (3TC, Epivir)[b]	Toxicidade mínima	
Estavudina (d4T, Zerit)[b]	Neuropatia periférica, lipodistrofia, pancreatite	
Tenofovir (TDF, Virehead)	Cefaleia, intolerância GI, desmineralização óssea, insuficiência renal	
Zidovudina (ZDV, AZT; Retrovir)[b]	Anemia, neutropenia, intolerância GI, cefaleia, miopatia	
Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN)	Exantema, raramente síndrome de Stevens-Johnson	Síntese do DNA do HIV inibida
Delavirdina (DLV, Rescriptor)	Transaminases aumentadas, cefaleia	
Efavirenz (EFV, Sustiva)[b]	SNC, transaminases aumentadas, potencial para anomalias do SNC no feto (evitar o uso no início da gravidez)	
Etravirina (ERV, Intelence)	Náusea, exantema	
Nevirapina (NVP, Viramune)[b]	Exantema, hepatite (talvez fatal, associada à hipersensibilidade)	
Inibidores da protease (IP)	Intolerância à glicose, risco de sangramento em hemofílicos, dislipidemia, lipodistrofia, elevação de transaminases, hepatite	Produção de virions não infecciosos
Atazanavir (ATV, Reyataz)[b]	Bilirrubina indireta aumentada, depressão, tontura, bloqueio AV cardíaco, nefrolitíase	
Darunavir (DRV, Prezista)[b]	Intolerância GI, exantema (reação cruzada com sulfonamidas)	
Fosamprenavir (FPV, Lexiva)[b]	Intolerância GI, exantema, parestesia oral, creatininocinase elevada	
Indinavir (IDV, Crixivan)	Nefrolitíase (12-29%), bilirrubina indireta aumentada (10%)	
Lopinavir/ritonavir (LPV/r, Kaletra)[b]	Intolerância GI	
Nelfinavir (NFV, Viracept)[b]	Diarreia	
Ritonavir (RTV, Norvir)[b]	Intolerância GI, parestesias periorais, hepatite, pancreatite, bloqueio AV cardíaco	
Saquinavir gel duro (SQV, Invirase)	Intolerância GI	
Tipranavir (TPV, Aptivus)[b]	Toxicidade hepática, exantema (reação cruzada com sulfonamidas), possível associação com hemorragia intracraniana	
Inibidor da integrase		
Raltegravir (RAL, Isentress)	Intolerância GI, cefaleia, creatininocinase elevada e miopatia	Prevenção da integração do ácido nucleico viral no genoma do hospedeiro
Inibidores de entrada		
Enfuvirtida (T-20, Fuzeon)[b]	Reações no sítio da injeção (90%), taxa aumentada de pneumonias bacterianas, reações de hipersensibilidade	Inibição da fusão da membrana da célula viral
Maraviroc (MVC, Selzentry)	Tosse, febre, infecções de vias respiratórias superiores, tontura, toxicidade hepática, eventos cardíacos	Antagonista do correceptor CCR5

(continua)

Quadro 39-3 Fármacos antirretrovirais aprovados pelo FDA *(continuação)*

Classe ou nome do fármaco	Efeitos adversos potenciais[a]	Mecanismo de ação
Combinações fixas de fármacos		
Abacavir/lamivudina (Epzicom)	Ver fármacos individuais	
Tenofovir/emtricitabina (Truvada)	Ver fármacos individuais	
Tenofovir/emtricitabina/efavirenz (Atripla)	Ver fármacos individuais	
Zidovudina/lamivudina (Combivir)	Ver fármacos individuais	
Zidovudina/lamivudina/abacavir (Trizavir)	Ver fármacos individuais	

[a] A incidência relativa de eventos adversos depende do fármaco específico. Ver bula do produto.
[b] Fármaco aprovado pelo FDA para uso em populações pediátricas.
AV, atrioventricular; GI, gastrintestinal; SNC, sistema nervoso central.

pneumonia intersticial linfoide, ou uma só doença bacteriana séria; ver Quadro 39-1). Visto que as contagens absolutas de CD4 variam com a idade entre 1 e 5 anos, percentuais de CD4 são usados para monitorar o estado imune. Observa-se um aumento do risco de progressão em um percentual de CD4 menor que 25%. Assim, em crianças com idade de 1-5 anos com um percentual de CD4 de menos de 25%, recomenda-se começar o tratamento. Para crianças mais velhas que 5 anos, assim como adultos e adolescentes, o tratamento é recomendado para aqueles com uma contagem absoluta de células CD4 inferior a 350 células/μL. As crianças com uma contagem de CD4 entre 200 e 350 células/μL têm uma taxa de Aids/óbito de 6 por 100 pessoas-anos.

Uma carga viral alta é um risco independente para progressão da doença em crianças. A maioria dos especialistas consideraria fortemente iniciar o tratamento com uma carga viral em excesso de 100.000 cópias/mL. O risco estimado de morte em um ano é 2-3 vezes mais alto em crianças com RNA de HIV no plasma de 100.000 cópias/mL em comparação com 10.000 cópias/mL. Os parâmetros de carga viral são menos preditivos em adultos e não estão incluídos entre os critérios para início do tratamento nas diretrizes de adultos/adolescentes. Se uma criança está assintomática e tem níveis de CD4 acima de 25% e carga viral menor que 100.000 cópias/mL, o tratamento pode ser adiado com avaliação repetida em intervalos de 3-4 meses. As recomendações estão resumidas no Quadro 39-4.

3. Medicamentos antirretrovirais específicos

A. Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN) (ver Quadro 39-3) — Os ITRN atuam como análogos de nucleotídeo, que são incorporados ao DNA do HIV durante a transcrição pela transcriptase reversa do HIV. O resultado é a terminação da cadeia e falta de completamento do provírus, prevenindo a integração do genoma do HIV no DNA celular. A polimerase do DNA mitocondrial humano também tem afinidade limitada por estes análogos, o grau variando com o fármaco. Pensa-se que a incorporação do análogo ao DNA mitocondrial seja um mecanismo que leva a efeitos adversos. Acidose láctica com esteatose hepática (fígado gorduroso) é uma complicação rara, mas potencialmente fatal, que pode resultar de toxicidade mitocondrial.

Uma reação de hipersensibilidade (não relacionada com toxicidade mitocondrial) ao abacavir é potencialmente fatal. A reação é rara em pessoas que não têm HLA B*5701. A triagem para este alelo e a evitação do abacavir naqueles com este tipo de HLA têm reduzido a incidência de hipersensibilidade.

B. Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) — Os ITRNN também inibem a síntese do DNA do HIV, mas atuam em um sítio diferente na enzima viral, de modo que não ocorre resistência cruzada com ITRN. Os ITRNN têm atividade antirretroviral potente, mas mutações isoladas de aminoácido na proteína da transcriptase reversa viral induzem resistência a três dos quatro fármacos nesta classe. A toxicidade mais comum é exantema, que pode ser intenso. O efavirenz está associado a sintomas do SNC (i.e., tontura, confusão, distúrbios

Quadro 39-4 Diretrizes para indicações de iniciar terapia antirretroviral em infectados por HIV

Idade	Critérios	Recomendação
Idade < 12 meses	Independentemente de sintomas clínicos, estado imune ou carga viral	Tratar
Idade 1 a < 5 anos	• Categoria clínica B ou C • CD4 < 25% • Categoria clínica A ou N e CD4 ≥ 25%, com: • RNA do HIV ≥ 100.000 cópias/mL • RNA do HIV < 100.000 cópias/mL	Tratar
Tratar	Considerar	Adiar, reavaliar cada 3-4 meses
≥ 5 anos	• Categoria clínica B ou C • CD4 < 350 células/m^3 • Categoria clínica A ou N e CD4 ≥ 350 células/m^3, com: • RNA do HIV ≥ 100.000 cópias/mL • RNA do HIV < 100.000 cópias/mL	Tratar Tratar Considerar Adiar, reavaliar cada 3-4 meses

Adaptado de Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf.

do sono), que geralmente regridem depois das semanas iniciais de uso. Inflamação do fígado, raramente fatal, pode ocorrer com qualquer dos fármacos nesta classe, mas é mais comum com a nevirapina.

C. Inibidores da protease (IP) — Os IP captam a protease do HIV e interferem com a montagem de virions infecciosos. A maioria é dada em combinação com uma dose baixa de ritonavir ("reforço") que inibe seu metabolismo e, assim, aumenta os níveis plasmáticos. Os efeitos adversos agudos são, principalmente, intolerância gastrintestinal e exantema, assim como outros efeitos específicos do fármaco em particular (ver Quadro 39-3). Todos os IP estão associados a um risco de intolerância à glicose, elevação de transaminases, ou sangramento em hemofílicos. A maioria está associada à dislipidemia (colesterol e triglicerídeos elevados) e podem contribuir para lipodistrofia. Os IP são metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP-450, resultando em muitas interações com outros fármacos, inclusive outros antirretrovirais.

D. Inibidor da integrase — O raltegravir é o primeiro desta classe a ser aprovado pelo FDA. O medicamento inibe a enzima viral integrase e previne a integração do ácido nucleico do HIV-1 ao genoma do hospedeiro. Os estudos demonstram diminuições rápidas de carga viral com este fármaco.

E. Inibidores de entrada — A enfuvirtida liga-se ao envoltório proteico viral e interfere na fusão do HIV com a membrana plasmática da célula do hospedeiro, impedindo, assim, a entrada do vírus na célula. A enfuvirtida deve ser administrada por via parenteral, e reações locais no sítio da injeção são comuns. O maraviroc é um antagonista ao receptor de quimiocina que prende uma das proteínas correceptoras (CCR5) à célula CD4 do hospedeiro. Isto bloqueia a captação viral e impede a entrada na célula do vírus que usa tal receptor.

B. Medidas gerais

1. Imunizações — Todas as vacinas inativadas que são recomendadas para crianças sadias nos EUA também estão indicadas para crianças infectadas por HIV. Em geral, as respostas a vacinas serão mais robustas quando elas forem aplicadas em crianças com vírus plasmático suprimido e contagens de células T CD4 restauradas. A melhora de eficácia da imunização depois que a criança está em terapia antirretroviral efetiva deve ser pesada contra o risco de adiar a vacinação e a exposição a cada patógeno.

Há considerações adicionais para vacinas vivas. As vacinas contra varicela e sarampo-rubéola-caxumba (SRC) são recomendadas para crianças infectadas com HIV, contanto que elas estejam apenas levemente sintomáticas e que tenham parâmetros de células T CD4 compatíveis com a categoria 1 ou 2 (ver Quadro 39-2). A vacina combinada SRC e contra vírus varicela-zóster (VZV) (i.e, sarampo-rubéola-caxumba-varicela [SRCV]) deve ser evitada, pois ela ainda não foi estudada em crianças com HIV. A vacina contra rotavírus ainda não foi estudada em lactentes imunocomprometidos. Entretanto, a maioria dos lactentes expostos ao HIV será elegível para a vacina de rotavírus antes da exclusão definitiva ou presumível do HIV. Visto que a maioria dos lactentes nascidos nos EUA será de não infectados, o benefício de iniciar a série de vacinas supera o risco não documentado e é, portanto, recomendável. A vacina de *influenza* viva atenuada não é preferível para pessoas infectadas com HIV, pois a vacina de *influenza* inativada é uma alternativa efetiva. A vacinação anual contra *influenza* depois da idade de 6 meses é recomendada para crianças infectadas com HIV e seus contatos próximos. Os contatos próximos podem receber a vacina de *influenza* viva atenuada. Outras vacinas vivas (p. ex., bacilo Calmette-Guérin [BCG], febre amarela) geralmente não devem ser dadas.

As vacinas contra bactérias encapsuladas podem reduzir o risco destas infecções em crianças infectadas por HIV. A maioria dos especialistas recomenda uma dose de vacina conjugada meningocócica (MCV) logo após a idade de 2 anos, em vez de adiar para a idade de 11 anos. Crianças que não receberam a vacina conjugada pneumocócica (PCV) e a série de vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) quando lactentes (p. ex., imigrantes) podem se beneficiar de uma dose única de Hib e duas doses de PCV (separadas por oito semanas), mesmo quando administradas depois da idade de ponto de corte usual de 60 meses. A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV23) também deve ser dada depois da idade de 2 anos, com uma segunda dose 3-5 anos mais tarde. A resposta à vacina da hepatite B é particularmente não confiável em pessoas com HIV. Portanto, testes para o antígeno de superfície da hepatite B devem ser obtidos depois da série de três doses. Se o título for menor que 10 mUI/mL, uma segunda série de três vacinações é recomendada.

2. Profilaxia para infecções — As crianças com números deprimidos de linfócitos CD4 se beneficiam de tratamento profilático para prevenir infecções oportunistas. Crianças que tiveram suas contagens de CD4 restabelecidas com terapia antirretroviral para categoria 1 ou 2 durante três meses podem ser retiradas de tratamentos profiláticos. A profilaxia antibiótica para

Quadro 39-5 Regimes medicamentosos para profilaxia de *Pneumocystis jiroveci* em crianças maiores de 4 semanas

Regime recomendado
Sulfametoxazol-trimetoprima, 750 mg SMX/m^2/dia mais 150 mg TMP/m^2/dia, administração oral, dividida em duas doses por dia três dias por semana em dias consecutivos
Alternativas (mesmas dosagens totais diárias):
Dose única diária, três dias por semana, em dias consecutivos
Doses divididas, duas vezes/dia, sete dias na semana
Doses divididas, duas vezes/dia, três dias por semana, em dias alternados
Alternativa se sulfametoxazol-trimetoprima não for tolerado
Dapsona, 2 mg/kg/dia (não exceder de 100 mg) uma vez por dia por via oral, ou 4 mg/kg (não exceder de 200 mg) uma vez por semana por via oral
Atovaquona, idade 1-3 meses e > 24 meses, 30 mg/kg uma vez por dia por via oral; idade 4-24 meses, 45 mg/kg uma vez por dia por via oral
Pentamidina em aerossol (crianças com idade > 5 anos), 300 mg via inalador Respirgard II, mensalmente

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. MMWR *Recomm Rep* 2009; 58(RR-11):127. Disponível em: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.

pneumonia por *P. jiroveci* tem sido extremamente efetiva. Lactentes infectados com HIV devem continuar com medicamentos profiláticos até a idade de 12 meses, quando a continuação do tratamento se baseia na avaliação de sintomas e em contagens de linfócitos CD4 ajustadas para a idade, a cada três meses. As diretrizes publicadas do CDC para profilaxia da pneumonia por *P. jiroveci* estão resumidas no Quadro 39-5.

A claritromicina ou azitromicina reduz a frequência de MAC disseminado, com um benefício de sobrevida para crianças com contagens de CD4 muito baixas. A candidíase mucocutânea recorrente pode ser prevenida com nistatina, clotrimazol, ou fluconazol. A profilaxia antiviral oral (aciclovir, valaciclovir, ou fanciclovir) é efetiva para infecções por herpes simples grave recorrente, ou por VZV.

As crianças infectadas com HIV têm um risco mais alto de infecções progressivas por *M. tuberculosis*. Visto que a infecção da criança geralmente é adquirida de contatos domiciliares adultos, a criança e outros membros do domicílio devem fazer testes dérmicos para TB anualmente, caso pertençam a uma população com risco substancial de exposição a *M. tuberculosis*.*

3. Infecções e outras condições — As taxas de bacteriemia, especialmente pneumocócica, e de herpes-zóster são mais altas entre crianças infectadas com HIV, mesmo na ausência de depressão grave das contagens de CD4. As infecções por VZV e herpes simples são tratadas com aciclovir, porque os sintomas podem ser prolongados em crianças com HIV. Séries curtas de valaciclovir ou fanciclovir — fármacos com boa biodisponibilidade — também são efetivas, embora não aprovadas para crianças. A infecção sintomática com CMV é tratada com ganciclovir intravenoso (ou valganciclovir oral, para crianças maiores, que podem receber uma dose de adulto), e a retinite por CMV requer profilaxia secundária contínua se as contagens de linfócitos CD4 permanecerem baixas. O MAC precisa de tratamento com um regime de múltiplos fármacos, para retardar o surgimento de resistência. A pneumonite intersticial linfoide pode responder à terapia com corticosteroide. A infecção crônica por parvovírus como causa de anemia deve ser investigada, podendo ser tratada com globulina imune intravenosa.

O retardo do crescimento (peso e altura) é um dos marcadores mais precoces e mais sensíveis de progressão da doença. Uma nutrição suplementar sob a forma de suplementos orais pode ser necessária. Alguns fármacos antirretrovirais causam elevação de colesterol, triglicerídeos e obesidade do tronco. Um estudo de corte transversal encontrou colesterol sérico elevado em 13% de crianças com HIV em comparação com 5% de controles pediátricos não infectados. Embora as consequências no longo prazo de hiperlipidemia induzida por fármacos em crianças infectadas com HIV sejam desconhecidas, a modificação da dieta e o exercício são recomendados.

4. Suporte psicossocial e saúde mental — A avaliação e o suporte das necessidades psicossociais de famílias afetadas por HIV são imperativos. Da mesma forma que outras doenças crônicas, a infecção por HIV afeta todos os membros da família, e isto também acarreta um estigma social adicional. Preocupações emocionais e necessidades financeiras, que são mais proeminentes que as necessidades médicas em muitos estágios do processo mórbido, influenciam a capacidade da família de cumprir um regime de tratamento médico. As crianças infectadas com HIV frequentemente têm problemas de saúde mental coexistentes. As taxas de transtorno de deficit de atenção/hiperatividade variam de 20 a 50% em vários estudos. Internações hospitalares por transtornos de saúde mental são mais frequentes entre crianças infectadas por HIV. Em um estudo, o diagnóstico duplo de HIV e um distúrbio de saúde mental ocorreu em 85% de adolescentes que adquiriram infecção por HIV por meio de comportamentos de alto risco. Idealmente, a assistência deve ser coordenada por uma equipe de prestadores familiarizados com esta doença e com as terapias mais recentes, e que tenha acesso a recursos comunitários.

5. Considerações de saúde pública — O lactente ou criança que está suficientemente bem para frequentar creche ou escola não deve ser tratado diferentemente de outras crianças. A exceção pode ser um pré-escolar com comportamento de mordedor incontrolável, ou lesões sangrantes que não podem ser cobertas adequadamente; nestas situações, a criança pode ser afastada do grupo da creche. As famílias podem optar por divulgar o diagnóstico para o responsável pela saúde escolar e para o(a) professor(a), mas não há exigência legal de que qualquer indivíduo na escola ou creche seja informado. Os pais e a criança podem preferir manter o diagnóstico confidencial, porque o estigma associado à infecção por HIV ainda é difícil de ser superado. Visto que lactentes e crianças infectados com HIV não diagnosticados podem ser matriculados, todas as escolas e creches devem ter normas com diretrizes simples para o uso de precauções universais, a fim de prevenir a transmissão da infecção por HIV nestes cenários.

A transmissão horizontal (i.e., na ausência de contato sexual ou uso de drogas injetáveis) do HIV é extremamente rara e está associada à exposição de pele com solução de continuidade ou membranas mucosas ao sangue, ou secreções sanguinolentas, contaminados com HIV. Vários casos têm resultado de cuidadores infectados com HIV ter alimentado crianças com alimentos pré-mastigados; portanto, as famílias devem ser aconselhadas contra esta prática. Saliva, lágrimas, urina e fezes não são contagiosas se não contiverem sangue macroscópico. Uma barreira de proteção (p. ex., luvas de látex ou borracha, ou chumaços espessos de tecido ou papel) deve ser usada, quando houver contato possível com sangue ou líquidos corporais sanguinolentos. Objetos que podem estar contaminados com sangue, como lâminas de barbear ou escovas de dentes, não devem ser compartilhados. Nenhum cuidado especial é necessário para pratos, toalhas, brinquedos, ou roupas de cama. Roupas sujas de sangue podem ser lavadas rotineiramente com água quente e detergente. Superfícies contaminadas podem ser desinfetadas facilmente com uma variedade de agentes, inclusive água sanitária (diluição 1:10), alguns desinfetantes (p. ex., Lysol), ou álcool isopropílico a 70%.

Prognóstico

O tratamento antirretroviral em combinação, disponível em cenários ricos de recursos desde 1996, tem impedido a progressão da doença por mais de 15 anos em muitos indivíduos. A duração total do resultado favorável da terapia ainda não está definida,

* N. de T. No Brasil, o uso rotineiro da vacina BCG limita o valor diagnóstico do teste tuberculínico intradérmico.

e não se sabe se efeitos adversos dos medicamentos afetarão a mortalidade ou limitarão o seu uso. A viremia plasmática e as contagens de linfócitos CD4 ajustadas para a idade são usadas para avaliar o risco de progressão e a resposta ao tratamento antirretroviral. Com a introdução do HAART, as taxas de mortalidade para crianças infectadas com HIV nos EUA declinaram em 80%, entre 1994 e 1999. Muitas crianças infectadas desde o nascimento estão entrando na adolescência e na idade adulta jovem.

Com o reconhecimento do tempo de sobrevida mais longo na maioria das crianças infectadas, esta doença é agora abordada como uma enfermidade crônica, em vez de doença aguda terminal. A complexidade da terapia com fármacos antirretrovirais exige assistência por um prestador com experiência em HIV. Estimula-se que os médicos de assistência primária participem da assistência às crianças infectadas com HIV, em colaboração com centros cujo pessoal seja especialista em Aids pediátrica.

American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS: HIV testing and prophylaxis to prevent mother-to-child transmission in the United States. Pediatrics 2009;122:1127–1134.

Buchanan AM, Cunningham CK: Advances and failures in preventing perinatal human immunodeficiency virus infection. Clin Microbiol Rev 2009;22:493–507.

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. MMWR Recomm Rep 2009 September 4;58(RR-11):1–168.

Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. MMWR Recomm Rep 2008;57(RR-10):1–9.

Centers for Disease Control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age.MMWR Recomm Rep 1994;43 (RR-12):1 [PMID: 7908403].

Chernoff M et al.; IMPAACT P1055 Study Team: Mental health treatment patterns in perinatally HIV-infected youth and controls. Pediatrics 2009;124:627–636.

Giaquinto C et al.: Current and future antiretroviral treatment options in paediatric HIV infection. Clin Drug Investig 2008; 28:375–397.

Gona P et al.: Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. JAMA 2006;296:292 [PMID: 16849662].

Havens PL, Mofenson LM, Committee on Pediatric AIDS: Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. Pediatrics 2009;123:175–187.

Perinatal HIV Guidelines Working Group: Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010, 1–117. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf. Accessed May 24, 2010.

Reisner SL et al.: A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. Top HIV Med 2009;17:14–25.

Steenhoff AP et al.: Invasive pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected children, 1989–2006. Pediatr Infect Dis J 2008;27:886–891.

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009, 1–139. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf. Accessed May 24, 2010.

Zetola NM, Pilcher CD: Diagnosis and management of acute HIV infection. Infect Dis Clin North Am 2007;21:19 [PMID: 17502228].

Infecções bacterianas e por espiroquetas

40

John W. Ogle, MD
Marsha S. Anderson, MD

INFECÇÕES BACTERIANAS

INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS DO GRUPO A

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- ▶ Faringite estreptocócica:
  - Diagnóstico clínico com base inteiramente em sintomas; sinais e exame físico não são confiáveis.
  - Cultura de garganta ou teste rápido de detecção de antígeno positivos para estreptococos do grupo A.
- ▶ Impetigo:
  - Erupção cutânea de disseminação rápida, altamente contagiosa.
  - Áreas eritematosas desnudas e crostas cor de mel.
  - Estreptococos grupo A crescem na cultura da maioria dos casos (não todos).

Considerações gerais

Os estreptococos grupo A (EGA) são bactérias gram-positivas comuns, que produzem uma ampla variedade de doenças clínicas, inclusive faringite aguda, impetigo, celulite e escarlatina — doença generalizada causada por cepas que elaboram a toxina eritrogênica. Os EGA também podem causar pneumonia, artrite séptica, osteomielite, meningite e outras infecções menos comuns. As infecções por EGA também podem produzir sequelas não supurativas (febre reumática e glomerulonefrite aguda).

As paredes celulares dos estreptococos contêm antígenos, tanto carboidratos como proteínas. O antígeno carboidrato C determina o grupo, e os antígenos proteínas M ou T determinam o tipo específico. Na maioria das cepas, a proteína M aparece para conferir virulência, e os anticorpos desenvolvidos contra a proteína M são protetores contra reinfecção por aquele tipo.

Quase todos os EGA são β-hemolíticos. Estes microrganismos podem ser portados sem sintomas na pele e na faringe, no reto e na vagina. Em alguns estudos, entre 10 e 15% das crianças em idade escolar são portadores faringianos assintomáticos de EGA. Os portadores de estreptococos são indivíduos que não desenvolvem uma resposta imune ao microrganismo. Acredita-se, portanto, que tenham baixo risco para sequelas não supurativas. Todos os EGA são sensíveis à penicilina. A resistência à eritromicina é comum em alguns países e tem aumentado nos EUA.

Prevenção

A faringite por EGA geralmente ocorre após contato com secreções respiratórias de uma pessoa infectada com EGA. A aglomeração facilita a propagação de EGA, e podem ser vistos surtos de faringite e impetigo. O reconhecimento imediato e a instituição de antibióticos podem diminuir a disseminação. O tratamento com antibióticos previne a febre reumática aguda.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Infecções respiratórias

A. Lactentes e crianças pequenas (idade < 3 anos) — O início é insidioso, com sintomas leves (febre baixa, corrimento nasal seroso e palidez). Otite média é comum. A faringite exsudativa e a adenite cervical são incomuns nesse grupo etário.

B. Crianças maiores — O início é súbito, com febre e mal-estar geral acentuado e, frequentemente, vômitos repetidos. A faringe está dolorida e edemaciada e, geralmente, há exsudato tonsilar. Os gânglios linfáticos cervicais anteriores estão dolorosos e aumentados. Frequentemente, pequenas petéquias são vistas no palato mole. Na **escarlatina**, a pele está difusamente eritematosa, parecendo com queimadura de sol, e é áspera (exantema em lixa). A erupção é mais intensa nas axilas, nas virilhas, no abdome e no tronco. Ela clareia à compressão, exceto nas dobras de pele, que não clareiam e são pigmentadas (sinal de Pastia). O exantema em geral aparece 24 h depois do início da febre e se espalha rapidamente durante os próximos 1-2 dias. Descamação

começa na face no final da primeira semana e se torna generalizada pela terceira semana. No início do curso da infecção, a superfície da língua está revestida por uma camada branca, com as papilas aumentadas e de um vermelho vivo (a chamada língua em framboesa branca). Subsequentemente, ocorre descamação e a língua tem um aspecto vermelho carnoso (língua de morango). A face, geralmente, mostra palidez perioral. Petéquias podem ser vistas em todas as superfícies mucosas.

C. Tipo adulto — O tipo adulto de infecção por EGA é caracterizado por tonsilite, exsudativa ou não exsudativa, com menos sintomas sistêmicos, febre mais baixa e sem vômitos. A escarlatina é incomum em adultos.

2. Impetigo — O impetigo estreptocócico começa como uma pápula que forma vesícula e então se rompe, deixando uma área desnuda coberta por uma crosta cor de mel. Tanto *Staphylococcus aureus* como EGA são isolados em alguns casos. As lesões se espalham rapidamente e de forma difusa. Os gânglios linfáticos regionais tornam-se tumefeitos e inflamados. Embora a criança, frequentemente, não tenha sintomas sistêmicos, uma febre alta e toxemia podem estar presentes. Se bolhas flácidas forem notadas, a doença é denominada impetigo bolhoso e é causada por uma cepa epidermolítica de *S. aureus* produtora de toxina.

3. Celulite — Muitas vezes, a porta de entrada é uma picada de inseto ou abrasão superficial. Ocorre uma celulite difusa, de disseminação rápida, que envolve os tecidos subcutâneos e se estende ao longo das vias linfáticas, com supuração local somente mínima. Aparece linfadenite aguda local. Em geral, a criança está agudamente enferma, com febre e mal-estar geral. Na erisipela clássica, a área comprometida é de um vermelho vivo, edemaciada, quente, e muito dolorosa à palpação. A infecção pode se propagar rapidamente, dos linfáticos para a corrente sanguínea.

A celulite perianal estreptocócica é peculiar em crianças pequenas. A dor à evacuação frequentemente leva à obstipação, que pode ser a queixa de apresentação. A criança está afebril e, afora isso, bem. Eritema perianal, dor à palpação e exame retal doloroso são os únicos achados físicos anormais. Pode ocorrer sangramento retal escasso com a evacuação. Uma cultura de *swab* perianal geralmente tem um crescimento intenso de EGA. Uma variante desta síndrome é a vaginite estreptocócica em meninas pré-puberdade. Os sintomas são disúria e dor; são observados eritema acentuado e dor no introito, com corrimento sanguinolento.

4. Fasciite necrosante — Esta perigosa doença é relatada esporadicamente e pode ocorrer como uma complicação de varicela. Cerca de 20-40% dos casos são causados por EGA; 30-40%, por *S. aureus*; e o resto é consequência de infecções bacterianas mistas. A doença caracteriza-se por necrose extensa de fáscias superficiais, erosão do tecido circundante e, em geral, toxemia sistêmica. Inicialmente, a pele sobrejacente à infecção é dolorida e de um vermelho pálido, sem bordas distintas, assemelhando-se à celulite. Bolhas podem aparecer. A cor se aprofunda para um roxo distinto, ou, em alguns casos, torna-se pálida. Dor fora de proporção com o aspecto clínico, anestesia cutânea (causada por infarto de nervos superficiais), ou indução "lenhosa", sugerem fasciite necrosante. As áreas comprometidas podem desenvolver edema, discreto a volumoso. O reconhecimento precoce e o desbridamento agressivo do tecido necrótico são essenciais.

5. Infecções estreptocócicas do grupo A em berçários de recém-nascidos — Ocasionalmente, ocorrem epidemias de EGA em berçários. O microrganismo pode ser introduzido no berçário a partir do trato vaginal de uma mãe, ou da garganta ou nariz de uma mãe ou de um membro do quadro de pessoal. Então, o microrganismo se propaga de neonato a neonato. O coto umbilical é colonizado enquanto o lactente está no berçário. Semelhantemente às infecções estafilocócicas, pode haver nenhuma ou pouca manifestação clínica enquanto o neonato ainda está no berçário. Com mais frequência, um lactente colonizado desenvolve uma onfalite drenando cronicamente dias mais tarde. O microrganismo pode se propagar do lactente para outros membros da família. Infecções sérias, e mesmo fatais, podem se desenvolver, inclusive sepse, meningite, empiema, artrite séptica e peritonite.

6. Sepse estreptocócica — A doença grave por sepse causada por EGA atualmente é mais comum, tanto em crianças como em adultos. Exantema e escarlatina podem estar presentes. Prostração e choque resultam em taxas de letalidade elevadas. A faringite é incomum como uma doença antecedente. Doença subjacente é um fator predisponente.

7. Síndrome de choque tóxico estreptocócica (SCTE) — A síndrome de choque tóxico causada por EGA já foi bem definida. De modo semelhante ao choque tóxico associado a *S. aureus*, o envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos é uma parte proeminente da doença. Os critérios diagnósticos incluem (1) isolamento de EGA de um sítio normalmente estéril, (2) hipotensão ou choque, e (3) pelo menos dois dos seguintes: comprometimento renal (creatinina > duas vezes o limite superior normal para a idade), trombocitopenia (< 100.000/mm^3), ou coagulopatia, envolvimento do fígado (transaminases > duas vezes o normal), síndrome da distrição respiratória, exantema macular eritematoso generalizado ou necrose de partes moles (miosite, fasciite necrosante, gangrena). Nos casos que afora isso satisfazem os critérios clínicos, o isolamento de EGA em um sítio não estéril (garganta, ferimento ou vagina) é indicativo de uma causa provável.

B. Achados laboratoriais

Leucocitose, com um desvio acentuado para a esquerda, é vista no início. Eosinofilia aparece regularmente durante a convalescença. Estreptococos β-hemolíticos são cultivados da garganta ou do sítio da infecção. O microrganismo pode ser cultivado da pele e por aspiração com agulha dos tecidos subcutâneos e de outros sítios envolvidos, como gânglios infectados. Ocasionalmente, hemoculturas são positivas. Testes mais novos de detecção rápida do antígeno, tais como imunoensaios ópticos e sondas de DNA quimioluminescentes, são muito específicos e, em alguns casos, quase tão sensíveis como a tradicional cultura de garganta. Contudo, a sensibilidade varia com o tipo de teste empregado e o nível de experiência do laboratório ou consultório. Muitos especialistas recomendam um *backup* com cultura de garganta, em pacientes com testes rápidos de antígeno estreptocócico negativos. Os pacientes com teste rápido de antígeno estreptocócico positivo não necessitam de confirmação por cultura de garganta, pois a especificidade dos testes antigênicos é alta.

Os títulos de antiestreptolisina O (ASLO) sobem cerca de 150 unidades depois da infecção aguda. Títulos de ASLO e anti-DNase B elevados são úteis na documentação de infecções de garganta prévias, em casos de febre reumática aguda. O teste de estreptozima detecta anticorpos à estreptolisina O, hialuronidase, estreptocinase, DNase B e NADase. Ele é mais sensível que a dosagem de títulos de ASLO.

Proteinúria, cilindrúria e hematúria mínima podem ser vistos cedo em crianças com infecção estreptocócica. Glomerulonefrite pós-estreptocócica verdadeira é vista 1-4 semanas depois da infecção respiratória ou de pele.

Diagnóstico diferencial

A infecção estreptocócica no início da infância deve ser diferenciada de adenovírus e outras infecções por vírus respiratórios. A faringite na herpangina (vírus coxsackie A) é vesicular ou ulcerativa. O herpes simples também causa lesões ulcerativas, as quais, mais comumente, envolvem a faringe anterior, a língua e as gengivas. Na mononucleose infecciosa, a faringite também é exsudativa, mas a esplenomegalia e adenopatia generalizada são típicas. Frequentemente, os achados laboratoriais são diagnósticos (linfócitos atípicos, enzimas hepáticas elevadas e um teste heterófilo, ou outro teste sorológico para mononucleose, positivo). A faringite estreptocócica não complicada melhora dentro de 24-48 h, se for aplicada a penicilina, e em 72-96 h, sem antimicrobianos.

Estreptococos grupo G e grupo C são causas incomuns de faringite, mas têm sido implicados em epidemias de inflamação de garganta em estudantes universitários. Febre reumática aguda não ocorre subsequentemente à infecção por grupo G ou grupo C, embora a glomerulonefrite aguda (GNA) seja uma complicação. *Arcanobacterium hemolyticum* pode causar faringite com exantema escarlatiniforme ou maculopapular do tronco. Na difteria, os sintomas sistêmicos, vômitos e febre são menos acentuados; a pseudomembrana faringiana é confluente e aderente; a garganta é menos vermelha; e a adenopatia cervical é proeminente. A tularemia faringiana causa exsudato branco, em vez de amarelo. Há pouco eritema, e as culturas para estreptococos β-hemolíticos são negativas. Uma história de exposição a coelhos e uma falta de resposta a antimicrobianos podem sugerir o diagnóstico. Leucemia e agranulocitose podem se apresentar com faringite e são diagnosticadas por exame da medula óssea.

A escarlatina deve ser diferenciada de outras doenças exantemáticas (principalmente rubéola), eritema devido à queimadura solar, reações medicamentosas, doença de Kawasaki, síndrome de choque tóxico (SCT) e síndrome da pele escaldada estafilocócica (ver também Quadro 38-3).

Complicações

As complicações supurativas de infecções por EGA incluem sinusite, otite, mastoidite, linfadenite cervical, pneumonia, empiema, artrite séptica e meningite. A disseminação da infecção estreptocócica da garganta para outros sítios — principalmente a pele (impetigo) e a vagina — é comum e deve ser considerada em todo caso de corrimento vaginal crônico ou infecção crônica da pele, como a que complica o eczema na infância. Tanto febre reumática aguda como GNA são complicações não supurativas de infecções por EGA.

A. Febre reumática aguda (ver Capítulo 19)

B. Glomerulonefrite aguda

A GNA pode ser subsequente a infecções da faringe ou da pele — em contraste com a febre reumática, que se segue somente à infecção da faringe. A GNA pode ocorrer em qualquer idade, mesmo em lactentes. Na maioria dos relatos de GNA, o sexo masculino predomina em uma razão de 2:1. A febre reumática ocorre com frequência igual em ambos os sexos. Certos tipos M estão associados fortemente à glomerulonefrite pós-estreptocócica (tipos nefritogênicos). Os sorotipos produtores de doença na pele frequentemente diferem daqueles encontrados na faringe.

A incidência de GNA após infecção estreptocócica é variável, em uma faixa de 0-28%. Vários surtos de GNA em famílias têm envolvido 50-75% de irmãos de pacientes afetados, em períodos de 1-7 semanas. Outros ataques de glomerulonefrite são raros. O período médio entre infecção e desenvolvimento de glomerulonefrite é de 10 dias. Em contraste, a febre reumática aguda ocorre depois de uma média de 18 dias.

C. Artrite reativa pós-estreptocócica

Em seguida a um episódio de faringite por estreptococos grupo A, uma artrite reativa desenvolve-se em alguns pacientes. Acredita-se que essa artrite reativa seja causada por deposição de complexos imunes, e ela é vista cerca de 1-2 semanas depois da infecção aguda. Os pacientes com artrite reativa pós-estreptocócica não têm a constelação completa de aspectos clínicos e laboratoriais necessários para preencher os critérios de Jones para um diagnóstico de febre reumática aguda.

Tratamento

A. Medidas específicas

O tratamento é direcionado tanto para erradicação da infecção aguda como para prevenção da febre reumática. Em pacientes com faringite, o antibiótico deve ser iniciado cedo para o alívio dos sintomas, devendo ser mantido por 10 dias para prevenir a febre reumática. Embora não se tenha comprovado que a terapia precoce previna a GNA, parece aconselhável tratar o impetigo imediatamente em irmãos contatos de pacientes com nefrite pós-estreptocócica. As sulfonamidas e a sulfametoxazol-trimetoprima não são eficazes no tratamento de infecções estreptocócicas. Embora o tratamento tópico para impetigo com pomadas antimicrobianas (especialmente mupirocina) seja tão efetivo quanto a terapia sistêmica, ele não erradica o estado de portador faringiano e é menos prático para doença extensa.

1. Penicilina — Exceto para pacientes alérgicos à penicilina, a penicilina V (fenoximetil penicilina) é o fármaco de escolha. Resistência à penicilina nunca foi documentada. Para crianças pesando menos de 27 kg, o regime é de 250 mg, dados oralmente duas ou três vezes por dia, durante 10 dias. Para crianças mais pesadas, adolescentes ou adultos, recomenda-se uma dose de 500 mg duas ou três vezes por dia. Administrar penicilina V (250 mg) duas vezes/dia é tão eficaz quanto a administração oral mais frequente, ou a terapia intramuscular. A amoxicilina

oral uma vez por dia (50 mg/kg, máximo de 1.000 mg) tem se demonstrado tão eficaz quanto a penicilina V dada três vezes por dia. Outra alternativa para o tratamento de faringite e impetigo é uma dose única de penicilina G benzatina, dada por via intramuscular (600.000 unidades para crianças pesando < 30 kg e 1,2 milhões de unidades para crianças pesando > 30 kg). A aplicação intramuscular garante a adesão, mas é dolorosa. A terapia parenteral está indicada se vômitos ou sepse estiverem presentes. Celulite leve por EGA pode ser tratada por via oral ou intramuscular.

A celulite precisando de hospitalização pode ser tratada com penicilina G aquosa (150.000 U/kg/dia, dada por via intravenosa em quatro a seis doses divididas) até que haja uma melhora acentuada. Então, a penicilina V (50 mg/kg/dia em quatro doses divididas), ou a cefalexina (50-75 mg/kg/dia em quatro doses divididas), pode ser dada por via oral para completar um curso de 10 dias. A linfadenite cervical aguda pode requerer incisão e drenagem. O tratamento da fasciite necrosante exige desbridamento cirúrgico de emergência, seguido por antibióticos parenterais em dose alta, apropriados aos microrganismos cultivados.

2. Outros antibióticos — Para pacientes alérgicos à penicilina com faringite ou impetigo, os seguintes regimes alternativos têm sido usados: estolato de eritromicina (20-40 mg/kg/dia em duas a quatro doses divididas) por 10 dias; claritromicina (15 mg/kg/dia em duas doses divididas) por 10 dias; e azitromicina (12 mg/kg/dia) uma vez por dia durante cinco dias. A resistência à eritromicina, embora não disseminada nos EUA atualmente, foi relatada em 48% das cepas testadas em Pittsburgh, em 2001. Pacientes alérgicos à penicilina em áreas com taxas altas de resistência à eritromicina podem precisar de um antibiótico alternativo. Clindamicina, cefalexina, ceftibuten, cefdinir e cefadroxil são outros antimicrobianos orais efetivos. Cada um destes fármacos deve ser dado por 10 dias, com a exceção da azitromicina, que é administrada durante cinco dias. A dose de clindamicina é de 20 mg/kg/dia oralmente, em três ou quatro doses divididas (máximo de 1,8 g/dia). Pacientes com hipersensibilidade anafilática imediata à penicilina não devem receber cefalosporinas, porque até 15% também serão alérgicos a estes antibióticos. Na maioria dos estudos, falhas bacteriológicas depois da terapia com cefalosporinas são menos frequentes do que as falhas após penicilina. Entretanto, as cefalosporinas geralmente são mais caras que a penicilina. Além disso, há poucos dados conclusivos sobre a capacidade destes agentes de prevenir febre reumática. Portanto, a penicilina permanece o agente de escolha para pacientes não alérgicos. Muitas cepas são resistentes à tetraciclina.

Para infecções requerendo terapia intravenosa, a penicilina G aquosa (250.000 U/kg em seis doses divididas) por via intravenosa é, geralmente, o fármaco de escolha. Cefazolina (100 mg/kg/dia por via intravenosa ou intramuscular em três doses divididas); clindamicina (25-40 mg/kg/dia por via intravenosa em quatro doses divididas); e vancomicina (40 mg/kg/dia por via intravenosa em quatro doses divididas) são alternativas em pacientes alérgicos à penicilina. A clindamicina é preferida por muitos especialistas e pode ser superior à penicilina para fasciite necrosante, se o microrganismo for sensível a ela. A clindamicina não deve ser usada isoladamente de modo empírico para infecções graves com suspeita de EGA, porque uma pequena porcentagem de isolados nos EUA lhe é resistente. Alguns médicos usam penicilina mais clindamicina em pacientes com fasciite necrosante ou SCTE.

3. Doença grave por EGA — Infecções graves por EGA, como pneumonia, osteomielite, artrite séptica, sepse, endocardite, meningite e SCTE, requerem terapia antimicrobiana parenteral. A penicilina G é o fármaco de escolha para estas infecções invasivas. A clindamicina, em combinação com a penicilina G, é defendida por muitos especialistas para SCTE ou fasciite necrosante. A fasciite necrosante exige desbridamento cirúrgico imediato. Na SCTE, a volemia e a pressão arterial devem ser monitoradas, e os pacientes avaliados para um foco de infecção, se este não for prontamente aparente. A globulina imune intravenosa (em adição aos antibióticos) tem sido usada em casos graves.

4. Falha de tratamento — Mesmo quando a adesão é perfeita, microrganismos serão encontrados em culturas de 5-15% das crianças após o fim do tratamento. Repetir a cultura só é indicado em pacientes com recaída ou recrudescimento da faringite, ou naqueles com uma história pessoal ou familiar de febre reumática. Repetir o tratamento pelo menos uma vez, com uma cefalosporina oral ou clindamicina, está indicado nos pacientes com faringite recorrente e cultura positiva.

5. Prevenção de recorrências em indivíduos reumáticos — A profilaxia preferida para indivíduos reumáticos é a penicilina G benzatina, 1,2 milhões de unidades por via intramuscular a cada quatro semanas. Se o risco de exposição estreptocócica é alto, um esquema de dosagem a cada três semanas é preferível. Um dos seguintes regimes profiláticos orais alternativos pode ser usado: sulfadiazina, 0,5 g uma vez por dia (se < 27 kg) ou 1 g uma vez por dia (se > 27 kg); penicilina V, 250 mg duas vezes/dia; ou eritromicina, 250 mg duas vezes/dia. A profilaxia contínua é recomendada por pelo menos 5 anos ou até a idade de 21 anos (o que for mais longo), se cardite estiver ausente. A profilaxia nestes indivíduos deve ser mantida se o risco de contato com pessoas com EGA for alto (p. ex., pais de crianças em idade escolar, enfermeiras pediátricas e professores). Na presença de cardite sem miocardiopatia residual ou doença valvar, um mínimo de 10 anos (ou até bem dentro da vida adulta, o que for mais longo) é a duração mínima. Se o paciente tiver miocardiopatia valvar residual, muitos recomendam profilaxia pela vida inteira. Estes pacientes devem ter pelo menos 10 anos a contar de seu último episódio de doença reumática e no mínimo 40 anos de idade, antes que se considere a cessação da profilaxia. Uma abordagem semelhante à prevenção de recorrências de glomerulonefrite pode ser indicada durante a infância, quando houver uma suspeita de que infecções estreptocócicas repetidas coincidem com recidivas de glomerulonefrite.

6. Artrite reativa pós-estreptocócica — Ao contrário da febre reumática, os agentes não esteroides podem não melhorar drasticamente os sintomas articulares. Contudo, de modo semelhante aos pacientes com febre reumática, alguns pacientes com artrite reativa pós-estreptocócica têm desenvolvido cardite várias semanas a meses depois que os sintomas de sua artrite começaram. Por isso, alguns especialistas recomendam profilaxia com

antibióticos para estes pacientes, por um ano, e monitoramento para sinais de cardite (ver recomendações para prevenção de recorrências de febre reumática). Se a cardite não se desenvolver, a profilaxia poderia então ser suspensa.

Se a cardite se desenvolver, deve-se considerar que o paciente tem febre reumática aguda, e a profilaxia continuaria conforme descrito.

B. Medidas gerais

O acetaminofeno é útil para dor ou febre. O tratamento local do impetigo pode promover cicatrização mais precoce. Primeiramente, as crostas devem ser encharcadas com líquido e removidas. As áreas embaixo das crostas devem então ser lavadas com água e sabão diariamente.

C. Tratamento das complicações

A febre reumática é prevenida melhor pelo tratamento precoce e adequado da infecção estreptocócica com penicilina.

D. Tratamento dos portadores

É difícil a identificação e o tratamento de portadores de EGA. Não há critérios estabelecidos, clínicos ou sorológicos, para diferenciar os portadores dos realmente infectados. Algumas crianças recebem séries múltiplas de antimicrobianos, com persistência do EGA na garganta, levando a uma "neurose estreptocócica" por parte das famílias.

Em certas circunstâncias, a erradicação do estado de portador pode ser desejável: (1) quando um membro da família tem história de febre reumática; (2) quando um episódio de SCTE ou fasciite necrosante ocorrer em um contato domiciliar; (3) episódios múltiplos, recorrentes, documentados de EGA em membros da família, apesar de terapia adequada; e (4) durante um surto de febre reumática ou glomerulonefrite associada a EGA. A clindamicina (20 mg/kg/dia, dada por via oral em três doses divididas, até um máximo de 1,8 g/dia), ou uma combinação de rifampicina (20 mg/kg/dia, por via oral durante quatro dias) e penicilina na dosagem padrão têm sido usadas para tentar a erradicação do estado de portador.

Prognóstico

A morte é rara, exceto em lactentes ou crianças pequenas com sepse ou pneumonia. O curso febril é encurtado e as complicações são eliminadas pelo tratamento precoce e adequado com penicilina.

Burnett AM, Domachowske JB: Therapeutic considerations for children with invasive group A streptococcal infections: A case series report and review of the literature. Clin Pediatr (Phila) 2007;46(6):550 [PMID: 17579110].

Gerber MA: Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. Pediatr Clin North Am 2005;52:729 [PMID: 15925660].

Tanz RR, Shulman ST: Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. Pediatr Infect Dis J 2007;26:175 [PMID: 17259882].

Vinh DC, Embil JM: Rapidly progressive soft tissue infections. Lancet Infect Dis 2005;5:501 [PMID: 16048719].

INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS DO GRUPO B

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecção neonatal de início precoce:
  - Recém-nascido com idade inferior a 7 dias, com sepse avassaladora rapidamente progressiva, com ou sem meningite.
  - Pneumonia com insuficiência respiratória é frequente; a radiografia de tórax é semelhante à que se vê na doença da membrana hialina.
- Leucopenia com um desvio para a esquerda.
  - Hemoculturas ou culturas de líquido cerebrospinal (LCS), estreptococos do grupo B (EGB) aumentando.
- Infecção de início tardio:
  - Meningite, sepse, ou outra infecção focal em um lactente com idade 1-16 semanas, com hemoculturas ou culturas de líquido cerebrospinal (LCS), estreptococos do grupo B (EGB) aumentando.

Prevenção

Muitas mulheres em idade reprodutiva possuem anticorpos circulantes tipo-específicos aos antígenos polissacarídicos para EGB. Estes anticorpos são transferidos ao recém-nascido através da circulação placentária. As portadoras de EGB que parem neonatos sadios têm níveis séricos significantes de anticorpo IgG para este antígeno. Ao contrário, as mães de lactentes que desenvolvem doença por EGB, quer de início precoce, quer tardio, raramente têm anticorpo detectável em seus soros.

Vacinas monovalentes e bivalentes com antígenos de polissacarídeos tipo II ou III têm sido estudadas em mulheres grávidas, com 80-90% das receptoras da vacina desenvolvendo aumentos de quatro vezes ou mais de IgG tipo-específica de polissacarídeo capsular do EGB. Estes relatos sugerem que uma vacina polivalente poderia ser desenvolvida e administrada a mulheres gestantes, para prevenir muitos casos de doença por EGB de início precoce.

O CDC emitiu diretrizes maternas com base em cultura para a prevenção de doença por EGB de início precoce.

Recomendações do CDC para prevenção de doença perinatal por EGB

1. Todas as mulheres grávidas devem ser triadas às 35-37 semanas de gestação com uma cultura vaginal e retal para EGB. *Exceções:* Mulheres com bacteriúria por EGB conhecida durante a gravidez corrente, ou mulheres que já pariram um lactente anterior com doença por EGB não precisam de triagem — tais mulheres necessitam de profilaxia intraparto.
2. Se a situação quanto a EGB é desconhecida ao se instalar o trabalho de parto ou ruptura de membranas, a quimioprofilaxia

intraparto deve ser administrada a mulheres com qualquer das seguintes:

a. Gestação com menos de 37 semanas
b. Ruptura de membranas com mais de 18 h
c. Temperatura intraparto maior que 38°C (100,4°F)

3. Mulheres com colonização por EGB e um parto cesariano planejado feito antes do trabalho de parto e da ruptura das membranas não necessitam rotineiramente de profilaxia antimicrobiana intraparto (PAI).
4. Recomendações para PAI (Quadro 40-1).
5. Tratamento empírico de um neonato cuja mãe recebeu PAI para prevenção de EGB (Figura 40-1).

Achados clínicos

A incidência de doença perinatal por EGB declinou drasticamente desde que começou a triagem de gestantes e a provisão de quimioprofilaxia intraparto. Contudo, infecções neonatais por EGB ainda ocorrem. Embora a maioria dos pacientes com doença por EGB seja de lactentes com idade inferior a 3 meses, são vistos casos em lactentes com idade de 4-5 meses. Infecção séria também ocorre em mulheres com sepse puerperal, pacientes imunocomprometidos, pacientes com cirrose e peritonite espontânea e pacientes diabéticos com celulite. Duas síndromes clínicas distintas, diferenciadas por eventos perinatais diversos, idade de início e sorotipo da cepa infectante, ocorrem em lactentes.

Os fatores de risco para a doença por EGB do grupo de início precoce incluem colonização materna por EGB, idade gestacional inferior a 37 semanas, ruptura de membranas mais de 18 h antes da apresentação, história de um filho anterior com doença invasiva por EGB, origem étnica afro-americana ou hispânica e anticorpos anticapsulares maternos contra EGB baixos ou ausentes.

A. Infecção de início precoce

A doença de "início precoce" é observada em recém-nascidos com menos de 7 dias de idade. O início dos sintomas na maioria destes lactentes ocorre nas primeiras 48 h de vida, e a maioria está doente dentro de 6 h. Frequentemente, a apneia é o primeiro sinal. Sepse, meningite, apneia e pneumonia são as apresentações clínicas mais comuns. Há uma alta incidência de complicações obstétricas maternas, especialmente trabalho de parto prematuro e ruptura prolongada das membranas. Os recém-nascidos com doença de início precoce estão gravemente enfermos por ocasião do diagnóstico, sendo que mais de 50% falecem. Embora a maioria dos lactentes com infecções de início precoce seja a termo, os neonatos prematuros têm risco aumentado para a doença. Os recém-nascidos com infecção de início precoce adquirem o EGB no útero como uma infecção ascendente, ou durante a passagem através do canal do parto. Quando a infecção de início precoce é complicada por meningite, mais de 80% dos isolados bacterianos pertencem ao sorotipo III. O exame *post-mortem* dos lactentes com doença de início precoce geralmente revela infiltrados pulmonares inflamatórios e membranas hialinas contendo grandes números de EGB.

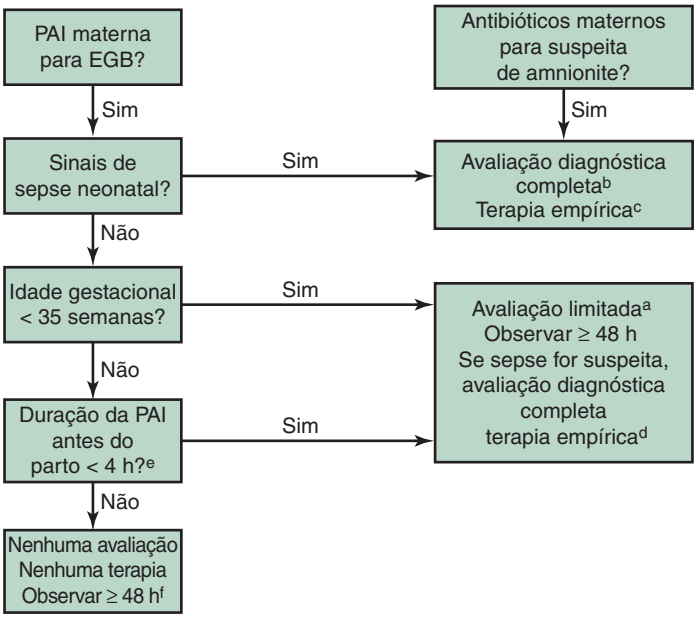
Quadro 40-1 Regimes recomendados pelo CDC para profilaxia antimicrobiana intraparto da doença perinatal por estreptococos do grupo B (EGB)[a]

Recomendado	Penicilina G, 5 milhões de unidades IV dose inicial, depois 2,5 milhões de unidades IV a cada 4 h até o parto
Alternativa	Ampicilina, 2 g IV dose inicial, depois 1 g IV a cada 4 h até o parto
Se alérgica à penicilina[b]	
Pacientes sem alto risco para anafilaxia	Cefazolina, 2 g IV dose inicial, depois 1 g IV a cada 8 h até o parto
Pacientes em alto risco para anafilaxia[c]	
EGB sensível à clindamicina e eritromicina[d]	Clindamicina, 900 mg IV a cada 8 h até o parto
EGB resistente à clindamicina ou eritromicina, ou sensibilidade desconhecida	Vancomicina,[e] 1 g IV a cada 12 h até o parto

[a]Agentes de espectro mais amplo, incluindo um agente ativo contra EGB, podem ser necessários para o tratamento de corioamnionite.
[b]História de alergia à penicilina deve ser avaliada, para determinar se há um alto risco de anafilaxia. Pacientes alérgicas à penicilina com alto risco de anafilaxia são aquelas que experimentaram hipersensibilidade imediata à penicilina, inclusive uma história de anafilaxia relacionada à penicilina; outras pacientes de alto risco são aquelas com asma ou outras doenças que tornariam a anafilaxia mais perigosa ou mais difícil de tratar, tais como pessoas sendo tratadas com agentes bloqueadores β-adrenérgicos.
[c]Se as instalações laboratoriais forem adequadas, devem ser feitos testes de sensibilidade à clindamicina e eritromicina em isolados de EGB no pré-natal das mulheres alérgicas à penicilina em alto risco de anafilaxia.
[d]A resistência à eritromicina é frequentemente, mas nem sempre, associada à resistência à clindamicina. Se uma cepa é resistente à eritromicina, mas parece ser sensível à clindamicina, ela pode ter resistência induzível a esta última.
[e]A cefazolina é preferível à vancomicina para mulheres com uma história de alergia à penicilina que não apresentem reações de hipersensibilidade imediata, e os dados farmacológicos sugerem que ela atinge concentrações intra-amnióticas efetivas. A vancomicina deve ser reservada para mulheres alérgicas à penicilina em alto risco de anafilaxia.
Reproduzido, com permissão, de Schrag S et al.: Prevention of perinatal Group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1.

B. Infecção de início tardio

A infecção de "início tardio" acontece em lactentes entre as idades de 7 dias e 4 meses (idade mediana no início, cerca de 4 semanas). As complicações obstétricas maternas geralmente não estão associadas à infecção de início tardio. De um modo geral, estes lactentes não estão tão doentes ao tempo do diagnóstico como aqueles com doença de início precoce, e a taxa de letalidade é mais baixa. Em uma série recente, cerca de 37% dos pacientes tiveram meningite e 46% tiveram sepse. Artrite séptica e osteomielite, meningite, bacteriemia oculta, otite média, etmoidite, conjuntivite, celulite (particularmente da face ou área submandibular), linfadenite, abscesso mamário, empiema e impetigo têm sido descritos. Cepas de EGB possuindo o antígeno



[a] Se nenhuma profilaxia intraparto materna para EGB foi administrada, apesar de uma indicação estar presente, os dados sobre os quais se basear para uma estratégia única de manejo são insuficientes.

[b] Inclui hemograma completo com contagem diferencial, hemocultura e radiografia de tórax se anormalidades respiratórias estiverem presentes. Quando sinais de sepse estiverem presentes, uma punção lombar, se factível, deve ser realizada.

[c] A duração da terapia varia, dependendo dos resultados de hemocultura, dos achados de líquido cerebrospinal, se obtido, e da evolução clínica do lactente. Se os resultados de laboratório e o curso clínico não indicam infecção bacteriana, a duração pode ser tão curta como 48 h.

[d] Hemograma com diferencial e hemocultura.

[e] Aplica-se apenas a penicilina, a ampicilina ou a cefazolina, pressupondo os regimes de dosagem recomendados.

[f] Um lactente aparentemente sadio que tinha 38 semanas de gestação no parto, e cuja mãe recebeu 4 h de profilaxia intraparto antes de parir, pode ter alta para casa depois de 24 h, se outros critérios para alta forem satisfeitos e se estiver presente uma pessoa capaz de cumprir totalmente as instruções para observação no lar. Se qualquer uma destas condições não for satisfeita, o lactente deve ser observado no hospital por pelo menos 48 h e até que os critérios para alta estejam preenchidos.

▲ **Figura 40-1** Algoritmo para tratamento de um recém-nascido cuja mãe recebeu PAI, para prevenção de EGB ou suspeita de corioamnionite. Este algoritmo não é um curso de manejo exclusivo. Variações que incorporem circunstâncias individuais ou preferências institucionais podem ser apropriadas. (Reproduzida, com permissão, de Schrag S et al. Prevention of perinatal Group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1.)

polissacarídeo capsular tipo III são isoladas de mais de 95% dos lactentes com doença de início tardio, independentemente das manifestações clínicas. O modo exato de transmissão dos microrganismos não está bem definido.

C. Achados laboratoriais

A cultura de EGB de um sítio normalmente estéril, tal como sangue, líquido pleural ou LCS, constitui prova do diagnóstico. Resultados falso-positivos frequentes limitam a utilidade de fazer testes para antígeno EGB na urina e LCS.

▶ Tratamento

A ampicilina e um aminoglicosídeo por via intravenosa é o regime de escolha inicial para recém-nascidos com doença invasiva presumível por EGB. Para neonatos com menos de 7 dias de idade com meningite, a dose recomendada de ampicilina é de 200-300 mg/kg/dia, dada por via intravenosa em três doses divididas. Para lactentes com mais de 7 dias de idade, a dose recomendada de ampicilina é de 300 mg/kg/dia, dada por via intravenosa em quatro a seis doses divididas. A penicilina G pode ser usada, uma vez que EGB seja identificado e tenham ocorrido respostas clínicas e microbiológicas. Os EGB são menos sensíveis à penicilina que outros estreptococos, e doses altas são recomendadas, especialmente para meningite. Em lactentes com meningite, a dose recomendada de penicilina varia com a idade: para lactentes com 7 dias de idade ou menos, 250.000-450.000 U/kg/dia, aplicadas por via intravenosa em três doses divididas; para lactentes com mais de 7 dias, 450.000-500.000 U/kg/dia, dadas por via intravenosa em quatro a seis doses divididas.

Uma segunda punção lombar depois de 24-48 h de terapia é recomendada por alguns especialistas, para avaliar a eficácia. A duração do tratamento é de 2-3 semanas, para meningite; pelo menos quatro semanas, para osteomielite, cerebrite, ventriculite, ou endocardite; e 10-14 dias, para a maioria das outras infecções. A terapia não erradica o estado de portador do microrganismo.

Embora os estreptococos tenham sido universalmente sensíveis às penicilinas, concentrações inibidoras mínimas (MIC) crescentes têm sido observadas em alguns isolados. Em um estudo nos EUA, 10 de 574 isolados retovaginais obtidos de mulheres grávidas na Carolina do Sul não foram completamente sensíveis à penicilina. Entretanto, todos os isolados foram sensíveis à vancomicina. A resistência de isolados à clindamicina e à eritromicina tem aumentado significantemente em todo o mundo, nos últimos poucos anos.

Apgar BS, Greenberg G: Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. Am Fam Physician 2005;71:903 [PMID: 15768620].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:701 [PMID: 17637595].

Heath PT, Feldman RG: Vaccination against group B streptococcus. Expert Rev Vaccines 2005;4:207 [PMID:15889994].

Koenig JM, Keenan WJ: Group B *Streptococcus* and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. Pediatr Clin N Am 2009;56:689 [19501699].

Pettersson K: Perinatal infection with group B streptococci. Semin Fetal Neonat Med 2007;12:193 [PMID: 17347062].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Group B Streptococcus: http://www.cdc.gov/groupbstrep/hospitals/hospitals_guidelines.htm

INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS POR OUTROS MICRORGANISMOS QUE NÃO GRUPO A OU B

Estreptococos de outros grupos além de A ou B fazem parte da flora normal de seres humanos, podendo, ocasionalmente, causar doença. Microrganismos do grupo C ou G eventualmente provocam faringite (com uma elevação de ASLO), mas sem risco de febre reumática subsequente; às vezes, GNA pode ocorrer. Os estreptococos do grupo D e espécies de *Enterococcus* são habitantes normais do trato gastrintestinal, podendo causar infecções do trato urinário, meningite e sepse no recém-nascido, assim como endocardite. Infecções nosocomiais causadas por *Enterococcus* são frequentes em unidades neonatais e de oncologia e em pacientes com cateteres venosos centrais. Estreptococos aeróbios não hemolíticos e estreptococos β-hemolíticos fazem parte da flora normal da boca. Eles estão envolvidos na produção da placa dentária e, provavelmente, das cáries dentárias, constituindo a causa mais comum de endocardite infecciosa subaguda. Finalmente, há numerosos estreptococos anaeróbios e microaerofílicos, da flora normal da boca, da pele e do trato gastrintestinal, os quais, isoladamente ou em combinação com outras bactérias, podem causar sinusite, abscessos dentários, abscessos cerebrais e abscessos intra-abdominais ou pulmonares.

Tratamento

A. Infecções enterocócicas

Enterococcus faecalis e *Enterococcus faecium* são as duas cepas mais comuns e mais importantes causando infecções humanas. Em geral, *E. faecalis* é mais sensível a antibióticos que *E. faecium*, mas a resistência a antibióticos é vista comumente em ambas as espécies.

1. Infecções por enterococos sensíveis à ampicilina — Infecções do trato urinário inferior podem ser tratadas com amoxicilina oral. A pielonefrite deve ser tratada por via intravenosa com ampicilina e gentamicina (pode ser necessário ajustar a dose de gentamicina para função renal alterada). Sepse ou meningite no recém-nascido devem ser tratadas por via intravenosa com uma combinação de ampicilina (100-200 mg/kg/dia em três doses divididas) e gentamicina (3 mg/kg/dia em três doses divididas). Níveis séricos pico de gentamicina de 3-5 mcg/mL são adequados quando este aminoglicosídeo é usado como um agente sinérgico. A endocardite requer 4-6 semanas de tratamento intravenoso. A penicilina G (250.000 U/kg/dia em seis a oito doses fracionadas) mais gentamicina (3 mg/kg/dia em três doses fracionadas) é o esquema usado mais frequentemente. As cefalosporinas não são efetivas.

2. Infecções por enterococos resistentes à ampicilina ou à vancomicina — Enterococos resistentes à ampicilina frequentemente são sensíveis à vancomicina (40-60 mg/kg/dia em quatro doses divididas). Os enterococos resistentes à vancomicina, em geral, também são resistentes à ampicilina. Dois agentes são efetivos contra enterococos resistentes à vancomicina e aprovados para uso em adultos. Quinupristina/dalfopristina (Synercid) é aprovado para infecções por *E. faecium* resistente à vancomicina (não é efetivo contra *E. faecalis*). O linezolide (Zyvox) é aprovado para infecções por *E. faecalis* e *E. faecium* resistentes à vancomicina. Ambos os agentes são bacteriostáticos contra enterococos. Isolados resistentes a esses agentes mais novos têm sido relatados. Recomenda-se consulta a um infectologista quando se considera o uso destes fármacos, ou quando são identificadas infecções por enterococos resistente à vancomicina.

B. Infecções por estreptococos *viridans* (Endocardite infecciosa subaguda)

É importante determinar a sensibilidade da cepa infectante à penicilina o mais cedo possível no tratamento da endocardite por estreptococos *viridans*. Microrganismos resistentes são vistos mais frequentemente em pacientes recebendo profilaxia com penicilina para miocardiopatia reumática. Cepas sensíveis à penicilina G (MIC < 0,1 mcg/mL) podem ser tratadas por quatro semanas com penicilina, 150.000-200.000 U/kg/dia por via intravenosa, com gentamicina (dose "sinérgica" mais baixa de 1 mg/kg por dose cada 8 h, em pacientes com função normal) adicionada durante as primeiras duas semanas. Há experiência considerável com a terapia de duas semanas em pacientes adultos, usando-se penicilina e gentamicina. De modo semelhante, resultados excelentes têm sido obtidos com ceftriaxona, uma

vez por dia, por quatro semanas. Se a MIC for 0,5 mcg/mL ou mais alta, um tratamento mais longo, bem como doses mais altas de penicilina G devem ser empregadas (200.000-300.000 U/kg/dia por via intravenosa, em combinação com gentamicina, por 4-6 semanas). Se a MIC for 0,1-0,5 mcg/mL, recomenda-se penicilina G na dose mais alta por um mínimo de quatro semanas, com adição de gentamicina nas primeiras duas semanas. Vancomicina, 40 mg/kg/dia, geralmente é preferida para cepas resistentes e pacientes alérgicos à penicilina.

C. Outras infecções relacionadas com estreptococos *viridans*

Os estreptococos *viridans* fazem parte da flora normal do trato gastrintestinal, do trato respiratório e da boca. Em muitos casos, o isolamento de estreptococos *viridans* em uma hemocultura é considerado como um "contaminante" na ausência de sinais ou sintomas de endocardite, ou de outra doença invasiva. Contudo, em crianças que são imunocomprometidas, que têm miocardiopatia valvar congênita ou adquirida, ou que têm acessos vasculares de permanência, estes estreptococos *viridans* podem ser uma causa de morbidade séria. Cerca de um terço das bacteriemias em pacientes com neoplasias malignas pode ser devido a bactérias do grupo do *Streptococcus viridans*. Inflamação de mucosas e toxicidade gastrintestinal por quimioterapia estão entre os fatores de risco para o desenvolvimento de doença. Mesmo em crianças com sistemas imunes normais, os estreptococos *viridans* causam, algumas vezes, infecções sérias. Por exemplo, estreptococos *viridans* isolados de um abscesso abdominal depois da ruptura mantida do apêndice representam um patógeno real. O *Streptococcus anginosus* — um membro do grupo do *Streptococcus viridans* — é visto como uma causa de abscesso intracraniano (frequentemente como complicação de sinusite) e de abscessos abdominais. Em pacientes com fatores de risco ou sinais/sintomas de endocardite subaguda, o isolamento de um dos membros do grupo do *Streptococcus viridans* deve provocar a consideração e a avaliação para uma possível endocardite (ver seção anterior).

Uma prevalência crescente de resistência a antibióticos tem sido observada ao longo dos últimos 10 anos em isolados do grupo dos estreptococos *viridans*. A resistência à penicilina varia com a região geográfica, a instituição e as populações testadas, mas tem variado de 30-70% em pacientes oncológicos. A resistência a cefalosporinas também é relativamente comum. Portanto, é importante obter-se a sensibilidade do microrganismo aos antibióticos, a fim de selecionar a terapia efetiva. Vancomicina, linezolide e quinupristina/dalfopristina ainda são efetivos contra a maioria dos isolados.

Bruckner L, Gigliotti F: Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17(3):153.

Butler KM: Enterococcal infection in children. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:128 [PMID: 16934707].

Wilson WR et al.: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 1995;274:1706 [PMID: 7474277].

INFECÇÕES PNEUMOCÓCICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Bacteriemia:
  - Febre alta (> 39,4°C).
  - Leucocitose (> 15.000/μL).
  - Idade 6-24 meses.
- Pneumonia:
  - Febre, leucocitose e taquipneia.
  - Dor torácica localizada.
  - Estertores crepitantes localizados ou difusos. Radiografia de tórax pode mostrar infiltrado lobar (com derrame).
- Meningite:
  - Febre, leucocitose.
  - Fontanela abaulada, rigidez de nuca.
  - Irritabilidade e letargia.
- Todos os tipos:
  - Diagnóstico confirmado por hemoculturas, LCS, líquido pleural, ou outro líquido corporal.

Considerações gerais

Sepse, sinusite, otite média, pneumonite, meningite, osteomielite, celulite, artrite, vaginite e peritonite são todas partes do espectro de infecções pneumocócicas. Os achados clínicos que se correlacionam com bacteriemia oculta em pacientes de ambulatório incluem idade (6-24 meses), grau de elevação da temperatura (> 39,4°C) e leucocitose (> 15.000/μL). Embora cada um destes achados, por si próprio, seja inespecífico, uma combinação deles deve despertar suspeita. Esta constelação de achados em uma criança que não tem um foco de infecção pode ser uma indicação para hemoculturas e antibioticoterapia. A causa da maioria de tais episódios de bacteriemia é o pneumococo.

O *Streptococcus pneumoniae* é uma causa comum de otite média aguda purulenta, sendo o microrganismo responsável pela maioria dos casos de pneumonia bacteriana aguda em crianças. Na base da clínica, a doença é indistinguível de outras pneumonias bacterianas. Os derrames pleurais são comuns, embora o empiema franco seja menos comum; ocasionalmente, abscessos também ocorrem.

A taxa de incidência de meningite pneumocócica tem diminuído desde a incorporação da vacina conjugada pneumocócica ao esquema de vacinações infantis. Entretanto, a meningite pneumocócica ainda é mais comum que a meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. Meningite pneumocócica, às vezes recorrente, pode complicar traumatismo craniano sério, particularmente se houver vazamento persistente de LCS. Isto tem levado alguns médicos a recomendar a administração profilática de penicilina ou outros antimicrobianos em tais casos.

As crianças com anemia falciforme, outras hemoglobinopatias, asplenia congênita ou adquirida e algumas deficiências de

imunoglobulinas ou de complemento são incomumente suscetíveis à sepse e à meningite pneumocócica. Com frequência, elas têm uma doença catastrófica, com choque e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Mesmo com assistência de suporte excelente, a taxa de letalidade é de 20-50%. O baço é importante no controle da infecção pneumocócica, por retirar microrganismos do sangue e produzir uma opsonina que aumenta a fagocitose. A autoesplenectomia pode explicar porque as crianças com anemia falciforme estão em risco aumentado de desenvolver infecções pneumocócicas graves. As crianças com implantes cocleares têm risco mais alto de meningite pneumocócica. As crianças que têm, ou que estão planejando receber um implante coclear devem receber vacinação pneumocócica apropriada para a idade (> 2 semanas antes da cirurgia, se possível).

S. pneumoniae raramente causa doença séria no neonato. Embora, normalmente, o *S. pneumoniae* não colonize a vagina, a colonização transitória ocorre. Doença neonatal séria — inclusive pneumonia, sepse e meningite — pode ocorrer e é semelhante à infecção por EGB.

Desde sua introdução na medicina clínica, a penicilina tem sido o agente de escolha para infecções pneumocócicas. Algumas cepas são altamente sensíveis à penicilina. Contudo, pneumococos com resistência moderadamente aumentada à penicilina são encontrados na maioria das comunidades. A prevalência dessas cepas relativamente resistentes na América do Norte varia geograficamente. Pneumococos com alto nível de resistência à penicilina e a múltiplos outros fármacos são muito encontrados nos EUA. Pneumococos de líquidos corporais normalmente estéreis devem ser testados rotineiramente para sensibilidade à penicilina, assim como a outros agentes.

Os pneumococos têm sido classificados em mais de 90 sorotipos com base nos antígenos polissacarídeos capsulares. A distribuição de frequência dos sorotipos varia em tempos diferentes, em áreas geográficas distintas e com os diferentes sítios de infecção. Os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F causam cerca de 80-85% das infecções pneumocócicas invasivas em crianças pequenas. Sorotipos similares — 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F — são responsáveis pela maioria dos isolados resistentes à penicilina.

Prevenção

Uma vacina pneumocócica conjugada proteica heptavalente (Prevnar) é licenciada nos EUA e recomendada para imunização de crianças pequenas. Os sorotipos da vacina causam o maior volume da doença pneumocócica invasiva pediátrica. O uso da vacina conjugada proteica é importante na prevenção de doença pneumocócica, porque as crianças muito jovens (idade < 2 anos), que estão em risco maior para a doença, são incapazes de criar imunologicamente uma resposta previsível à vacina polissacarídica 23-valente. Esta vacina é discutida em detalhe no Capítulo 9. Recentemente, um relato do Alaska descreveu uma incidência crescente de doença pneumocócica invasiva em crianças nativas americanas, causada por sorotipos não representados na vacina conjugada. Resta ser visto se a reposição do sorotipo se tornará mais disseminada. Uma vacina pneumocócica conjugada proteica 13-valente está sendo considerada hoje para licenciamento e forneceria proteção mais ampla contra infecções pneumocócicas invasivas. Para crianças maiores e indivíduos adultos, geralmente se recomenda a vacina pneumocócica 23-valente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na sepse pneumocócica, a febre em geral aparece de modo abrupto, acompanhada frequentemente por calafrios. Podem não haver sintomas respiratórios. Na sinusite pneumocócica, uma excreção nasal mucopurulenta pode ocorrer. Em lactentes e crianças pequenas com pneumonia, febre e taquipneia sem alterações à ausculta são os sinais habituais de apresentação. A dificuldade respiratória é manifestada por batimentos de asas do nariz, retrações torácicas e taquipneia. Dor abdominal é comum. Em crianças mais velhas, a forma adulta da pneumonia pneumocócica com sinais de consolidação lobar pode ocorrer, mas o escarro raramente é sanguinolento. Dor torácica (por envolvimento pleural) algumas vezes está presente, mas é menos comum em crianças. Com o comprometimento do hemidiafragma direito, a dor pode ser irradiada para o quadrante inferior direito, sugerindo apendicite. Vômitos são comuns no início, mas raramente persistem. Em lactentes, as convulsões no início são relativamente comuns.

A meningite é caracterizada por febre, irritabilidade, convulsões e rigidez de nuca. O sinal mais importante em lactentes muito jovens é uma fontanela anterior tensa, abaulada. Em crianças maiores, febre, calafrios, cefaleia e vômitos são sintomas comuns. Os sinais clássicos são a rigidez de nuca, associada aos sinais de Kernig e Brudzinski positivos. Com a progressão da doença não tratada, a criança pode desenvolver opistótono, estupor e coma.

B. Achados laboratoriais

A leucocitose frequentemente é pronunciada (20.000-45.000/μL), com 80-90% de neutrófilos polimorfonucleares. Neutropenia pode ser vista inicialmente, em infecções muito graves. A presença de pneumococos na nasofaringe não é um achado útil, porque até 40% de crianças normais são portadoras de pneumococos no trato respiratório superior. Microrganismos em grande número são vistos em esfregaços de aspirados endotraqueais corados pelo Gram, em pacientes com pneumonia. Na meningite, o LCS geralmente mostra uma contagem de leucócitos elevada em vários milhares, principalmente de neutrófilos polimorfonucleares, com níveis de glicose diminuídos e de proteína elevados. Diplococos gram-positivos podem ser vistos em alguns (mas não todos) esfregaços corados de sedimento do LCS. Os testes de detecção de antígenos não são úteis.

Diagnóstico diferencial

Há muitas causas de febre alta e leucocitose em lactentes pequenos; 90% das crianças se apresentando com estes aspectos têm outra doença que não bacteriemia pneumocócica, como herpes-vírus 6, enterovírus ou outra infecção viral; infecção do

trato urinário; infecção focal não reconhecida em outra parte do corpo ou shiguelose aguda inicial.

Lactentes com infecção do trato respiratório superior, que subsequentemente desenvolvem sinais de doença respiratória inferior, têm maior probabilidade de estar infectados por um vírus respiratório. Rouquidão ou sibilos frequentemente estão presentes. Uma radiografia do tórax tipicamente mostra infiltrados peri-hilares e trama broncovascular aumentada. Infecção respiratória viral frequentemente precede a pneumonia pneumocócica; portanto, o quadro clínico pode ser misto.

A pneumonia estafilocócica, em sua fase inicial, pode ser indistinguível da pneumonia pneumocócica. Mais tarde, aparecem cavitação e empiema. A pneumonia estafilocócica é mais comum em lactentes.

Na tuberculose pulmonar primária, as crianças não têm uma aparência toxêmica, e as radiografias mostram um foco primário associado à adenopatia hilar e, frequentemente, com comprometimento pleural. A tuberculose miliar apresenta um aspecto radiográfico clássico.

A pneumonia causada por *Mycoplasma pneumoniae* é mais comum em crianças com idade de 5 anos e mais velhas. O início é insidioso, com calafrios pouco frequentes, febre baixa, cefaleia e mal-estar geral proeminentes, tosse e, frequentemente, alterações radiográficas impressionantes. Leucocitose acentuada (> 18.000/μL) é incomum.

A meningite pneumocócica é diagnosticada por punção lombar. Sem um esfregaço corado pelo Gram e cultura do LCS, ela não é distinguível de outros tipos de meningite bacteriana aguda.

Complicações

As complicações da sepse incluem meningite e osteomielite; as complicações da pneumonia incluem empiema, efusão parapneumônica e, raramente, abscesso pulmonar. Mastoidite, empiema subdural e abscesso cerebral podem se seguir à otite média pneumocócica não tratada. Tanto a meningite como a peritonite pneumocócica têm maior probabilidade de ocorrer independentemente, sem pneumonia coexistente. Choque, CID e síndrome de Waterhouse-Friderichsen, semelhante à meningococemia, são vistos, às vezes, na sepse pneumocócica, particularmente em pacientes com asplenia. A síndrome hemolítico-urêmica pode ocorrer como uma complicação da pneumonia ou sepse pneumocócica.

Tratamento

A. Medidas específicas

Todos os *S. pneumoniae* isolados de sítios normalmente estéreis devem ser testados para sensibilidade a antimicrobianos. O termo "não sensível" é usado para descrever tanto isolados intermediários como resistentes. Cepas que são não sensíveis à penicilina, à ceftriaxona (ou cefotaxima) e a outros antimicrobianos são muito comuns em nível global. Os pontos de corte para sensibilidade a antimicrobianos do *S. pneumoniae* para penicilina e ceftriaxona/cefotaxima baseiam-se agora no fato de o paciente ter meningite e na via de administração do fármaco (oral *vs.* intravenosa) (ver Quadro 40-2). A terapia de meningite, de empiema, de osteomielite e de endocardite por *S. pneumoniae* não sensível é um desafio, porque a penetração de antimicrobianos nestes sítios é limitada. Recomenda-se consulta com infectologista para aconselhamento com relação a estes problemas. Para a terapia empírica de infecções sérias ou potencialmente fatais, pendente do resultado dos testes de sensibilidade, recomenda-se vancomicina e ceftriaxona (ou cefotaxima).

Quadro 40-2 Pontos de corte da penicilina (concentrações inibidoras mínimas [MIC]) para *Streptococcus pneumoniae* por categoria de sensibilidade — Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008

Fármaco	Síndrome clínica e via do fármaco	Categoria de sensibilidade MIC (mcg/mL)		
		Sensível	Intermediária	Resistente
Penicilina	Meningite, penicilina intravenosa	≤ 0,06	[a]	≥ 0,12
	Não meningite, penicilina intravenosa	≤ 2	4	≥ 8
	Não meningite, penicilina oral	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2
Cefotaxima ou Ceftriaxona	Meningite, cefotaxima ou ceftriaxona intravenosa	≤ 0,5	≤ 1	2
	Não meningite, cefotaxima ou ceftriaxona intravenosa	1	≥ 2	≥ 4

[a]Não há categoria intermediária para meningite.

1. Bacteriemia — Em estudos feitos antes da imunização de crianças pequenas com vacina pneumocócica conjugada, em 3-5% das hemoculturas nos pacientes com menos de 2 anos de idade cresciam *S. pneumoniae*. Estes percentuais diminuíram com a adição de vacina pneumocócica conjugada ao esquema de imunizações. Entretanto, a doença pneumocócica não desaparecerá, pois a vacina só previne 85% das doenças invasivas. Muitos especialistas tratam a suspeita de bacteriemia com ceftriaxona (50 mg/kg, aplicada por via intramuscular ou intravenosa). Em comparação com amoxicilina oral (80-90 mg/kg/dia), a ceftriaxona pode reduzir a febre e a necessidade de hospitalização. Contudo, a meningite ocorre com a mesma frequência, apesar da terapia presuntiva. Todas as crianças com hemoculturas positivas para pneumococos devem ser reexaminadas o mais cedo possível. A criança que tem uma infecção focal, tal como meningite, ou que parece séptica, deve ser internada em hospital para receber antimicrobianos parenterais. Se a criança está afebril e aparenta estar bem ou levemente enferma, o manejo ambulatorial é apropriado. As crianças gravemente enfermas, nas quais se suspeita de infecção por *S. pneumoniae*, devem ser tratadas com vancomicina (se também

houver suspeita de meningite, usar ceftriaxona ou cefotaxima em adição à vancomicina), até que as sensibilidades do microrganismo sejam conhecidas.

2. Pneumonia — Para lactentes (com 1 mês de idade ou mais), pacientes gravemente enfermos e hospedeiros imunocomprometidos, com microrganismos sensíveis, os regimes apropriados incluem penicilina G aquosa (250.000-400.000 U/kg/dia, por via intravenosa em quatro a seis doses fracionadas), cefotaxima (50 mg/kg a cada 8 h), ou ceftriaxona (50 mg/kg a cada 12-24 h). Se as sensibilidades não são conhecidas e o paciente está gravemente doente, a vancomicina (10 mg/kg a cada 6 h) deve ser usada como parte do regime, para dar cobertura aos pneumococos resistentes à penicilina ou a cefalosporinas. Uma vez que os resultados do antibiograma estejam disponíveis, o regime pode ser ajustado. Uma pneumonia leve pode ser tratada com amoxicilina (80-90 mg/kg/dia) durante 7-10 dias. Regimes alternativos incluem macrolídeos e cefalosporinas orais.

3. Otite média — A maioria dos especialistas recomenda amoxicilina oral (80-90 mg/kg/dia, divididos em duas doses) como terapia de primeira linha. A série padrão de tratamento é de 10 dias; porém, muitos médicos vêm tratando casos não complicados, em crianças com mais de 2 anos, por cinco dias, com base em estudos recentes. Falhas de tratamento podem ser tratadas com amoxicilina-clavulanato (80-90 mg/kg/dia do componente amoxicilina na formulação 14:1), ou ceftriaxona, axetil cefuroxima, ou cefdinir, por via intramuscular. Claritromicina ou azitromicina também podem ser usadas.

4. Meningite — Até que a confirmação bacteriológica e os testes de sensibilidade estejam completos, os pacientes devem receber vancomicina (60 mg/kg/dia, por via intravenosa em quatro doses fracionadas) e cefotaxima (300 mg/kg/dia, por via intravenosa em quatro doses fracionadas), ou vancomicina (ver dosagem anterior) e ceftriaxona (100 mg/kg/dia, por via intravenosa em duas doses divididas). Corticosteroides (dexametasona, 0,6 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas por quatro dias) são recomendados por muitos especialistas como terapia adjuvante para meningite pneumocócica. Entretanto, ao reduzir a inflamação das meninges, os esteroides podem diminuir a entrada de vancomicina no LCS. A adição de rifampicina (10 mg/kg/dose duas vezes/dia, por via intravenosa ou oral) é empregada por alguns especialistas, se forem administrados tanto vancomicina como esteroides, pois ela penetra bem no LCS e pode ajudar na esterilização (a rifampicina nunca deve ser usada isoladamente para tratamento de meningite). Uma punção lombar de repetição às 24-48 h deve ser considerada para garantir a esterilidade do LCS, se for usada a dexametasona, se forem isolados pneumococos resistentes, ou se o paciente não estiver demonstrando a melhora esperada após 24-48 h de tratamento.

Se for determinado que o isolado é sensível à penicilina, a penicilina G aquosa pode ser administrada (300.000-400.000 U/kg/dia, por via intravenosa em quatro a seis doses fracionadas, durante 10-14 dias). Alternativamente, o uso de ceftriaxona ou cefotaxima é uma terapia aceitável em isolados sensíveis à penicilina e a cefalosporinas. Consultar um especialista em doenças infecciosas, ou o *Red book* (Academia Americana de Pediatria, 2009), para opções terapêuticas em isolados que são não sensíveis à penicilina ou a cefalosporinas.

Prognóstico

Em crianças, taxas de letalidade de menos de 1% devem ser obtidas, exceto para meningite, onde taxas de 5-20% ainda prevalecem. A presença de grandes números de microrganismos sem uma resposta inflamatória proeminente no LCS, ou de meningite por uma cepa resistente à penicilina, indicam um prognóstico ruim. Sequelas neurológicas sérias, particularmente perda auditiva, são frequentes após a meningite pneumocócica.

Advisory Committee on Immunization Practices: Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:739 [PMID: 12908457].

Hsu HE et al.: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 2009;360:244 [PMID: 19144940].

Singleton T et al.: Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007;297:1784 [PMID:17456820].

Toltzis P, Jacobs MR: The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. Infect Dis Clin North Am 2005;19:629 [PMID: 16102653].

INFECÇÕES ESTAFILOCÓCICAS

As infecções estafilocócicas são comuns na infância. Infecções de pele por estafilococos variam desde pequenos furúnculos às síndromes variadas, agora designadas como síndrome da pele escaldada. Os estafilococos são a causa principal de osteomielite e de artrite séptica, sendo uma causa importante, porém incomum, de pneumonia bacteriana. Uma toxina produzida por certas cepas causa a intoxicação alimentar estafilocócica. Os estafilococos são responsáveis pela maioria das infecções de valvas cardíacas artificiais. Eles causam SCT (ver seção sobre Síndrome de Choque Tóxico). Finalmente, eles são encontrados em infecções em todas as idades e em sítios múltiplos, particularmente quando a infecção é introduzida a partir da pele ou do trato respiratório superior, ou quando compartimentos fechados se tornam infectados (pericardite, sinusite, adenite cervical, feridas cirúrgicas, abscessos hepáticos ou cerebrais e abscessos em outras partes do corpo).

Os estafilococos que não produzem a enzima coagulase são denominados *coagulase-negativos* e raramente são especificados nos laboratórios de microbiologia clínica. A maioria das cepas de *S. aureus* produz coagulase. *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos fazem parte da flora normal da pele e do trato respiratório. Os últimos raramente causam doença, exceto em hospedeiros comprometidos, recém-nascidos, ou pacientes com acessos vasculares de plástico de longa permanência.

A maioria das cepas de *S. aureus* elabora β-lactamase, que confere resistência à penicilina. Isto pode ser superado na prática

clínica pelo uso de uma cefalosporina, ou de uma penicilina resistente a penicilinases, tal como meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina, ou dicloxacilina. Os *S. aureus* resistentes à meticilina (SARM) são resistentes *in vivo* a todas estas penicilinas resistentes a penicilinases e a cefalosporinas. Os SARM têm aumentado drasticamente em prevalência de modo global, tanto como um patógeno associado à assistência à saúde quanto como um patógeno comunitário. As infecções associadas à assistência à saúde provavelmente são resistentes a múltiplos fármacos. Os SARM associados à comunidade podem ser sensíveis à clindamicina e/ou sulfametoxazol-trimetoprima, mas as taxas de resistência a estes agentes variam largamente com a região geográfica. Cepas de SARM com sensibilidade intermediária à vancomicina estão ocorrendo mais frequentemente, e, às vezes, são isoladas cepas resistentes à vancomicina. A existência de tais cepas é preocupante, em razão da virulência inerente à maioria das cepas de *S. aureus* e das escolhas limitadas para tratamento.

S. aureus produz uma variedade de exotoxinas, a maioria das quais de importância incerta. Duas toxinas são reconhecidas como desempenhando um papel central em doenças específicas: esfoliatina e enterotoxina estafilocócica. A primeira é responsável pelas várias apresentações clínicas da síndrome da pele escaldada. A maioria das cepas que elaboram esfoliatina é do grupo II de fagos. A enterotoxina causa intoxicação alimentar estafilocócica. A toxina exoproteica mais comumente associada à SCT tem sido denominada TSST-1. A leucocidina Panton-Valentine (PVL) é uma exotoxina produzida por alguns isolados clínicos de *S. aureus* sensível à meticilina (SASM) e cepas de SARM. PVL é um fator de virulência que causa destruição de leucócitos e necrose de tecidos. Cepas de *S. aureus* produtoras de PVL com frequência são adquiridas na comunidade e têm sido associadas mais comumente a furúnculos e abscessos. Contudo, elas também têm sido associadas à celulite grave, à osteomielite e a mortes por pneumonia necrosante em crianças e adultos jovens, afora isso, sadios.

Prevenção

Nenhuma vacina licenciada está disponível. Os pacientes com infecções cutâneas recorrentes por *S. aureus* devem praticar boa higiene da pele para tentar prevenir as recorrências. Manter as unhas curtas, boa higiene da pele, não compartilhar toalhas ou outros itens pessoais e usar uma toalha limpa diariamente podem ajudar a prevenir as recorrências.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Doenças estafilocócicas da pele — A infecção dérmica com *S. aureus* causa pústulas, furúnculos, carbúnculos, ou celulite. SARM associado à comunidade e SASM frequentemente causam infecções da pele e partes moles. Hoje, furúnculos e abscessos por SARM são extraordinariamente comuns na prática clínica. De início, os pais podem pensar que a criança foi picada por aranha. Lesões de pele podem ser vistas em qualquer parte do corpo, mas são encontradas comumente nas nádegas, em lactentes e crianças pequenas. Os fatores que facilitam a transmissão de SARM ou SASM incluem aglomeração, pele comprometida (p. ex., eczema) participação em times de esportes de contato, frequência a creches, contato da pele nua com superfícies usadas por outros (tapetes de exercícios, bancos de sauna) e compartilhamento de toalhas ou outros itens pessoais.

No impetigo, o *S. aureus* frequentemente é encontrado junto com estreptococos. Se as cepas produzem esfoliatina, as lesões localizadas tornam-se bolhas (impetigo bolhoso).

Pensa-se que a síndrome da pele escaldada seja um efeito sistêmico da esfoliatina. A infecção inicial pode começar em qualquer sítio, mas, na maioria dos casos, é no trato respiratório. Há uma fase prodrômica de eritema, começando muitas vezes em volta da boca, acompanhada por febre e irritabilidade. A pele envolvida torna-se dolorida, e um lactente doente chorará quando carregado ou tocado. Um dia ou dois mais tarde, começa a esfoliação, geralmente em volta da boca. O interior da boca é vermelho, e um exantema descamante está presente em volta dos lábios, frequentemente em um padrão radial. Descamação dolorosa, generalizada, pode seguir-se, envolvendo os membros e o tronco, mas, com frequência, poupando os pés. Mais comumente, a descamação é confinada a áreas em torno de orifícios corporais. Se a pele eritematosa, mas não descamada, for esfregada no sentido lateral, as camadas epidérmicas superficiais se separam das mais profundas e se desprendem (sinal de Nikolsky). No recém-nascido, a enfermidade é chamada de *doença de Ritter* e pode ser letal. Se houver eritema doloroso, mas não esfoliação, a doença é designada como *escarlatina não estreptocócica.* O exantema escarlatiniforme é semelhante a uma lixa, mas não é vista a língua de morango, e as culturas crescem *S. aureus,* em vez de estreptococo.

2. Osteomielite e artrite séptica — (Ver Capítulo 24.) Doença invasiva por SARM, inclusive osteomielite e artrite séptica, está sendo vista de modo crescente.

3. Pneumonia estafilocócica — A pneumonia estafilocócica em lactentes é caracterizada por distensão abdominal, febre alta, dificuldade respiratória e toxemia. Ela ocorre sem fatores predisponentes, ou depois de pequenas infecções de pele. O microrganismo é necrosante, produzindo destruição broncoalveolar. Pneumatoceles, piopneumotórax e empiema são encontrados frequentemente. A progressão rápida da doença é característica. Estão indicadas radiografias frequentes, para monitorar o progresso da doença. Os sintomas de apresentação podem ser típicos de íleo paralítico, sugestivos de uma catástrofe abdominal.

As infecções invasivas por SARM estão aumentando, e números crescentes de pneumonias por SARM têm sido relatados em todas as faixas etárias. Muitos destes relatos são em pacientes que desenvolvem pneumonia por SARM como uma complicação de *influenza*. As pneumonias por SARM ou SASM são rapidamente progressivas, graves e, com frequência, devastadoras. Pneumonias complicadas são frequentes, inclusive pneumonia necrosante, pneumatoceles e/ou empiema. Pericardite purulenta ocorre por extensão direta em cerca de 10% dos casos, com ou sem empiema.

4. Intoxicação alimentar estafilocócica — A intoxicação alimentar estafilocócica é resultante da ingestão de enterotoxina produzida por estafilococos crescendo em alimentos mal

cozidos e insuficientemente refrigerados. A doença é caracterizada por vômitos, prostração e diarreia, ocorrendo 2-6 h depois da ingestão do alimento contaminado.

5. Endocardite estafilocócica — *S. aureus* pode causar infecção de valvas cardíacas normais, de valvas ou endocárdio em crianças com miocardiopatia congênita ou reumática, ou de valvas artificiais. Cerca de 25% de todos os casos de endocardite são causados por *S. aureus*. A grande maioria das infecções de valvas cardíacas artificiais envolve ou *S. aureus*, ou estafilococos coagulase-negativos. A infecção geralmente começa em um foco extracardíaco, com frequência a pele. Comprometimento do endocárdio deve ser suspeitado em todos os casos de bacteriemia por *S. aureus*, independentemente dos sinais iniciais. A suspeita deve ser mais alta na presença de miocardiopatia congênita, particularmente os defeitos do septo ventricular com insuficiência aórtica, mas também a comunicação interventricular simples, a persistência do canal arterial e a tetralogia de Fallot.

Os sintomas de apresentação na endocardite estafilocócica são febre, perda de peso, fraqueza, dor muscular ou esquelética difusa, má alimentação, palidez e descompensação cardíaca. Os sinais incluem esplenomegalia, cardiomegalia, petéquias, hematúria e um sopro novo ou alterado. A evolução da endocardite por *S. aureus* é rápida, embora a doença subaguda ocorra ocasionalmente. Embolia séptica periférica e insuficiência cardíaca incontrolável são comuns, mesmo quando um tratamento antibiótico ótimo é administrado, e podem ser indicações para intervenção cirúrgica (ver discussão mais adiante).

6. Síndrome de choque tóxico — A SCT caracteriza-se por febre, eritrodermia com branqueamento, diarreia, vômitos, mialgia, prostração, hipotensão e disfunção de múltiplos órgãos. Ela se deve à infecção focal por *S. aureus*, geralmente sem bacteriemia. Um grande número de casos tem sido descrito em adolescentes durante a menstruação e em mulheres usando tampões vaginais. A SCT também tem sido relatada em meninos e meninas com infecções estafilocócicas focais e em indivíduos com infecções de feridas por *S. aureus*. Aspectos clínicos adicionais incluem início súbito; sufusão conjuntival, hiperemia de mucosas; descamação da pele nas áreas palmoplantares, dedos e artelhos durante a convalescença; CIVD nos casos graves; anormalidades funcionais renais e hepáticas; e miólise. A taxa de letalidade com o tratamento precoce é de cerca de 2%. Recorrências são vistas durante ciclos menstruais subsequentes em torno de 60% das mulheres não tratadas que continuam a usar tampões. As recorrências ocorrem em até 15% das mulheres tratadas com antibióticos antiestafilocócicos que pararam de usar tampões. A doença é causada por cepas de *S. aureus* que produzem TSST-1, ou uma das enterotoxinas correlatas.

7. Infecções por estafilococos coagulase-negativos — As infecções localizadas e sistêmicas por estafilococos coagulase-negativos ocorrem primariamente em pacientes imunocomprometidos, recém-nascidos de alto risco e pacientes com próteses e cateteres de plástico. Estafilococos coagulase-negativos representam o patógeno nosocomial mais comum em neonatos de baixo peso ao nascer hospitalizados nos EUA. A administração intravenosa de emulsões lipídicas e os cateteres venosos centrais de longa permanência são fatores de risco contributivos para bacteriemia por estafilococos coagulase-negativos, em lactentes recém-nascidos. Em pacientes com uma valva cardíaca artificial, um retalho de Dacron, uma derivação ventriculoperitoneal ou um cateter venoso central, os estafilococos coagulase-negativos representam uma causa comum de sepse ou infecção de cateter, frequentemente necessitando de remoção do material estranho e de antibioticoterapia prolongada. Como as hemoculturas são contaminadas por este microrganismo, o diagnóstico de infecção genuína, localizada ou sistêmica, muitas vezes é difícil.

B. Achados laboratoriais

Leucocitose moderada (15.000-20.000/μL) com um desvio para a esquerda é encontrada às vezes, embora contagens normais sejam comuns, particularmente em lactentes. A hemossedimentação está elevada. Hemoculturas com frequência são positivas na doença estafilocócica sistêmica e sempre devem ser obtidas quando há suspeita. De modo semelhante, pus de sítios de infecção sempre deve ser aspirado ou obtido cirurgicamente, examinado com coloração de Gram, e semeado em cultura, tanto para aeróbios como anaeróbios. Não há testes sorológicos úteis para doença estafilocócica.

Diagnóstico diferencial

A doença de pele estafilocócica exibe muitas formas; portanto, a lista diferencial é longa. Abscessos cutâneos, furúnculos e carbúnculos estafilocócicos com frequência são confundidos, inicialmente, com uma picada de aranha. O impetigo bolhoso deve ser diferenciado de queimaduras químicas ou térmicas, reações medicamentosas, e, nos muito jovens, das várias síndromes epidermolíticas congênitas, ou mesmo infecções por herpes simples. A síndrome de pele escaldada estafilocócica pode se assemelhar à escarlatina, à doença de Kawasaki, à síndrome de Stevens-Johnson, ao eritema multiforme e a outras reações medicamentosas. Uma biópsia de pele pode ser crucial no estabelecimento do diagnóstico. Lesões de varicela podem ter superinfecção por estafilococos produtores de esfoliatina e produzir uma combinação das duas doenças (varicela bolhosa).

Pneumonia grave, rapidamente progressiva, com formação de abscessos, pneumatoceles e empiemas é típica de infecção por *S. aureus* e EGA, mas pode ser causada, ocasionalmente, por pneumococos, *H. influenzae* e EGA.

A intoxicação alimentar estafilocócica frequentemente é epidêmica. Ela é diferenciada de outras síndromes de gastrenterite de fonte comum (*Salmonella, Clostridium perfringens* e *Vibrio parahaemolyticus*) pelo período de incubação curto (2-6 h), pela predominância de vômitos (sobre a diarreia) e pela ausência de febre.

Endocardite deve ser suspeitada em qualquer caso de bacteriemia por *S. aureus*, particularmente quando um sopro cardíaco, ou doença cardíaca preexistente, está presente.

Infecções neonatais com *S. aureus* podem se assemelhar a infecções por estreptococos e uma variedade de microrganismos gram-negativos. A colonização umbilical e do trato respiratório ocorre com muitos microrganismos patogênicos (EGB, *Escherichia coli* e *Klebsiella*), e tanto infecções cutâneas como sistêmicas ocorrem com quase todos esses microrganismos.

A SCT deve ser diferenciada de febre maculosa das Montanhas Rochosas, leptospirose, doença de Kawasaki, reações medicamentosas, adenovírus e sarampo (ver também Quadro 38-3).

Tratamento

A. Medidas específicas

As infecções por SARM adquiridas na comunidade estão crescendo. A incidência de isolados de SARM adquiridos na comunidade tem grande variação geográfica, mas, em muitas comunidades nos EUA, SARM é o patógeno mais comum isolado de pacientes com infecções de pele e partes moles. Se a prevalência de isolados de SARM na comunidade for alta, e se o paciente estiver seriamente enfermo, a vancomicina deve ser parte da cobertura empírica até que os resultados da cultura e antibiograma sejam conhecidos. Atualmente, a maioria das cepas de SARM adquiridas na comunidade é sensível a sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), e algumas são sensíveis à clindamicina. Infecções menos sérias, em pacientes sem toxemia, podem ser tratadas inicialmente com o uso de um destes agentes enquanto se aguardam as culturas e os dados de sensibilidade. O conhecimento dos padrões de sensibilidade do SARM na comunidade é útil na orientação do tratamento empírico enquanto se aguardam os resultados do antibiograma.

Para as cepas de SASM, uma penicilina resistente à β-lactamase é o fármaco de escolha (oxacilina, nafcilina, ou meticilina). Na doença sistêmica séria, na osteomielite e no tratamento de abscessos grandes, a terapia intravenosa está indicada inicialmente (oxacilina ou nafcilina, 100-150 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas, ou meticilina, 200-300 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas). Quando são necessárias doses altas por um período longo, é preferível evitar o uso de meticilina, em razão da frequência com que ocorre a nefrite intersticial. Em infecções sérias ou potencialmente fatais, um antibiótico aminoglicosídeo (gentamicina ou tobramicina), ou rifampicina, pode ser adicionado, por sua possível ação sinérgica.

As cefalosporinas podem ser consideradas para infecções por SARM em pacientes com uma história de alergia à penicilina, a menos que haja uma história de reação de hipersensibilidade tipo 1 (i.e., anafilaxia, sibilos, edema e urticária). A cefazolina, 100-150 mg/kg/dia, dada por via intravenosa em três doses divididas, ou a cefalexina, 50-100 mg/kg/dia, por via oral em quatro doses divididas, pode ser usada, uma vez que a criança seja capaz de tomar antibióticos orais. Em geral, as cefalosporinas de terceira geração não devem ser usadas para infecções estafilocócicas.

Para infecções não meningianas hospitalares suspeitas de SARM, a vancomicina (40 mg/kg/dia por via intravenosa em três a quatro doses fracionadas) deve ser usada, até que os resultados do antibiograma estejam disponíveis (frequentemente, resistência à clindamicina e SMX-TMP). As infecções por SARM não respondem às cefalosporinas, apesar de testes *in vitro* que sugiram sensibilidade. Para o tratamento de meningite, a vancomicina deve ser empregada em doses mais altas (60 mg/kg/dia divididos em quatro doses). A adição de rifampicina é defendida por alguns (a rifampicina não deve ser usada de modo isolado para tratar esta condição).

1. Infecções de pele — O tratamento das infecções de pele e de partes moles depende, em parte, da extensão da lesão, da imunocompetência do hospedeiro e do estado toxêmico do paciente. Pacientes afebris, com bom aspecto, com abscessos pequenos, podem se sair bem com incisão e drenagem (com ou sem a adição de antimicrobianos orais). As infecções mais sérias, ou em pacientes imunocomprometidos, devem ser tratadas mais agressivamente. Hospitalização e antibióticos intravenosos podem ser necessários. Cultura e antibiograma ajudam a guiar a terapia, independentemente de tratamento inicial do paciente com antibióticos. Os resultados destes exames facilitam as decisões terapêuticas, em casos nos quais os pacientes não respondem ao tratamento inicial, ou quando foi iniciada antibioticoterapia intravenosa empírica.

Para pacientes que não estejam doentes o bastante para precisar de hospitalização ou terapia intravenosa, a seleção do melhor antimicrobiano empírico depende das taxas de SARM e das sensibilidades locais. Não se pode mais depender dos antibióticos β-lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, como agentes únicos, em comunidades com taxas elevadas de SARM. SMX-TMP e clindamicina (dependendo dos padrões locais de sensibilidade) podem ser usados para cobertura empírica de estafilococos. Entretanto, os EGA geralmente são resistentes a SMX-TMP, e, em um pequeno número de casos, também podem ser resistentes à clindamicina. Muitos médicos usam empiricamente uma combinação de SMX-TMP e cefazolina para o tratamento inicial, até que as sensibilidades sejam conhecidas. Linezolide é uma outra opção, embora o custo deste fármaco seja alto.

2. Osteomielite e artrite séptica — O tratamento deve ser iniciado por via intravenosa, com antibióticos selecionados para cobrir os microrganismos mais prováveis (estafilococos, na osteomielite hematogênica; meningococos, pneumococos e estafilococos, em crianças com idade inferior a 3 anos com artrite séptica; estafilococos e gonococos, em crianças maiores com artrite séptica). O conhecimento das taxas locais de SARM ajudará a guiar o tratamento empírico. Os níveis de antibióticos devem ser mantidos altos o tempo todo.

Na osteomielite, estudos clínicos dão suporte ao uso de tratamento intravenoso até que a febre e os sinais e sintomas locais tenham regredido — geralmente depois de pelo menos 3-5 dias — seguido por terapia oral (para cepas sensíveis, dicloxacilina, 100-150 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas; ou cefalexina, 100-150 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas) por pelo menos três semanas adicionais. Um tratamento mais longo pode ser necessário, particularmente quando as radiografias mostram comprometimento extenso. O tratamento da osteomielite por SARM adquirido na comunidade deve basear-se nos resultados do antibiograma; entretanto, os isolados frequentemente são sensíveis a SMX-TMP ou clindamicina. A vancomicina pode ser usada como parte de um regime empírico enquanto se aguarda o antibiograma em pacientes seriamente enfermos, ou em áreas onde as taxas de SARM sejam altas. Na artrite, onde a difusão do fármaco no líquido sinovial é boa, a terapia intravenosa só precisa ser dada por poucos dias, seguida por terapia oral adequada por pelo menos três semanas. Em todos os casos, a terapia oral deve ser administrada com atenção cuidadosa à adesão, quer no hospital, quer no domicílio. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um bom indicador de resposta ao tratamento. Frequentemente, é necessária a drenagem cirúrgica da osteomielite ou artrite séptica (ver Capítulo 24).

3. Pneumonia estafilocócica — Nas poucas áreas dos EUA onde SARM não é prevalente, ou se é sabido que o isolado é

SASM, nafcilina e oxacilina são os fármacos de escolha. A vancomicina pode ser usada empiricamente, até que os resultados de culturas e antibiogramas sejam obtidos. O linezolide foi relatado recentemente como sendo tão eficaz quanto a vancomicina, para o tratamento de pneumonia e infecções de partes moles por gram-positivos resistentes (taxas de cura: linezolide, 95%; vancomicina, 94%).

Empiema e piopneumotórax requerem drenagem. A escolha de tubo torácico *versus* drenagem por toracoscopia depende da experiência e habilidade do médico. Se a pneumonia estafilocócica for tratada de imediato e o empiema drenado, a resolução em crianças frequentemente é completa.

4. Intoxicação alimentar estafilocócica — A terapia é de suporte e geralmente não é necessária, exceto em casos graves, ou em lactentes muito pequenos com desidratação acentuada.

5. Endocardite estafilocócica — Conforme delineado, está indicado tratamento parenteral prolongado, em dose alta. Isolados sensíveis à meticilina frequentemente são tratados com oxacilina, ou nafcilina. Alguns especialistas também recomendam a adição de gentamicina, ou rifampicina, pelos primeiros cinco dias a duas semanas. Em pacientes alérgicos à penicilina (hipersensibilidade tipo 1 ou anafilaxia), ou pacientes com isolados de SARM, a vancomicina deve ser empregada. Em todos os casos, a terapia dura pelo menos seis semanas.

Ocasionalmente, o tratamento clínico falha. Os sinais de falha do tratamento são (1) febre recorrente, sem outra causa tratável aparente (p. ex., tromboflebite, infecção respiratória ou do trato urinário, febre medicamentosa), (2) hemoculturas persistentemente positivas, (3) insuficiência cardíaca congestiva intratável e progressiva e (4) embolia (séptica) recorrente. Em tais circunstâncias — particularmente (2), (3) e (4) —, a substituição da valva torna-se necessária. Os antibióticos são mantidos por pelo menos outras quatro semanas. A infecção persistente ou recorrente pode requerer um segundo procedimento cirúrgico.

6. Síndrome do choque tóxico — O tratamento visa a expandir a volemia, manter a pressão de perfusão com agentes inotrópicos, garantir a drenagem pronta de um foco de infecção (ou a remoção de tampões ou corpos estranhos) e administrar antibióticos intravenosos.

A vancomicina, em adição a um antibiótico β-lactâmico (oxacilina ou nafcilina), pode ser usada para terapia empírica. Alguns especialistas usariam vancomicina e clindamicina, visto que a clindamicina é um inibidor da síntese proteica e pode interromper a produção de toxina. A clindamicina não deve ser usada empiricamente como agente único até que as sensibilidades (quando um isolado cresce) sejam conhecidas; algumas cepas de *S. aureus* são resistentes à clindamicina.

A globulina imune intravenosa tem sido utilizada como uma terapia adjuvante. Alguns especialistas acreditam que a terapia com corticosteroides pode ser efetiva, se aplicada aos pacientes com doença grave no começo do curso de sua doença. O tratamento antibiótico bem-sucedido reduz o risco de recorrência.

7. Infecções por *S. aureus* resistente à vancomicina (SARV) — Os relatos de isolados de SARV são raros, mas é provável que aumentem de frequência no futuro. Tais isolados às vezes são sensíveis à clindamicina, ou ao SMX-TMP. Em caso contrário, as opções são limitadas e incluem o uso de quinupristina-dalfopristina, linezolide e daptomicina. A experiência com daptomicina em pacientes pediátricos é muito limitada. É recomendável uma consulta com um especialista em doenças infecciosas.

8. Infecções por estafilococos coagulase-negativos — Bacteriemia e outras infecções sérias por estafilococos coagulase-negativos são tratadas inicialmente com vancomicina. É incomum que os estafilococos coagulase-negativos sejam resistentes à vancomicina (ver Capítulo 37 para dosagens.) As cepas sensíveis à meticilina são tratadas com meticilina, oxacilina, ou cefazolina.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* communityacquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:325 [PMID: 17431376].

Daum RS: Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* N Engl J Med 2007;357:380 [PMID: 17652653].

Dohin et al.: Pediatric bone and joint infections caused by Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus.* Pediatr Infect Dis J 2007 Nov;26(11):1042–1048 [PMID: 17984813].

Lappin E, Ferguson AJ: Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009;9(5):281–290 [PMID: 19393958].

Reichert B et al.: Severe non-pneumonic necrotising infections in children caused by Panton-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* strains. J Infect 2005;50:438 [PMID: 15907553].

INFECÇÕES MENINGOCÓCICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, cefaleia, vômitos, convulsões, choque (meningite).
- Febre, choque, erupção cutânea petequial ou purpúrica (meningococemia).
- Diagnóstico confirmado por cultura de líquidos corporais normalmente estéreis.

Considerações gerais

Os meningococos (*Neisseria meningitidis*) podem ser portados assintomaticamente por muitos meses no trato respiratório superior. Menos de 1% dos portadores desenvolvem a doença. Meningite e sepse são as duas formas mais comuns da doença, mas artrite séptica, pericardite, pneumonia, meningococemia crônica, otite média, conjuntivite e vaginite também ocorrem. A incidência de doenças invasivas nos EUA é de aproximadamente 1,2 casos por 100.000 pessoas. A taxa de ataque mais alta para a meningite meningocócica é no primeiro ano de vida. Há também uma taxa de ataque elevada durante a adolescência. O desenvolvimento de choque irreversível com falência de múltiplos órgãos é um fator significante para o desfecho fatal de infecções meningocócicas agudas.

Os meningococos são microrganismos gram-negativos contendo endotoxina em suas paredes celulares. As endotoxinas causam lesão e vazamento de vasos capilares, assim como CIVD. Os meningococos são classificados sorologicamente em grupos: A, B, C, Y e W-135 são os grupos implicados mais comumente em doença sistêmica. Os grupos sorológicos servem como marcadores para o estudo de surtos e da transmissão da doença. Nos EUA, atualmente, o sorogrupo B é responsável por cerca de um terço dos casos. Os sorogrupos C e Y causam 25% dos casos cada um, e o sorogrupo W-135 é responsável por aproximadamente 15%. O sorogrupo A causa epidemias periódicas em países em desenvolvimento, mas apenas ocasionalmente está associado a casos de doença meningocócica nos EUA. A resistência a sulfonamidas é comum nas cepas que não são sorotipo A. Isolados de *N. meningitidis* com MIC aumentada para a penicilina G são relatados na África do Sul e Espanha. Um pequeno número de tais isolados é relatado nos EUA. A resistência em tais cepas é de nível baixo e não se deve à β-lactamase. Os isolados resistentes são sensíveis às cefalosporinas de terceira geração. Poucos isolados são resistentes à rifampicina.

As crianças desenvolvem imunidade a partir do estado de portadoras assintomáticas de meningococos (habitualmente cepas não tipáveis, não patogênicas), ou de outras bactérias com reação cruzada. Os pacientes com deficiência de um dos componentes tardios do complemento (C6, C7, C8 ou C9) são peculiarmente suscetíveis à infecção meningocócica, em especial por meningococos do grupo A. Deficiências de componentes precoces e da via alternativa do complemento também estão associadas a aumento da susceptibilidade.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitas crianças com meningococemia clínica também têm meningite, e algumas têm outros focos de infecção. Todas as crianças com suspeita de meningococemia têm de ser submetidas a uma punção lombar.

1. Meningococemia — Uma fase prodrômica de infecção de vias respiratórias superiores é seguida por febre alta, cefaleia, náusea, toxemia acentuada e hipotensão. Púrpura, petéquias e, ocasionalmente, máculas ou pápulas dolorosas, de um rosado vivo, são vistas nas extremidades e no tronco. Geralmente, o exantema progride de forma rápida. Em casos esporádicos, falta o exantema. A meningococemia fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) progride rapidamente e é caracterizada por CIVD, hemorragias cutaneomucosas extensas e choque. Esta síndrome também pode ser causada por *H. influenzae, S. pneumoniae* ou outras bactérias. A meningococemia crônica caracteriza-se por episódios periódicos de febre, artralgia ou artrite e petéquias recorrentes. Esplenomegalia com frequência está presente. Os pacientes podem ficar livres de sintomas entre os episódios. A meningococemia crônica ocorre primariamente em adultos e simula a púrpura de Henoch-Schönlein.

2. Meningite — Em muitas crianças, a meningococemia é seguida dentro de poucas horas a vários dias por sinais e sintomas de meningite purulenta aguda, com cefaleia intensa, rigidez de nuca, náusea, vômitos e estupor. As crianças com meningite em geral se saem melhor do que as com meningococemia, provavelmente porque sobreviveram o bastante para desenvolver sinais clínicos de meningite.

B. Achados laboratoriais

A contagem de leucócitos no sangue periférico pode estar baixa ou elevada. Trombocitopenia pode estar presente, com ou sem CIVD (ver Capítulo 28). Se lesões petequiais ou hemorrágicas estão presentes, os meningococos podem ser vistos algumas vezes à microscopia, em líquido tecidual espremido de uma lesão puncionada. O LCS geralmente é turvo e contém mais de 1.000 leucócitos/μL, com muitos neutrófilos polimorfonucleares e diplococos intracelulares gram-negativos. Um ensaio hemolítico do complemento total pode revelar ausência de componentes tardios como uma causa subjacente.

Diagnóstico diferencial

As lesões de pele de *H. influenzae* ou pneumococos, infecção por enterovírus, endocardite, leptospirose, febre maculosa das Montanhas Rochosas, outras doenças por riquétsias, púrpura de Henoch-Schönlein e discrasias sanguíneas podem ser semelhantes às da meningococemia. A sepse grave por *S. aureus* tem sido relatada em alguns pacientes apresentando-se com púrpura. Outras causas de sepse e meningite são diferenciadas por culturas e colorações pelo Gram apropriadas.

Complicações

A meningite pode levar a um dano permanente do SNC, com surdez, convulsões, paralisia ou prejuízo da função intelectual. Hidrocefalia pode se desenvolver, necessitando de uma derivação ventriculoperitoneal. Coleções de líquido subdurais são comuns, mas geralmente regridem de forma espontânea. Necrose extensa da pele, perda de dígitos ou de extremidades, hemorragia intestinal e insuficiência suprarrenal tardia podem complicar a meningococemia fulminante.

Prevenção

A. Quimioprofilaxia

Os contatos domiciliares, contatos de creches e pessoal de hospital expostos diretamente às secreções respiratórias dos pacientes estão em risco aumentado para desenvolver infecção meningocócica, devendo receber quimioprofilaxia com rifampicina. A taxa de ataque secundário entre membros do domicílio é de 1-5% durante epidemias, e menos de 1% em situações não epidêmicas. As crianças entre as idades de 3 meses e 2 anos estão na faixa de maior risco, presumivelmente porque carecem de anticorpos protetores. Casos secundários podem ocorrer em creches e salas de aula. O pessoal de hospital não está em risco aumentado, a menos que tenham tido contato com as secreções orais de um paciente, por exemplo, durante ressuscitação boca a boca, intubação ou procedimentos de sucção. Aproximadamente 50% dos casos secundários em domicílios têm seu início dentro

de 24 h da identificação do caso-índice. Os contatos expostos devem ser notificados logo. Se eles estiverem febris, devem ser completamente avaliados e receber doses altas de penicilina, ou de outro antimicrobiano efetivo, enquanto se esperam os resultados das hemoculturas.

Todos os contatos íntimos devem receber quimioprofilaxia para doença meningocócica. O agente mais comumente usado é a rifampicina, dada por via oral nas seguintes dosagens, duas vezes/dia durante dois dias: 600 mg para adultos; 10 mg/kg para crianças com *mais* de 1 mês (dose máxima 600 mg); e 5 mg/kg para lactentes com *menos* de 1 mês. A rifampicina pode corar de laranja as lágrimas (e lentes de contato), o suor e a urina; ela também pode afetar a confiabilidade dos contraceptivos orais, e medidas anticoncepcionais alternativas devem, portanto, ser empregadas quando a rifampicina é administrada. A rifampicina não deve ser dada a mulheres grávidas. Em vez disso, a ceftriaxona por via intramuscular é o agente preferido: 125 mg aplicados como dose única se o paciente for mais jovem que 15 anos; 250 mg aplicados como dose única se mais velho que 15 anos. A penicilina e a maioria dos outros antibióticos (mesmo com administração parenteral) não são agentes quimioprofiláticos efetivos, porque não erradicam o estado de portador de meningococos no trato respiratório superior. A ciprofloxacina (20 mg/kg em dose única, dose máxima 500 mg) erradica efetivamente o estado de portador nasofaringiano em adultos e crianças, mas não está aprovada para uso em crianças ou em mulheres grávidas. Culturas de garganta não são úteis para a identificação de portadores.

B. Vacina

Duas vacinas estão licenciadas atualmente nos EUA. Uma vacina polissacarídica tetravalente (MSPV-4), preparada a partir de polissacarídeos meningocócicos purificados (A, C, Y e W-135), está disponível nos EUA para crianças com mais de 2 anos de idade. Uma vacina conjugada meningocócica tetravalente (MCV4, ver Capítulo 9) está licenciada para uso em crianças e adultos entre as idades de 2 e 55 anos, e é preferida à vacina de polissacarídeos. Em geral, as vacinas conjugadas conferem imunidade de duração mais longa e uma resposta imune mais robusta que as vacinas polissacarídicas. Atualmente, a vacina meningocócica (vacina conjugada preferida em pessoas de 2-55 anos de idade) é recomendada para as seguintes pessoas:

1. Todas as crianças na consulta pré-adolescente da idade de 11-12 anos.
2. Todas as crianças na faixa de 13-18 anos (atualização) se não fizeram uma vacina meningocócica previamente.
3. Estudantes universitários que estarão residindo em dormitórios pela primeira vez.
4. Pacientes com asplenia funcional ou anatômica, e aqueles com deficiência de complemento ou properdina.
5. Viajantes a áreas onde a doença meningocócica é endêmica.
6. Microbiologistas que possam estar trabalhando com cepas de meningococos.

Os pacientes com mais de 55 anos de idade, ou aqueles que estejam em um dos grupos citados, devem receber a vacina MSPV-4.

O monitoramento próximo para eventos adversos potenciais tem sugerido uma possível associação entre administração recente de vacina conjugada meningocócica e síndrome de Guillain-Barré. Entre junho de 2005, quando foi concedida a licença da vacina, e março de 2007, 17 casos da síndrome de Guillain-Barré com início 2-33 dias depois da administração da vacina foram relatados pelo Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (Sistema de Relato de Eventos Adversos das Vacinas). Pesquisadores calcularam a taxa americana de síndrome de Guillain-Barré após a administração da vacina meningocócica, comparando-a com uma taxa de incidência geral nos EUA. Esta análise sugeriu que os imunizados com a vacina conjugada meningocócica podem ter um risco levemente mais alto de síndrome de Guillain-Barré, em comparação com a população geral. Contudo, visto que a síndrome de Guillain-Barré é um evento tão raro, é difícil um estudo definitivo da associação. O que se sabe é que a doença meningocócica é séria e potencialmente fatal, e que a vacina é altamente imunogênica. Assim, o Advisory Committee for Immunization Practices (Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização) e a Academia Americana de Pediatria continuam a recomendar a vacina conjugada meningocócica, porque o risco de síndrome de Guillain-Barré, se é que existe, é pequeno.

Tratamento

Hemoculturas devem ser obtidas para todas as crianças com febre e púrpura ou outros sinais de meningococemia, e antibióticos devem ser administrados imediatamente como um procedimento de emergência. Há uma boa correlação entre taxas de sobrevivência e início rápido da antibioticoterapia. Púrpura e febre devem ser consideradas uma emergência médica.

Crianças com meningococemia ou meningite meningocócica devem ser tratadas como se choque fosse iminente, mesmo que seus sinais vitais estejam estáveis quando vistas primeiramente. Se hipotensão já estiver presente, as medidas de suporte devem ser agressivas, porque o prognóstico é grave em tais situações. O tratamento deve ser iniciado em caráter de emergência e em um cenário de cuidados intensivos, mas não deve ser retardado em função de transportar o paciente. O choque pode piorar em seguida à terapia antimicrobiana, devido à liberação de endotoxinas. Para minimizar o risco de transmissão hospitalar, os pacientes devem ser colocados em isolamento respiratório durante as primeiras 24 h de tratamento antibiótico.

A. Medidas específicas

Os antibióticos devem ser iniciados de imediato. Visto que outras bactérias, como *S. pneumoniae, S. aureus,* ou outros microrganismos gram-negativos, podem causar síndromes idênticas, a terapia inicial deve ser ampla. Vancomicina e cefotaxima (ou ceftriaxona) constituem a cobertura inicial preferida. Uma vez que *N. meningitidis* tenha sido isolado, os fármacos de escolha são penicilina G, cefotaxima ou ceftriaxona, por via intravenosa durante sete dias. Resistência relativa à penicilina é incomum, mas tem sido relatada nos EUA.

B. Medidas gerais

A maioria dos casos de doença meningocócica invasiva é tratada com antibióticos intravenosos por sete dias.

1. Cardiovasculares — (ver Capítulo 13 para o manejo do choque séptico). Os corticosteroides não são benéficos. Bloqueio sintético e aplicação tópica de nitroglicerina têm sido usados localmente para melhorar a perfusão.

2. Hematológicas — A terapia adjuvante com varfarina é controvertida. Como hipercoagulabilidade frequentemente está presente em pacientes com meningococemia, alguns especialistas acreditam que a varfarina deva ser considerada para aqueles com CIVD. Uma dose de ataque de 50 U/kg é seguida por 15 U/kg/h como infusão contínua. O paciente é monitorado pelo acompanhamento do tempo de tromboplastina parcial e dosagem de varfarina. Infusões de ativador do plasminogênio tecidual recombinante, antitrombina III concentrada e proteína-C recombinante têm sido tentadas experimentalmente, para reverter a coagulopatia (ver Capítulo 28 para o manejo de CIVD).

Prognóstico

Aspectos prognósticos desfavoráveis incluem choque, CIVD e lesões cutâneas extensas. A taxa de letalidade na meningococemia fulminante é superior a 30%. Na meningite meningocócica não complicada, a taxa de letalidade é muito mais baixa (10-20%).

Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-7):1 [PMID: 15917737].

Brigham KS, Sandora TJ: *Neisseria meningitidis*: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. Curr Opin Pediatr 2009;21(4):437 [PMID: 19421058].

Gardner P: Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 2006;355:1466 [PMID: 17021322].

Pelton SI: Prevention of invasive meningococcal disease in the United States. Pediatr Infect Dis J 2009 Apr;28(4):329 [PMID: 19333079].

INFECÇÕES GONOCÓCICAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Secreção uretral purulenta com diplococos gram-negativos intracelulares no esfregaço, em pacientes do sexo masculino (geralmente adolescentes).
- Conjuntivite purulenta, edematosa, algumas vezes hemorrágica, com diplococos gram-negativos intracelulares, em neonatos de 2-4 dias de idade.
- Febre, artrite (frequentemente poliarticular) ou tenossinovite, e exantema periférico maculopapular, que pode ser vesiculopustular ou hemorrágico.
- Cultura positiva de sangue, faringe ou secreções genitais.

Considerações gerais

Neisseria gonorrhoeae é um diplococo gram-negativo. Embora morfologicamente semelhante a outras neissérias, ele difere em sua capacidade de crescer em meios seletivos e de fermentar carboidratos. A parede celular de *N. gonorrhoeae* contém endotoxina, que é liberada quando o microrganismo morre e é responsável pela produção de um exsudato celular. O período de incubação é curto, geralmente 2-5 dias.

Quase 360.000 casos de gonorreia foram notificados nos EUA, em 2007. A doença gonocócica em crianças pode ser transmitida sexualmente, ou de modo não sexual. Infecção gonocócica antes da puberdade e fora do período neonatal deve ser considerada como evidência presumível de contato sexual ou abuso infantil. As meninas na pré-puberdade geralmente manifestam vulvovaginite gonocócica, em razão do pH neutro a alcalino da vagina, e da mucosa vaginal delgada.

No adolescente ou no adulto, a investigação de cada caso de gonorreia deve incluir um interrogatório cuidadoso e acurado sobre as práticas sexuais do(a) paciente, porque a infecção faringiana resultante de sexo oral deve ser detectada se presente, e pode ser difícil de erradicar. Esforços devem ser feitos para identificar e providenciar o tratamento de todos os contatos sexuais. Quando crianças na pré-puberdade são infectadas, a investigação epidemiológica deve ser rigorosa.

Os gonococos resistentes a antimicrobianos representam um problema sério. Infecções por *N. gonorrhoeae* resistentes a tetraciclinas, penicilinas e fluoroquinolonas são comuns. Os antimicrobianos fluoroquinolônicos não são mais recomendados para terapia, nos EUA. Em alguns casos, os médicos terão opções de tratamento muito limitadas. Muitos laboratórios clínicos não realizam rotineiramente antibiogramas com *N. gonorrhoeae*, e muitas infecções são documentadas por métodos que não cultura.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Gonorreia assintomática — A razão de infecções gonocócicas assintomáticas para sintomáticas em adolescentes e adultos é, provavelmente, 3-4:1 em mulheres, e 0,5-1:1 em homens. As infecções assintomáticas são tão contagiosas quanto as sintomáticas.

2. Gonorreia genital não complicada

A. Sexo masculino com uretrite — A secreção uretral às vezes é dolorosa e sanguinolenta, podendo ser branca, amarela, ou verde. Pode haver disúria associada. O paciente geralmente está afebril.

B. Sexo feminino pré-puberdade com vaginite — Inicialmente, os únicos achados clínicos podem ser disúria e neutrófilos polimorfonucleares na urina. Vulvite, caracterizada por eritema, edema e escoriações acompanhados por um corrimento purulento, pode vir a seguir.

C. Sexo feminino pós-puberdade com cervicite — A doença sintomática caracteriza-se por um corrimento vaginal purulento, fétido, disúria e, ocasionalmente, dispareunia. Febre e dor abdominal estão ausentes. A cérvice frequentemente está

hiperemiada e dolorosa ao toque. Esta dor não piora com a mobilização da cérvice, nem os anexos são dolorosos à palpação.

D. Gonorreia retal — A gonorreia retal frequentemente é assintomática. Pode haver secreção purulenta, edema e dor durante a evacuação.

3. Gonorreia faringiana — A infecção da faringe geralmente é assintomática. Pode haver alguma dor de garganta e, raramente, tonsilite aguda exsudativa com linfadenopatia cervical bilateral e febre.

4. Conjuntivite e iridociclite — Exsudato copioso, geralmente purulento, é característico da conjuntivite gonocócica. Os recém-nascidos são sintomáticos no 2º-4º dias de vida. No adolescente ou adulto, a infecção provavelmente é disseminada pelos dedos, a partir de secreções genitais infectadas.

5. Doença inflamatória pélvica (salpingite) — O intervalo entre o início da infecção genital e sua ascensão até as tubas uterinas é variável e pode se estender de dias a meses. A menstruação, frequentemente, é o fator iniciante. Com o início de um ciclo menstrual, os gonococos invadem o endométrio causando endometrite transitória. Subsequentemente pode ocorrer salpingite, resultando em piossalpinge ou hidrossalpinge. Raramente, a infecção progride para peritonite ou peri-hepatite. A salpingite gonocócica ocorre de forma aguda, subaguda, ou crônica. Todas as três formas têm em comum a dor à movimentação suave da cérvice e dor bilateral à palpação das tubas, durante o exame pélvico.

Gonococos ou *Chlamydia trachomatis* causam cerca de 50% dos casos de doença inflamatória pélvica. Uma infecção mista, causada por bacilos entéricos, *Bacteroides fragilis*, ou outros anaeróbios, ocorre nos outros 50%.

6. Peri-hepatite gonocócica (síndrome de Fitz-Hugh e Curtis) — No padrão clínico típico, a paciente apresenta dor à palpação do quadrante superior direito, em associação aos sinais de salpingite aguda ou subaguda. A dor pode ser pleurítica e irradiada para o ombro. O ruído de atrito hepático é um sinal valioso, mas inconstante.

7. Gonorreia disseminada — A disseminação segue-se, com mais fequência, à infecção genital assintomática do que à sintomática, e resulta, frequentemente, de faringite gonocócica ou gonorreia anorretal. A forma mais comum de gonorreia disseminada é a poliartrite ou politenossinovite, com ou sem dermatite. Artrite monoarticular é menos comum, e endocardite e meningite gonocócicas felizmente são raras.

A. Poliartrite — A doença geralmente começa com a instalação simultânea de febre baixa, poliartralgia e mal-estar geral. Depois de um dia ou dois, os sintomas articulares tornam-se agudos. Edema, rubor e dor aparecem, frequentemente, nos punhos, tornozelos e joelhos, mas também nos dedos, pés e outras articulações periféricas. Lesões de pele podem ser observadas ao mesmo tempo. Aparecem lesões maculopapulares discretas, dolorosas, de 5-8 mm de diâmetro, as quais podem se tornar vesiculosas, pustulosas e, depois, hemorrágicas. Elas são pouco numerosas, e observadas nos dedos, palmas das mãos, pés e outras superfícies distais, e podem ser isoladas ou múltiplas. Em pacientes com esta forma da doença, hemoculturas frequentemente são positivas, mas no líquido articular raramente crescem microrganismos. As lesões cutâneas frequentemente são positivas à coloração de Gram, mas raramente por cultura. Devem ser realizadas culturas genitais, retais e faringianas.

B. Artrite monoarticular — Nesta forma menos comum de gonorreia disseminada, a febre com frequência está ausente. A artrite evolui em uma só articulação. Dermatite geralmente não ocorre. Os sintomas sistêmicos são mínimos. As hemoculturas são negativas, mas os aspirados articulares podem revelar gonococos no esfregaço e na cultura. Culturas genitais, retais e faringianas devem ser realizadas.

B. Achados laboratoriais

A demonstração de diplococos gram-negativos, em forma de rins, em esfregaços de exsudato uretral no sexo masculino é evidência presumível de gonorreia. A cultura positiva confirma o diagnóstico. Esfregaços negativos não afastam a gonorreia. Esfregaços corados pelo Gram de secreção cervical ou vaginal em mulheres jovens são mais difíceis de interpretar em razão da flora gram-negativa normal, mas podem ser úteis quando o pessoal técnico é experiente. Em mulheres jovens com suspeita de gonorreia, devem-se colher culturas tanto do óstio cervical como do ânus. A faringite gonocócica requer cultura para o diagnóstico.

Culturas para *N. gonorrhoeae* são semeadas em um ágar chocolate seletivo contendo antibióticos (p. ex., ágar de Thayer-Martin), para suprimir a flora normal. Se o diagnóstico bacteriológico for crítico, o material suspeito também deve ser cultivado em ágar chocolate. Visto que os gonococos são lábeis, as placas de ágar devem ser inoculadas imediatamente e colocadas sem demora em uma atmosfera contendo CO_2 (jarra com vela). Quando é necessário o transporte de espécimes, o material deve ser inoculado diretamente em meio Transgrow, antes da remessa para um laboratório apropriado. Em casos de possível abuso sexual, avisar o laboratório que é necessário definir a espécie, porque espécies não gonocócicas de *Neisseria* podem crescer em meios seletivos.

Testes de amplificação de ácido nucleico na urina ou espécimes genitais possibilitam, atualmente, a detecção de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Tais testes têm sensibilidade excelente e estão substituindo a cultura em muitos laboratórios. Todas as crianças ou adolescentes com um diagnóstico suspeito ou confirmado de gonorreia devem fazer testes sorológicos para sífilis e HIV.

Diagnóstico diferencial

A uretrite no sexo masculino pode ser gonocócica ou não gonocócica (UNG). A UNG é uma síndrome caracterizada por secreção uretral (raramente dolorosa), disúria leve e uma evolução subaguda. A secreção geralmente é em quantidade escassa ou moderada, mas pode ser profusa. *C. trachomatis* é a única causa comprovada de UNG. A doxiciclina (100 mg VO duas vezes/dia durante sete dias) é eficaz. Azitromicina em dose única, 1 g por

via oral, pode obter adesão melhor. Tem sido demonstrado que *C. trachomatis* causa epididimite no sexo masculino e salpingite no feminino.

A vulvovaginite em uma menina na pré-puberdade pode ser devida a uma infecção causada por uma miscelânea de bactérias, inclusive *Shigella* e EGA, *Candida* e herpes simples. Corrimentos podem ser causados por tricomonas, *Enterobius vermicularis* ("caseira") ou corpo estranho. Corrimento livre de sintomas (leucorreia) acompanha normalmente os níveis crescentes de estrogênios.

A cervicite em uma mulher pós-puberdade, isolada ou em associação com uretrite e envolvimento de glândulas de Skene e Bartholin, pode ser devida à infecção causada por *Candida*, herpes simples, *Trichomonas*, ou corrimento resultante de inflamação causada por corpo estranho (geralmente algum tipo de dispositivo anticoncepcional). A leucorreia pode estar associada a pílulas anticoncepcionais.

A salpingite pode ser causada por infecção com outros microrganismos. Os sintomas devem ser diferenciados daqueles de apendicite, infecção do trato urinário, gravidez ectópica, endometriose ou cistos ou torção de ovário.

A gonorreia disseminada apresenta um diagnóstico diferencial que inclui meningococemia, febre reumática aguda, púrpura de Henoch-Schönlein, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso, leptospirose, sífilis secundária, certas infecções virais (particularmente rubéola, mas também enterovírus e parvovírus), doença do soro, hepatite tipo B (na fase prodrômica), endocardite infecciosa, e mesmo leucemia aguda e outros tipos de câncer. As lesões cutâneas da gonorreia disseminada completamente evoluídas são bem específicas, e culturas genitais, retais, ou faringianas, mais hemoculturas e cultura do líquido articular geralmente revelam gonococos de, pelo menos, uma fonte.

Prevenção

A prevenção da gonorreia é principalmente uma questão de educação sexual, uso de preservativos e identificação e tratamento dos contatos.

Tratamento

A. Infecções gonocócicas uretrais, endocervicais, ou retais não complicadas, em adolescentes

Recomenda-se ceftriaxona (125 mg IM em dose única), ou cefixima (400 mg VO em dose única), e doxiciclina (100 mg VO duas vezes/dia, durante sete dias), ou azitromicina (1 g em dose única), a menos que *C. trachomatis* esteja afastada. Ceftizoxima, cefotaxima e cefotetan por via parenteral são terapias alternativas de dose única. As fluoroquinolonas não são mais recomendadas para o tratamento, devido a taxas crescentes de resistência. Cefpodoxima (400 mg) e cefuroxima (1 g oral) são alternativas.

As tetraciclinas devem ser evitadas durante a gravidez, e doses repetidas podem manchar os dentes de crianças pequenas. Eritromicina, ou amoxicilina, é recomendada para tratamento de *C. trachomatis* em gestantes; azitromicina é um regime alternativo. Em mulheres grávidas recomenda-se repetir o exame três semanas depois do término da terapia.

A espectinomicina (2 g por via intramuscular em dose única) é usada em pacientes alérgicos à penicilina e cefalosporinas, mas atualmente não está disponível nos EUA. Uma repetição da cultura depois de concluída a terapia não é necessária em adolescentes assintomáticos, depois do regime de ceftriaxona-doxiciclina. Uma cultura repetida depois de completado o tratamento deve ser obtida em lactentes e crianças.

B. Infecção gonocócica faringiana

Ceftriaxona (125 mg IM em dose única) deve ser usada; nem a espectinomicina nem a amoxicilina são recomendadas. Uma cultura de repetição é recomendável 4-7 dias após a terapia.

C. Gonorreia disseminada

Os esquemas recomendados incluem ceftriaxona (1 g por via intramuscular ou intravenosa uma vez por dia), ou cefotaxima (1 g por via intravenosa a cada 8 h). Terapia oral pode seguir-se ao tratamento parenteral 24-48 h depois da melhora. Os regimes recomendados incluem cefixima (400 mg), cefpodoxima (400 mg), ou cefuroxima (1 g) duas vezes/dia, para completar sete dias de terapia. As fluoroquinolonas não são recomendadas. Se infecção concomitante por *Chlamydia* estiver presente, ou não houver sido excluída, uma série de doxiciclina, azitromicina, ou eritromicina também deve ser prescrita.

D. Doença inflamatória pélvica

Doxiciclina (100 mg duas vezes/dia via oral) ou cefoxitina (2 g por via intramuscular ou intravenosa a cada 6 h), ou cefotetan (2 g por via intramuscular ou intravenosa a cada 12 h) são administradas até que a paciente esteja clinicamente melhor; então, a doxiciclina é dada por via oral até completar 14 dias de terapia. Clindamicina e gentamicina, por via intravenosa, até que a paciente apresente melhora clínica, podem ser usadas, em vez da cefoxitina. Muitos outros regimes têm sido usados para tratamento da doença inflamatória pélvica, embora os dados comparativos de eficácia sejam limitados.

E. Infecções gonocócicas na pré-puberdade

1. Infecções geniturinárias, retais ou faringianas não complicadas — Estas infecções podem ser tratadas com ceftriaxona (25-50 mg/kg/dia até o máximo de 125 mg IM, em dose única). As crianças com idade superior a 8 anos também devem receber doxiciclina (100 mg VO duas vezes/dia durante sete dias). O médico deve avaliar todas as crianças para evidências de abuso sexual e coinfecção por sífilis, *Chlamydia* e HIV.

2. Gonorreia disseminada — Esta deve ser tratada com ceftriaxona (50 mg/kg uma vez por dia por via parenteral durante sete dias).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et al.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11):1 [PMID: 16888612].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:332 [PMID: 17431378].

BOTULISMO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Membranas mucosas secas.
- Náusea e vômitos.
- Diplopia; pupilas dilatadas, não reativas.
- Paralisia descendente.
- Dificuldade de deglutição e fala ocorrendo dentro de 12-36 h após ingestão do alimento contaminado com toxina.
- Múltiplos casos em uma família ou grupo.
- Hipotonia e obstipação em lactentes.
- Diagnóstico por achados clínicos e identificação da toxina no sangue, nas fezes ou alimento implicado.

Prevenção

O botulismo infantil é adquirido pela ingestão de esporos botulínicos que, então, esporulam em microrganismos *C. botulinum* que podem formar a toxina botulínica. O mel de abelhas pode conter esporos do botulismo, de modo que é recomendado que ele não seja consumido por lactentes com menos de 12 meses de idade. Xaropes de milho que não tenham sido pasteurizados podem representar um risco teórico, sendo que algumas organizações (Academia Americana de Pediatria) recomendam que lactentes com menos de 12 meses não consumam xarope de milho não pasteurizado.

O botulismo alimentar é adquirido pela ingestão de toxina pré-formada no alimento. Nos EUA, o botulismo alimentar é visto mais comumente com a ingestão de alimentos enlatados caseiros de baixa acidez (i.e., milho, aspargo, feijões verdes). Entretanto, batatas assadas embrulhadas em lâmina de alumínio, que não tenham sido mantidas quentes, e peixes fermentados em casa também têm sido associados a casos de botulismo. As pessoas que comem alimentos enlatados caseiros devem considerar ferver tais comidas por pelo menos 10 minutos (isso pode destruir a toxina potencial). As práticas de manipulação segura de alimentos incluem manter os alimentos ou refrigerados (< 7°C), ou quentes (> 85°C) e descartar quaisquer recipientes de vidro rachados, ou latas com bojamento/indentação.

Considerações gerais

O botulismo é uma doença paralítica causada por *Clostridium botulinum*, um bacilo anaeróbio, gram-positivo, formador de esporos, normalmente encontrado no solo. O microrganismo produz uma neurotoxina extremamente potente. Dos sete tipos de toxina (A-G), os tipos A, B e E causam a maioria dos casos de doença humana. A toxina, um polipeptídeo, é tão potente que 0,1 mg é letal para seres humanos.

O botulismo alimentar geralmente resulta da ingestão de comida contendo toxina. A toxina pré-formada é absorvida do intestino e produz paralisia por impedir a liberação de acetilcolina das fibras colinérgicas nas junções mioneurais. Nos EUA, vegetais enlatados domesticamente são a causa habitual. Alimentos enlatados comercialmente raramente são responsáveis. Qualquer alimento dará suporte à transformação de esporos de *C. botulinum* em bacilos vegetativos produtores de toxina, se for propiciado um ambiente anaeróbio, não ácido. A comida pode não ter aspecto ou sabor de estragada. A toxina é termolábil, mas os esporos são termorresistentes. O aquecimento inadequado durante o processamento (temperatura < 115°C) permite que os esporos sobrevivam e mais tarde recomecem a produção de toxina. A fervura de alimentos por 10 minutos, ou o aquecimento a 80°C por 30 minutos antes da ingestão, destruirá a toxina.

O botulismo infantil é visto em lactentes com idade inferior a 6 meses (mediana, 10 semanas). Geralmente, os sintomas iniciais são obstipação e hipotonia progressiva, frequentemente grave. Lactentes com idade inferior a 2 semanas raramente desenvolvem botulismo. A toxina parece ser produzida por microrganismos *C. botulinum* residindo no trato gastrintestinal. Em alguns casos, o mel de abelhas tem sido a fonte de esporos. Os achados clínicos incluem obstipação, sucção e choro débeis, acúmulo de secreções orais, déficits de nervos cranianos, fraqueza generalizada e, ocasionalmente, apneia. O padrão eletromiográfico característico de potenciais de ação da unidade motora, breves, pequenos, abundantes (BSAP = *brief, small action potentials*), podem ajudar a confirmar o diagnóstico.

Anualmente, 10-15 casos de botulismo por ferimento são relatados. A maioria dos casos ocorre em usuários de drogas, com infecção em sítios de injeção intravenosa ou intramuscular.

O botulismo resultante da toxina botulínica em aerossol também poderia ocorrer em consequência de um evento de bioterrorismo. Somente três casos deste tipo de botulismo foram relatados; o período de incubação não foi bem definido, mas foi de aproximadamente 72 h nos casos relatados.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O período de incubação do botulismo alimentar é de 8-36 h. Os sintomas iniciais são letargia e cefaleia. Seguem-se visão dupla, pupilas dilatadas, ptose e, dentro de poucas horas, dificuldade de deglutição e da fala. Em alguns casos, ocorre paralisia faringiana, e o alimento pode ser regurgitado. As membranas mucosas, frequentemente, estão muito secas. Paralisia descendente de músculos esqueléticos pode ser vista. A morte geralmente resulta de insuficiência respiratória.

Os pacientes com botulismo apresentam uma "tríade clássica": (1) ausência de febre; (2) paralisia simétrica, flácida, descendente, com paralisias bulbares proeminentes; e (3) sensório claro. O reconhecimento desta tríade é importante para se fazer o diagnóstico clínico. O botulismo é causado por uma toxina;

portanto, não há febre, salvo se ocorrer infecção secundária (p. ex., pneumonia de aspiração). As paralisias bulbares comuns incluem disfonia, disfagia, disartria e diplopia (quatro "Ds").

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito pela demonstração da toxina do *C. botulinum* nas fezes, no aspirado gástrico ou vômito, ou no soro. Amostras de soro e fezes podem ser enviadas para confirmação da toxina (feita por bioensaio em camundongo de neutralização da toxina, no CDC ou em departamentos de saúde estaduais). Os alimentos suspeitos de contaminação devem ser mantidos em refrigeração e entregues ao pessoal da saúde pública para exames. Achados laboratoriais, inclusive exame do LCS, geralmente são normais. A eletromiografia sugere o diagnóstico, se forem vistas as anormalidades BSAP características. Um eletromiograma não diagnóstico não exclui o diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

A síndrome de Guillain-Barré caracteriza-se por paralisia ascendente, deficits sensoriais e proteína elevada no LCS, sem pleocitose.

Outras doenças que devem ser consideradas incluem poliomielite, polineurite pós-diftérica, certas intoxicações químicas, paralisia por carrapatos e miastenia grave. A história e a proteína elevada no LCS caracterizam a polineurite pós-diftérica. A paralisia por carrapatos apresenta-se como uma paralisia motora ascendente. Um carrapato preso deve ser procurado. A miastenia grave geralmente acontece em mulheres adolescentes. Ela se caracteriza por sintomas oculares e bulbares, pupilas normais, fraqueza flutuante, ausência de outros sinais neurológicos e resposta clínica aos inibidores da colinesterase.

Complicações

A dificuldade de deglutição leva à pneumonia por aspiração. A paralisia respiratória séria pode ser fatal, apesar de ventilação assistida e medidas de suporte intensivas.

Tratamento

A. Medidas específicas

O tratamento precoce com antitoxina (no botulismo alimentar ou por ferimento), ou com globulina imune humana passiva do botulismo (no botulismo infantil) é benéfico. O tratamento deve começar assim que o diagnóstico clínico for feito (antes da confirmação microbiológica ou da toxina).

Para a suspeita de botulismo de ferimento ou veiculado por alimento, antitoxinas equinas do CDC estão disponíveis, por meio dos departamentos de saúde estaduais.* Os pacientes devem ser tratados com a antitoxina bivalente (tipos A e B) e, possivelmente, também com a antitoxina monovalente (tipo E). Pode-se entrar em contato com o departamento de saúde estadual ou com o CDC ([770] 488-7100), para auxílio na obtenção dos produtos e para consulta. Ambos os preparados são administrados por infusão intravenosa lenta. Todos os pacientes precisam ser triados para hipersensibilidade aos soros (antitoxinas) antes de se iniciar a infusão; pequenas doses de teste são aplicadas (ver a bula). Pacientes que tenham reações às doses de teste devem ser dessensibilizados antes de receber a infusão da antitoxina. Além da antitoxina, consulta diagnóstica nas 24 h, assistência epidêmica e serviços de testes em laboratório estão disponíveis no CDC por meio dos departamentos de saúde estaduais.

Para o tratamento do botulismo infantil, a globulina imune humana do botulismo intravenosa (Baby-BIG) está aprovada para uso pelo FDA. Baby-BIG é um produto contendo títulos altos de anticorpos neutralizantes contra toxinas tipo A e B, feita a partir de um "pool" de plasma de adultos que foram imunizados com uma vacina toxoide botulínica. Os resultados de um experimento clínico controlado com placebo, sobre seu uso no botulismo infantil, mostraram uma redução na média de permanência no hospital (2,5 semanas em pacientes tratados *vs.* 5,5 semanas no grupo placebo) e uma diminuição do tempo de ventilação mecânica, no grupo tratado com Baby-BIG. Embora o custo do preparado seja muito alto, ele ainda é econômico, pois há uma redução substancial em dias de internação, permanência em unidade de cuidados intensivos e tempo de ventilação, nos lactentes tratados. A Baby-BIG não é indicada para uso em qualquer forma de botulismo (por ferimento, alimentar) que não a infantil. Para obter Baby-BIG (em qualquer Estado), entre em contato com California Department of Public Health, em (510) 231-7600 (EUA).

B. Medidas gerais

A terapia geral e de suporte consiste em repouso no leito, suporte de ventilação (se necessário), terapia hídrica e nutrição entérica ou parenteral. Os antimicrobianos aminoglicosídeos e a clindamicina podem exacerbar o bloqueio neuromuscular, devendo ser evitados.

Prognóstico

A taxa de letalidade tem declinado substancialmente em anos recentes, e atualmente é de 6%. Nos casos não fatais, os sintomas regridem ao longo de 2-3 meses, e a recuperação geralmente é completa.

Domingo RM,Haller JS, Gruenthal M: Infant botulism: Two recent cases and literature review. J Child Neurol 2008; 23(11): 1336 [PMID: 18984848].

Lawrence DT et al.: Food poisoning. Emerg Med Clin North Am 2007;25(2):357 [PMID: 17482025].

Long SS: Infant botulism and treatment with BIG-IV (BabyBIG). Pediatr Infect Dis J 2007;26:261 [PMID: 17484226].

Underwood K et al.: Infant botulism: A 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Childrens Hospital Los Angeles. Pediatrics 2007;120:e1380–e1385 [PMID: 18055655].

Villar RG et al.: Botulism: The many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism. Infect Dis Clin North Am 2006;20:313 [PMID: 16762741].

* N. de T. No Brasil, a solicitação da antitoxina deve ser feita por meio dos serviços estaduais de vigilância epidemiológica.

TÉTANO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Paciente não imunizado ou parcialmente imunizado.
- História de ferimento na pele.
- Espasmos dos músculos da mandíbula (trismo).
- Rigidez do pescoço, costas e músculos abdominais, com irritabilidade excessiva e hiper-reflexia.
- Contrações musculares episódicas, generalizadas.
- O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e história de imunização.

Considerações gerais

O tétano é causado por *Clostridium tetani* — um bacilo anaeróbio gram-positivo, que produz uma neurotoxina potente. Em indivíduos não imunizados ou incompletamente imunizados, a infecção é subsequente à contaminação de um ferimento por solo contendo esporos de clostrídeos, de esterco animal. A toxina atinge o SNC por transporte retrógrado pelos axônios, liga-se a gangliosídeos cerebrais e parece aumentar a excitabilidade reflexa em neurônios da medula espinal, pelo bloqueio da função de sinapses inibidoras. Espasmos musculares intensos resultam. Dois terços dos casos nos EUA são subsequentes a pequenos ferimentos por punção das mãos ou pés. Em muitos casos, nenhuma história de punção pode ser obtida. A injeção de substâncias e o abuso de drogas podem ser fatores de risco (em indivíduos que não são imunes ao tétano). No recém-nascido, geralmente em países subdesenvolvidos, a infecção geralmente resulta de contaminação do coto umbilical. Tipicamente, o período de incubação é de 4-14 dias, mas pode ser mais longo. Nos EUA, casos em crianças pequenas se devem à falta de imunização. Oitenta e cinco por cento dos casos ocorrem em adultos com mais de 25 anos.

Prevenção

A. Toxoide tetânico

A imunização ativa com toxoide tetânico previne o tétano. A imunidade quase sempre é obtida com a terceira dose da vacina. A globulina imune antitetânica (GIA) é um agente adicional usado para prevenir o tétano em pessoas que tenham recebido menos de três doses do toxoide tetânico, ou em pacientes imunocomprometidos que não produzem anticorpos suficientes (i.e., infecção por HIV; ver Capítulo 9). Uma dose de reforço do toxoide tetânico por ocasião da lesão é necessária, se nenhuma foi aplicada nos últimos 10 anos — ou dentro de cinco anos, para ferimentos altamente contaminados. Quase todos os casos de tétano nos EUA (99%) são em indivíduos não imunizados, ou imunizados incompletamente. Muitos adolescentes e adultos carecem de anticorpos protetores.

B. Cuidado de feridas e profilaxia em ferimentos propensos ao tétano

Ferimentos contaminados com solo, detritos, fezes ou saliva têm risco aumentado de tétano. Feridas por punção ou aquelas que contêm tecidos desvitalizados representam um risco maior de infecção com *C. tetani.* Isto inclui ferimentos que resultem de lesão por esmagamento, geladura, queimaduras ou avulsão. Todas as feridas devem ser limpas adequadamente, ter materiais estranhos removidos e ser desbridadas, se houver presença de tecido necrótico ou desvitalizado, ou se material estranho residual estiver presente. A decisão quanto ao uso de vacina contendo toxoide tetânico ou GIA humana depende do tipo de lesão e do estado de imunização do paciente contra o tétano (ver Capítulo 9; Quadro 9-5). A GIA deve ser usada em crianças com menos de três imunizações prévias com toxoide tetânico (DTP, DTPa, DT, dT, dTap), que tenham ferimentos propensos ao tétano, e a crianças infectadas com HIV com tais ferimentos, independentemente de seu estado de imunização. Quando GIA é indicada para profilaxia de ferida, são aplicadas 250 unidades por via intramuscular, não importando a idade. Se a imunização contra o tétano estiver incompleta, deve ser dada uma dose de vacina apropriada para a idade. Quando ambos estiverem indicados, o toxoide tetânico e a GIA devem ser administrados concomitantemente, em sítios diferentes e usando seringas distintas (ver Capítulo 9).

Antimicrobianos profiláticos são úteis, se a criança não for imunizada e a GIA não estiver disponível.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Frequentemente, o primeiro sintoma é uma leve dor no sítio do ferimento, seguida por hipertonia e espasmo dos músculos regionais. Caracteristicamente, a dificuldade de abrir a boca (trismo) é evidente dentro de 48 h. Em recém-nascidos, os primeiros sinais são irritabilidade e incapacidade de mamar. O neonato pode, então, desenvolver rigidez da mandíbula e pescoço, disfagia crescente e hiper-reflexia com rigidez e espasmos de todos os músculos do abdome e das costas (opistótono). A distorção facial parece uma careta (riso sardônico). Dificuldade de deglutição e convulsões desencadeadas por estímulos mínimos, como som, luz, ou movimento, podem ocorrer. Os espasmos individuais podem durar segundos ou minutos. Espasmos recorrentes são vistos várias vezes em cada hora, ou podem ser quase contínuos. Na maioria dos casos, a temperatura está normal, ou apenas levemente elevada. Uma temperatura alta ou subnormal é um mau sinal prognóstico. Os pacientes estão totalmente conscientes e lúcidos. Um distúrbio circulatório profundo, associado à hiperatividade do simpático, pode ocorrer do segundo para o quarto dia, o que pode contribuir para a taxa de letalidade. Isto é caracterizado por pressão sanguínea elevada, débito cardíaco aumentado, taquicardia (> 200 batimentos/minuto) e arritmia.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito com base na clínica. Pode haver uma leucocitose polimorfonuclear leve. O LCS é normal, salvo por uma

discreta elevação da pressão de abertura. As enzimas musculares séricas podem estar elevadas. Anormalidades transitórias do eletrocardiograma e do eletroencefalograma podem ocorrer. Cultura para anaeróbios e exame microscópico do pus da ferida podem ser úteis, mas *C. tetani* é difícil de cultivar, e os bacilos gram-positivos em forma de baquetas muitas vezes não podem ser achados.

Diagnóstico diferencial

A poliomielite é caracterizada por paralisia assimétrica em uma criança imunizada incompletamente. A história de uma mordida de animal e a ausência de trismo podem sugerir raiva. Infecções locais da garganta e pescoço devem ser facilmente reconhecidas. Meningite bacteriana, reações à fenotiazina, postura descerebrada, abstinência de narcóticos, espondilite e tetania hipocalcêmica podem ser confundidas com tétano.

Complicações

As complicações incluem sepse, má nutrição, pneumonia, atelectasia, espasmos asfixiantes, úlceras de decúbito e fraturas da coluna devido às contrações intensas. Elas podem ser prevenidas, em parte, por cuidados de suporte hábeis.

Tratamento

A. Medidas específicas

A GIA humana em uma dose única de 3.000-6.000 unidades, por via intramuscular, é aplicada em crianças e adultos. Doses de 500 unidades têm sido usadas em lactentes. Recomenda-se a infiltração em volta do ferimento de parte da dose de GIA. Se GIA estiver indicada, mas não disponível, pode ser usada a globulina imune intravenosa em uma dose de 200-400 mg/kg por via intravenosa (embora ela não esteja licenciada para esta indicação). O desbridamento cirúrgico de feridas é indicado, porém, cirurgia mais extensa, ou amputação, para eliminar o sítio da infecção, não é necessária. Antibióticos são dados para tentar diminuir o número de formas vegetativas das bactérias, a fim de diminuir a produção de toxina: o metronidazol oral (30 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas; máximo de 4 g/dia) durante 10-14 dias é o agente preferido.

B. Medidas gerais

O paciente é mantido em um quarto quieto, com estimulação mínima. O controle dos espasmos e a prevenção dos episódios de hipoxia são cruciais. O diazepam, ou outro ansiolítico, é útil (0,6-1,2 mg/kg/dia por via intravenosa, em seis doses divididas). No recém-nascido, duas ou três doses fracionadas devem ser dadas. Grandes doses (até 25 mg/kg/dia) podem ser necessárias para crianças mais velhas. O diazepam é dado por via intravenosa até que os espasmos musculares se tornem infrequentes, e a rigidez muscular generalizada muito menos proeminente. Então, o fármaco pode ser dado por via oral, e a dosagem reduzida quando a criança melhora. Ventilação mecânica e paralisia muscular são necessárias, nos casos graves. Alimentações nasogástricas ou intravenosas devem ser usadas para limitar a estimulação pelas alimentações e prevenir a aspiração.

Prognóstico

A taxa de letalidade em recém-nascidos e indivíduos adictos à heroína é alta. A taxa de letalidade geral nos EUA é de 11%. Esta taxa depende da qualidade da assistência de suporte, da idade do paciente e da sua história de vacinação. Muitas mortes são causadas por pneumonia ou insuficiência respiratória. Se o paciente sobreviver uma semana, a recuperação é provável.

Brook I: Current concepts in the management of *Clostridium tetani* infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6(3):327–336 [18588497].

Gibson K, Bonaventure UJ, Kiviri W: Tetanus in developing countries: A case series and review.Can J Anaesth 2009;56(4):307–315 [PMID: 19296192].

Rhee P et al.: Tetanus and trauma: A review and recommendations. J Trauma Injury Infect Crit Care 2005;58:1082 [PMID: 15920431].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tetanus. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf

GANGRENA GASOSA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Contaminação de um ferimento por solo ou fezes.
- Edema volumoso, descoloração da pele, formação de bolhas e dor na área do traumatismo.
- Exsudato serossanguíneo na ferida.
- Crepitação do tecido subcutâneo.
- Rápida progressão de sinais e sintomas.
- Clostrídeos cultivados ou vistos em esfregaços corados.

Considerações gerais

A gangrena gasosa (mionecrose por clostrídeos) é uma infecção necrosante subsequente a trauma ou cirurgia e é causada por vários bacilos anaeróbios, gram-positivos, formadores de esporos, do gênero *Clostridium*. Os esporos são encontrados no solo, nas fezes e nas secreções vaginais. No tecido desvitalizado, os esporos germinam em bacilos vegetativos que proliferam e produzem toxinas, causando trombose, hemólise e necrose tecidual. *C. perfringens*, a espécie que causa 80% dos casos de gangrena gasosa, produz pelo menos oito dessas toxinas. As áreas envolvidas com maior frequência são as extremidades, o abdome e o útero. O *Clostridium septicum* também pode causar mionecrose e leva à septicemia em pacientes com neutropenia. Infecções não clostrídicas com formação de gás podem simular infecções por clostrídeos, sendo mais comuns. A neutropenia é um fator de risco para esta infecção grave.

Prevenção

A gangrena gasosa pode ser prevenida pela limpeza adequada e o desbridamento de todos os ferimentos. É essencial que corpos estranhos e tecido morto sejam removidos. Uma ferida limpa não propicia um ambiente anaeróbio conveniente para o crescimento de espécies de clostrídeos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A instalação da gangrena gasosa geralmente é súbita, com frequência um dia depois do trauma ou cirurgia (média, 3-4 dias), mas pode ser retardada em até 20 dias. A pele em volta da ferida torna-se descorada, com bolhas hemorrágicas, exsudato serossanguíneo e crepitação dos tecidos subcutâneos. Dor e edema geralmente são intensos. A doença sistêmica aparece cedo e progride rapidamente para hemólise intravascular, icterícia, choque, delírio tóxico e insuficiência renal.

B. Achados laboratoriais

O isolamento do microrganismo requer cultura anaeróbia. Esfregaços corados pelo Gram podem demonstrar muitos bastonetes gram-positivos e poucas células inflamatórias.

C. Estudos de imagem

As radiografias podem demonstrar gás nos tecidos, mas este é um achado tardio e também é visto em infecções por outros microrganismos formadores de gás, ou pode ser devido ao ar introduzido nos tecidos durante o trauma ou a cirurgia.

D. Achados operatórios

A visualização direta do músculo na cirurgia pode ser necessária para diagnosticar gangrena gasosa. No início, o músculo é pálido e edemaciado e não se contrai normalmente; mais tarde, o músculo pode ser francamente gangrenoso.

Diagnóstico diferencial

Gangrena e celulite causadas por outros microrganismos e celulite por clostrídeos (não mionecrose) devem ser diferenciadas. A fasciite necrosante pode se assemelhar à gangrena gasosa.

Tratamento

A. Medidas específicas

A penicilina G (300.000-400.000 U/kg/dia por via intravenosa em seis doses fracionadas) deve ser administrada, geralmente em combinação com clindamicina ou metronidazol. Clindamicina, metronidazol, meropeném e imipeném-cilastatina são alternativas para os pacientes alérgicos à penicilina. Alguns especialistas recomendam uma combinação de penicilina e clindamicina.

B. Medidas cirúrgicas

A cirurgia deve ser pronta e extensa, com remoção de todo o tecido necrótico.

C. Oxigênio hiperbárico

A terapia com oxigênio hiperbárico tem sido demonstrada como efetiva, mas não representa um substituto para a cirurgia. Um paciente pode ser exposto a 2-3 atm em oxigênio puro por períodos de 1-2 h, por tantas sessões quanto a necessárias até que a remissão clínica ocorra.

Prognóstico

A mionecrose clostrídica é fatal se não for tratada. Com diagnóstico precoce, antibióticos e cirurgia, a taxa de letalidade é de 20-60%. Envolvimento da parede abdominal, leucopenia, hemólise intravascular, insuficiência renal e choque são sinais de prognóstico sombrio.

Langham M, Arnold L: Clostridial myonecrosis in an adolescent male. Pediatrics 2005;116:e737 [PMID: 16199671].

Smith-Slatas CL et al.: Clostridium septicum infections in children: A case report and review of the literature. Pediatrics 2006; 117:e796 [PMID: 16567392].

DIFTERIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pseudomembrana cinzenta, aderente, mais frequente na faringe, mas também na nasofaringe ou traqueia.
- Dor de garganta, rinorreia serossanguínea, rouquidão e febre em uma criança não imunizada.
- Neurite periférica ou miocardite.
- Cultura positiva.
- O tratamento não deve ser retardado pendente de resultados de cultura.

Considerações gerais

A difteria é uma infecção aguda do trato respiratório superior ou pele, causada por *Corynebacterium diphtheriae* produtor de toxina. A difteria é rara nos EUA; cinco casos foram relatados desde 2000, e somente 48 casos de 1980 a 1997. Entretanto, números significantes de adultos idosos e crianças não imunizadas estão suscetíveis à infecção. A difteria ainda ocorre em epidemias, em países onde a imunização não é universal. Viajantes a tais áreas podem adquirir a doença.

As corinebactérias são bacilos gram-positivos em forma de bastões, com um aspecto de contas na coloração de Gram. A capacidade de produzir exotoxina é conferida por um bacteriófago e não está presente em todas as cepas de *C. diphtheriae*. Em comunidades imunizadas, a infecção provavelmente ocorre por meio da disseminação do fago entre portadores de bactérias suscetíveis, em vez de propagação das próprias bactérias contendo fagos. A toxina diftérica mata células suscetíveis por inibição irreversível da síntese de proteína.

A toxina é absorvida para dentro das membranas mucosas e causa destruição de epitélio e uma resposta inflamatória superficial. O epitélio necrótico torna-se embebido em exsudato de fibrina e leucócitos e eritrócitos, formando uma pseudomembrana acinzentada sobre as tonsilas, a faringe, ou a laringe. Qualquer tentativa de remover a membrana expõe e rompe capilares, resultando em sangramento. Os bacilos diftéricos dentro da membrana continuam a produzir toxina, que é absorvida e pode resultar em lesão tóxica de músculo cardíaco, fígado, rins e suprarrenais, às vezes acompanhada de hemorragia. A toxina também produz neurite, provocando paralisia do palato mole, músculos oculares ou de extremidades. A morte pode acontecer em consequência de obstrução respiratória ou de toxemia e colapso circulatório. O paciente pode sucumbir depois de um tempo um tanto mais longo, como um resultado de dano cardíaco. O período de incubação é de 2-7 dias.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Difteria faringiana — As manifestações iniciais da faringite diftérica são dor de garganta leve, febre e mal-estar geral moderados, seguidos de modo bastante rápido por prostração e colapso circulatório. O pulso é mais rápido do que a febre pareceria justificar. Forma-se uma membrana faringiana, que pode se estender para a nasofaringe ou a traqueia, produzindo obstrução respiratória. A membrana é tenaz e cinzenta e é circundada por uma zona estreita de eritema e uma zona mais larga de edema. Os gânglios linfáticos cervicais tornam-se tumefeitos, e o inchaço está associado a edema endurecido do pescoço (chamado de pescoço taurino). A difteria laringiana apresenta-se com estridor, que pode progredir para obstrução da via respiratória.

2. Outras formas — A difteria cutânea, vaginal e de ferimento compreende cerca de um terço dos casos e é caracterizada por lesões ulcerativas com formação de membrana.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é clínico. Os esfregaços diretos não são confiáveis. O material é obtido do nariz, garganta, ou lesões de pele, se presentes, para cultura, mas são necessários meios de cultura especializados. Entre 16 e 48 h são requeridas antes da identificação do microrganismo. Realiza-se então um teste de toxigenicidade. As culturas podem ser negativas em indivíduos que receberam antibióticos. O leucograma geralmente é normal, mas anemia hemolítica e trombocitopenia são frequentes.

Diagnóstico diferencial

A difteria faringiana assemelha-se à faringite secundária a estreptococos β-hemolíticos, vírus Epstein-Barr, ou outros patógenos respiratórios virais. Um corpo estranho nasal ou sinusite purulenta podem simular a difteria nasal. Outras causas de obstrução da laringe incluem a epiglotite e o crupe viral. A síndrome de Guillain-Barré, a poliomielite ou intoxicações agudas podem simular a neuropatia da difteria.

Complicações

A. Miocardite

A miocardite diftérica caracteriza-se por um pulso rápido e fino; bulhas cardíacas indistintas, alterações de onda ST-T, anormalidades de condução, disritmias ou insuficiência cardíaca; hepatomegalia e retenção hídrica. A disfunção miocárdica pode ocorrer de 2-40 dias depois do início da faringite.

B. Polineurite

A neurite dos nervos do palato e faringe ocorre durante a primeira ou segunda semana. São observadas fala anasalada e regurgitação de alimentos pelo nariz. Diplopia e estrabismo ocorrem durante a terceira semana, ou mais tarde. A neurite também pode envolver nervos periféricos suprindo os músculos intercostais, o diafragma e outros grupos musculares. Paresia generalizada geralmente aparece na quarta semana.

C. Broncopneumonia

Pneumonia secundária é comum nos casos fatais.

Prevenção

A. Imunização

A imunização com toxoide diftérico combinado com toxoide tetânico e vacina contra *pertussis* (DTPa) deve ser usada rotineiramente em lactentes e crianças maiores (ver Capítulo 9).

B. Cuidados com os suscetíveis expostos

As crianças expostas à difteria devem ser examinadas, devendo ser obtidas culturas de nariz e garganta. Se forem encontrados sinais e sintomas iniciais de difteria, um tratamento antibiótico deve ser instituído. Os indivíduos assintomáticos imunizados devem receber toxoide diftérico, se uma dose de reforço não foi recebida dentro dos últimos cinco anos. Contatos próximos não imunizados devem receber ou eritromicina por via oral (40 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas), ou penicilina G benzatina por via intramuscular (25.000 U/kg), imunização ativa com toxoide diftérico e observação diária.

Tratamento

A. Medidas específicas

1. Antitoxina — Para ser efetivo, o soro antidiftérico deve ser administrado dentro de 48 horas (ver Capítulo 9).

2. Antibióticos — A penicilina G (150.000 U/kg/dia por via intravenosa) deve ser dada por 10 dias. Para os pacientes alérgicos à penicilina, eritromicina (40 mg/kg/dia) é administrada por via oral por 10 dias.

B. Medidas gerais

Repouso no leito em hospital por 10-14 dias geralmente é necessário. Todos os pacientes devem ser isolados estritamente por

1-7 dias até que as secreções respiratórias sejam não contagiosas. O isolamento pode ser interrompido quando duas culturas sucessivas de nariz e garganta, em intervalos de 24 h, sejam negativas. Essas culturas não devem ser colhidas até que pelo menos 24 h tenham decorrido desde a suspensão do tratamento antibiótico.

C. Tratamento de portadores

Todos os portadores devem receber tratamento. Eritromicina (40 mg/kg/dia via oral em três ou quatro doses fracionadas), penicilina V potássica (50 mg/kg/dia por 10 dias), ou penicilina G benzatina (600.000-1.200.000 unidades por via intramuscular) devem ser administradas. Todos os portadores devem ficar em quarentena. Antes de ser liberados, os portadores devem ter duas culturas negativas, tanto do nariz como da garganta, colhidas com intervalo de 24 h e pelo menos 24 h depois do fim da antibioticoterapia.

Prognóstico

A letalidade varia de 3-25% e é particularmente alta na presença de miocardite precoce. A neurite é reversível; ela só é fatal se uma via respiratória intacta e respiração adequada não puderem ser mantidas. Lesão cardíaca permanente pela miocardite ocorre raramente.

Halasa NB et al.: Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. J Pediatr 2008;153(3):327 [PMID: 18534242].

Sing A, Heesemann J: Imported cutaneous diphtheria, Germany, 1997–2003. Emerg Infect Dis 2005;11:343 [PMID: 15759338].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Diphtheria. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/diphtheria_t.htm

INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Diarreia por vários mecanismos diferentes devido a *E. coli*.
- Colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica.
- Sepse ou meningite neonatal.
- Infecção do trato urinário.
- Infecções oportunistas.
- Diagnóstico confirmado por cultura.

Considerações gerais

As enterobactérias são uma família de bacilos gram-negativos que fazem parte da flora normal do trato gastrintestinal e também são encontradas na água e no solo. Elas causam gastrenterite, infecções do trato urinário, sepse e meningite neonatal e infecções oportunistas. *E. coli* é o microrganismo desta família que mais comumente causa infecções em crianças, mas *Klebsiella, Morganella, Enterobacter, Serratia, Proteus* e outros gêneros também são importantes, particularmente no hospedeiro comprometido. *Shigella* e *Salmonella* são discutidas em seções separadas.

As cepas de *E. coli* capazes de causar diarreia foram designadas originalmente como *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e foram reconhecidas por sorotipo. Sabe-se agora que *E. coli* pode causar diarreia por vários mecanismos distintos. As cepas clássicas de EPEC causam uma lesão histológica característica no intestino delgado, chamada de aderência e apagamento. A *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) provoca uma diarreia secretória, aquosa. A ETEC adere a enterócitos e secreta uma ou mais enterotoxinas codificadas em plasmídeos. Uma destas, a toxina termolábil, assemelha-se à toxina do cólera em estrutura, função e mecanismo de ação. A *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) é muito semelhante à *Shigella* em seus mecanismos patogênicos. A *E. coli* entero-hemorrágica (EHEC) causa colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmica. O sorotipo mais comum de EHEC é O157:H7, embora vários outros sorotipos causem a mesma síndrome. Estas cepas elaboram uma de várias citotoxinas, proximamente relacionadas com a toxina Shiga produzida por *Shigella dysenteriae*. Surtos de síndrome hemolítico-urêmica associados à EHEC têm acontecido após o consumo de carne moída inadequadamente cozida. É necessário o aquecimento criterioso até 68-71°C. Suco de fruta não pasteurizado, várias hortaliças não cozidas e água contaminada também têm causado infecções e epidemias. As fontes comuns de EHEC em todos estes alimentos e água são as fezes de gado. Disseminação de pessoa a pessoa, inclusive propagação em creches pela via fecal-oral, tem sido relatada.

A *E. coli* que se agrega sobre a superfície de células hep em cultura de tecidos é chamada de *E. coli* enteroagregativa (EAggEC). A EAggEC causa diarreia por um mecanismo distinto, porém desconhecido.

Oitenta por cento das cepas de *E. coli* causando meningite neonatal possuem um polissacarídeo capsular específico (antígeno K1), o qual, sozinho ou em associação com antígenos somáticos específicos, confere a virulência. Aproximadamente 90% das infecções do trato urinário em crianças são causadas por *E. coli*. A *E. coli* adere-se ao epitélio urinário por fímbrias P, que estão presentes em mais de 90% das *E. coli* que causam pielonefrite. Outras estruturas da superfície celular bacteriana, como antígenos O e K, e fatores do hospedeiro também são importantes na patogênese de infecções do trato urinário.

Klebsiella, Enterobacter, Serratia e *Morganella* são encontradas normalmente no trato gastrintestinal, no solo e na água. A *Klebsiella* pode causar uma broncopneumonia com formação de cavernas. *Klebsiella, Enterobacter* e *Serratia* frequentemente são oportunistas, adquiridas em hospitais, associadas ao uso de antibióticos, estados debilitados e condições respiratórias crônicas. Elas causam, com frequência, infecção do trato urinário ou sepse. Em muitos berçários de recém-nascidos, surtos hospitalares causados por espécies de *Klebsiella* ou *Enterobacter* resistentes a antimicrobianos representam um problema importante.

Muitas destas infecções são difíceis de tratar, em razão da resistência a antibióticos. Antibiogramas são necessários. Cefalosporinas de terceira geração por via parenteral geralmente são mais ativas que a ampicilina, mas pode ocorrer resistência devido ao alto nível de produção de cefalosporinase cromossômica.

Cepas de *Enterobacter* e *Serratia* largamente resistentes a cefalosporinas também causam infecções em recém-nascidos e crianças em internação. Os antibióticos aminoglicosídeos geralmente são efetivos, mas requerem monitoração de níveis séricos para garantir níveis terapêuticos e não tóxicos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Gastrenterite por *E. coli* — *E. coli* pode causar diarreia de tipos e gravidade variados. A ETEC geralmente produz doença leve, autolimitada, sem febre significante nem toxicidade sistêmica, frequentemente conhecida como diarreia do viajante. Entretanto, a diarreia pode ser grave em recém-nascidos e lactentes e, ocasionalmente, uma criança maior ou um adulto terá uma síndrome semelhante ao cólera. As cepas de EIEC causam uma enfermidade semelhante à shiguelose, caracterizada por febre, sintomas sistêmicos, sangue e muco nas fezes e leucocitose, mas são incomuns nos EUA, atualmente. As cepas de EHEC provocam colite hemorrágica. A diarreia inicialmente é aquosa, e a febre em geral está ausente. Ocorrem dor abdominal e cólicas; a diarreia progride para fezes com raias de sangue, ou grosseiramente sanguinolentas. A síndrome hemolítico-urêmica ocorre dentro de poucos dias de diarreia em 2-5% das crianças e é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal (ver Capítulo 22).

2. Sepse neonatal — Os achados incluem icterícia, hepatoesplenomegalia, febre, labilidade térmica, crises apneicas, irritabilidade e dificuldade de alimentação. Dificuldade respiratória se desenvolve quando ocorre pneumonia; ela pode parecer indistinguível da síndrome da distrição respiratória em neonatos prematuros. Em 25-40% dos casos, meningite está associada à sepse. Outros focos metastáticos de infecção podem estar presentes, inclusive pneumonia e pielonefrite. A sepse pode levar à acidose metabólica grave, ao choque, ao CDIV e à morte.

3. Meningite neonatal — Os achados incluem febre alta, fontanelas cheias, vômitos, coma, convulsões, paresias ou paralisias, reflexo de Moro fraco ou ausente, opistótono e, ocasionalmente, hipertonia ou hipotonia. Na maioria dos casos, a sepse coexiste ou precede a meningite. Assim, sinais de sepse frequentemente acompanham os de meningite. O LCS geralmente mostra uma contagem de células acima de 1.000/μL, com maioria de neutrófilos polimorfonucleares, e bactérias à coloração de Gram. A concentração de glicose no LCS é baixa (geralmente menos da metade da glicemia), e a proteína está elevada acima dos níveis normalmente observados em lactentes recém-nascidos e prematuros (> 150 mg/dL).

4. Infecção aguda do trato urinário — Os sintomas incluem disúria, aumento da frequência urinária e febre, nas crianças maiores. Sintomas inespecíficos, como anorexia, vômitos, irritabilidade, retardo do crescimento e febre inexplicável, são vistos em crianças com idade inferior a 2 anos. Lactentes pequenos podem apresentar icterícia. Em torno de 1% das meninas em idade escolar e 0,05% dos meninos têm bacteriúria assintomática. A triagem para e o tratamento da bacteriúria assintomática não são recomendados.

B. Achados laboratoriais

Visto que *E. coli* é um componente da flora normal nas fezes, uma simples coprocultura positiva não comprova que *E. coli* seja o agente causal da doença. Sorotipagem, testes para produção de enterotoxina ou capacidade invasiva e testes para fímbrias P são realizados em laboratórios de pesquisa. O ágar MacConkey com sorbitol substituindo a lactose (ágar SMAC) é útil para triagem de fezes para EHEC. Sorotipagem e teste para enterotoxina estão disponíveis em muitos departamentos de saúde estaduais e em laboratórios comerciais. As hemoculturas são positivas na sepse neonatal. Culturas de LCS e uroculturas também devem ser obtidas. O diagnóstico das infecções do trato urinário é discutido no Capítulo 22.

Diagnóstico diferencial

O quadro clínico da infecção por EPEC pode se assemelhar ao de salmonelose, shiguelose ou gastrenterite viral. Sepse neonatal e meningite causadas por *E. coli* somente podem ser diferenciadas de outras causas de infecção neonatal por hemocultura e cultura de LCS.

Tratamento

A. Medidas específicas

1. Gastrenterite por *E. coli* — A gastrenterite por EPEC raramente requer tratamento antimicrobiano. Terapia hidreletrolítica, preferivelmente por via oral, pode ser necessária para evitar a desidratação. O subsalicilato de bismuto reduz o volume fecal em cerca de um terço em lactentes com diarreia aquosa, provavelmente inclusive por ETEC. Em surtos de berçários, a gastrenterite por *E. coli* tem sido tratada com neomicina (100 mg/kg/dia por via oral, em três doses divididas, por cinco dias). A eficácia clínica não está estabelecida. A diarreia do viajante pode ser tratada com SMX-TMP, em crianças, e com fluoroquinolonas, em adultos, embora a resistência a estes fármacos esteja aumentando. Azitromicina é uma alternativa. Não está comprovado que o risco de síndrome hemolítico-urêmica seja aumentado pela terapia antimicrobiana, mas a maioria dos especialistas recomenda nenhum tratamento dos casos suspeitos.

2. Sepse, pneumonia ou pielonefrite por *E. coli* — Os fármacos de escolha são ampicilina (150-200 mg/kg/dia, por via intravenosa ou intramuscular em doses fracionadas a cada 4-6 h), cefotaxima (150-200 mg/kg/dia, por via intravenosa ou intramuscular em doses fracionadas a cada 6-8 h), ceftriaxona (50-100 mg/kg/dia por via intramuscular em dose única, ou em duas doses fracionadas) e gentamicina (5,0-7,5 mg/kg/dia, por via intramuscular ou intravenosa, em doses divididas a cada 8 h). O tratamento é continuado por 10-14 dias. Amicacina ou tobramicina pode ser usada, em vez da gentamicina, se a cepa for sensível. Frequentemente, as cefalosporinas de terceira geração representam uma alternativa atraente como tratamento com um só fármaco e não requerem monitoramento para toxicidade.

3. Meningite por *E. coli* — Cefalosporinas de terceira geração, como cefotaxima (200 mg/kg/dia via intravenosa em quatro doses fracionadas), são administradas por um mínimo de

três semanas. Ampicilina (200-300 mg/kg/dia por via intravenosa em quatro a seis doses fracionadas) e gentamicina (5,0-7,5 mg/kg/dia por via intramuscular ou intravenosa em três doses fracionadas) também são efetivas. O tratamento com aminoglicosídeos intratecais e intraventriculares não melhora o resultado. Níveis séricos precisam ser monitorados.

4. Infecção aguda do trato urinário — (ver Capítulo 22.)

Prognóstico

Morte devido à gastrenterite levando à desidratação pode ser prevenida por terapia hidreletrolítica precoce. Sepse neonatal com meningite ainda é associada a uma taxa de letalidade de mais de 50%. A maioria das crianças com infecções do trato urinário recorrentes reage bem, se não tiver defeitos anatômicos subjacentes. A taxa de letalidade em infecções oportunistas geralmente depende da gravidade da infecção e da condição predisponente.

Anjay MA et al.: Leukocytosis as a predictor for progression to haemolytic uraemic syndrome in *Escherichia coli* O157:H7 infection. Arch Dis Child 2007;92:820 [PMID: 17715449].

DuPont HL: Therapy for and prevention of traveler's diarrhea. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl 1):S78 [PMID: 17582576].

Pennesi M et al.: Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. Pediatrics 2008; 121(6):e1489 [PMID: 18490378].

Qazi SA, Stsoll BJ: Neonatal sepsis: A major global public health challenge. Pediatr Infect Dis J 2009;28(Suppl 1):S1–S2 [PMID: 19106756].

Raffaelli RM al: Child care-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 and hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis 2007;26(10):951 [PMID: 17901803].

Wendel AM et al.: Multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infection associated with consumption of packaged spinach, August-September 2006: The Wisconsin Investigation. Clinical Infect Dis 2009;48(8):1079 [PMID: 19265476].

Zaidi AK et al.: Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J 2009;28(Suppl 1):S10 [PMID: 19106757].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Diarrheagenic *Escherichia coli*. http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/escherichia coli O157:H7_g.htm

INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Infecção oportunista.
- Confirmada por culturas.

Considerações gerais

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram-negativo aeróbio com necessidades metabólicas versáteis. O microrganismo pode crescer em água destilada e em desinfetantes comumente usados, complicando o controle da infecção em instalações médicas. *P. aeruginosa* tanto é invasiva e destruidora para os tecidos como também é toxigênica em função das exotoxinas secretadas, sendo todos esses fatores que contribuem para a virulência. Outros gêneros previamente classificados como *Pseudomonas* frequentemente causam infecções hospitalares e infecções em crianças imunocomprometidas. *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente *Pseudomonas maltophilia*) e *Burkholderia cepacia* (anteriormente *Pseudomonas cepacia*) são os mais frequentes.

P. aeruginosa é uma causa importante de infecção em crianças com fibrose cística, doença neoplásica, neutropenia, ou queimaduras extensas, e naquelas recebendo antibioticoterapia. São vistas infecções dos tratos urinário e respiratório, orelhas, mastoides, seios paranasais, olhos, pele, meninges e ossos. A pneumonia por *Pseudomonas* é uma infecção hospitalar comum em pacientes recebendo ventilação assistida.

A sepse por *P. aeruginosa* pode ser acompanhada por lesões periféricas características denominadas ectima gangrenoso. O ectima gangrenoso também pode ocorrer por invasão direta através da pele intacta na virilha, na axila ou em outras dobras da pele. *P. aeruginosa* é uma causa incomum de sepse em lactentes previamente sadios e pode ser o sinal inicial de problemas clínicos subjacentes. A osteomielite por *P. aeruginosa* frequentemente complica ferimentos por punção dos pés. Esta bactéria é uma causa frequente de otite externa maligna e de otite média supurativa crônica. Surtos de erupção cutânea vesiculopustulosa têm sido associados a banheiras de hidromassagem e banheiras térmicas.

A *P. aeruginosa* infecta a árvore traqueobrônquica de quase todos os pacientes com fibrose cística. Exopolissacarídeo mucoide, uma cápsula exuberante, é superproduzido caracteristicamente por isolados de pacientes com fibrose cística. Embora raramente ocorra bacteriemia, os pacientes com fibrose cística sucumbem terminalmente à infecção pulmonar crônica por *P. aeruginosa*. A infecção causada por *B. cepacia* tem causado uma doença pulmonar rapidamente progressiva e pode se propagar por contato próximo.

A osteomielite do calcâneo ou de outros ossos do pé ocorre após ferimentos por punção, como pisar em um prego, e é devida comumente à *P. aeruginosa*.

Achados clínicos

Os achados clínicos dependem do sítio da infecção e da doença subjacente do paciente. Sepse por estes microrganismos se assemelha à sepse por outros microrganismos negativos, embora a presença de ectima gangrenoso sugira o diagnóstico. O diagnóstico é feito por cultura. A infecção por *Pseudomonas* deve ser suspeitada em neonatos e pacientes neutropênicos com sepse clínica. Uma pneumonia necrosante grave ocorre em pacientes usando respiradores.

Os pacientes com fibrose cística têm uma bronquite persistente que progride para bronquiectasia e, terminalmente, para insuficiência respiratória. Durante as exacerbações da doença, aumentam a tosse e a produção de esputo, com febre baixa, mal-estar geral e energia diminuída.

Otorreia purulenta sem febre, em pacientes com otite média supurativa crônica, não é distinguível daquela devida a outras causas.

Prevenção

A. Infecções em pacientes debilitados

A colonização por *P. aeruginosa* de queimaduras extensas de segundo e terceiro grau podem levar à septicemia fatal. Desbridamento agressivo e tratamento tópico com solução de nitrato de prata a 0,5%, mafenide creme a 10% ou sulfadiazina de prata inibirão grandemente a contaminação de queimaduras com *P. aeruginosa*. (ver Capítulo 11 para uma discussão de infecções de queimaduras e sua prevenção).

B. Infecções hospitalares

Aeradores de torneiras, dispensadores de sabão comunitários, desinfetantes, equipamentos de terapia inalatória limpos inadequadamente, incubadoras infantis e muitas outras fontes que geralmente estão associadas a condições molhadas ou úmidas têm sido associados a epidemias de *Pseudomonas*. Transmissão de lactente a lactente por pessoal de berçário portador de *Pseudomonas* nas mãos é frequente em unidades neonatais. A manutenção cuidadosa de equipamentos e a fiscalização de procedimentos de controle de infecção são essenciais para minimizar a transmissão nosocomial.

C. Pacientes com fibrose cística

Infecção crônica do trato respiratório inferior ocorre em quase todos os pacientes com fibrose cística. O microrganismo infectante raramente é eliminado do trato respiratório, e a lesão dos pulmões resultante finalmente leva à insuficiência pulmonar. O tratamento visa ao controle dos sinais e sintomas da infecção.

Tratamento

P. aeruginosa é inerentemente resistente a muitos antimicrobianos e pode desenvolver resistência durante o tratamento. As taxas de letalidade em pacientes hospitalizados excedem 50%, devido tanto à gravidade das enfermidades subjacentes nos pacientes predispostos à infecção por *Pseudomonas* quanto às limitações da terapia. Os antibióticos efetivos contra *Pseudomonas* incluem aminoglicosídeos, ureidopenicilinas (ticarcilina e piperacilina), um inibidor de β-lactamase com uma ureidopenicilina (ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam), cefalosporinas de espectro expandido (ceftazidima e cefepima), imipeném, meropeném e ciprofloxacina. A colistina tem sido usada em algumas crianças com resistência a múltiplos fármacos. Os padrões de sensibilidade aos antimicrobianos variam de área para área, e a resistência tende a aparecer quando novos fármacos se tornam populares. O tratamento de infecções é guiado melhor pela resposta clínica e testes de sensibilidade.

Gentamicina ou tobramicina (5,0-7,5 mg/kg/dia, administrados por via intramuscular ou intravenosa em três doses divididas), ou amicacina (15-22 mg/kg/dia, em duas ou três doses fracionadas) em combinação com ticarcilina (200-300 mg/kg/dia, por via intravenosa em quatro a seis doses divididas) ou com outro antibiótico β-lactâmico *anti-pseudomonas* são recomendados para tratamento de infecções sérias por *Pseudomonas*. A ceftazidima (150-200 mg/kg/dia, dada em quatro doses fracionadas), ou a cefepima (150 mg/kg/dia em três doses divididas) têm excelente atividade contra *P. aeruginosa*. O tratamento deve ser mantido por 10-14 dias. Tratamento com dois fármacos ativos é recomendado para todas as infecções sérias.

A osteomielite por *Pseudomonas* devido a ferimento de punção requer desbridamento cirúrgico minucioso e terapia antimicrobiana por duas semanas. A foliculite por *Pseudomonas* não precisa de antibioticoterapia.

A ciprofloxacina oral ou intravenosa também é efetiva contra *P. aeruginosa* sensível, mas não é aprovada pelo FDA para uso em crianças, exceto em casos de infecção do trato urinário. Não obstante, em algumas circunstâncias de resistência a antimicrobianos, ou quando os benefícios claramente superam os pequenos riscos, a ciprofloxacina pode ser usada.

A otite média supurativa crônica responde à ceftazidima intravenosa (150-200 mg/kg/dia em três ou quatro doses fracionadas) dada até que a otorreia tenha cessado por três dias. Ceftazidima aplicada duas vezes/dia com desbridamento e limpeza da orelha, em ambulatório, também tem sido bem-sucedida. A "orelha do nadador" (otite externa) pode ser causada por *P. aeruginosa* e responde bem a agentes secantes tópicos (mistura de álcool e vinagre) e limpeza.

Prognóstico

Como os pacientes debilitados são os mais frequentemente afetados, a taxa de letalidade é alta. Estas infecções podem ter um curso protraído, e a erradicação dos microrganismos pode ser difícil.

Falagas ME et al.: Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 2009;28(2):123 [PMID: 19115501].

Hengge UR, Bardeli V: Images in clinical medicine: Green nails. N Eng J Med 2009;360(11):1125 [PMID: 19279344].

Iversen BG et al.: An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infection caused by contaminated mouth swabs. Clin Infect Dis 2007; 44:794 [PMID: 17304450].

Lahiri T: Approaches to the treatment of initial Pseudomonas aeruginosa infection in children who have cystic fibrosis. Clin Chest Med 2007;28:307 [PMID: 17467550].

Vitaliti SM et al.: Neonatal sepsis caused by Ralstonia pickettii. Pediatr Infect Dis J 2008;27(3):283 [PMID: 18277913].

Yu Y et al.: Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by Pseudomonas aeruginosa. J Am Acad Dermatol 2007;57:596 [PMID: 17658195].

GASTRENTERITE POR *SALMONELLA*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Náusea, vômitos, cefaleia, meningismo.
- Febre, diarreia, dor abdominal.
- Cultura do microrganismo nas fezes, no sangue ou em outros espécimes.

Considerações gerais

As salmonelas são bastonetes gram-negativos que causam, frequentemente, gastrenterite veiculada por alimentos e, às vezes, infecção de ossos, meninges e outros focos por bacteriemia. Aproximadamente 2.400 sorotipos de *Salmonella enterica* são reconhecidos. *Salmonella typhimurium* é o sorotipo isolado mais frequentemente na maioria das partes do mundo. Uma estimativa de quatro milhões de casos de salmonelose ocorre anualmente nos EUA, mas apenas 48.000 foram notificados em 2007.

As salmonelas são capazes de penetrar a camada de mucina do intestino delgado e de se prender a células epiteliais e se multiplicar na submucosa. A infecção resulta em febre, vômitos e diarreia aquosa; a diarreia, ocasionalmente, inclui muco e neutrófilos polimorfonucleares nas fezes. Embora o intestino delgado seja geralmente considerado como o principal sítio da infecção, colite também ocorre. A *S. typhimurium* frequentemente envolve o intestino grosso.

As infecções por *Salmonella* na infância ocorrem duas formas principais: (1) gastrenterite (inclusive intoxicação alimentar), que pode ser complicada por sepse e complicações supurativas focais; e (2) febre entérica (febre tifoide e paratifoide) (ver seção sobre Febre Tifoide e Febre Paratifoide). Embora a incidência de febre tifoide tenha diminuído nos EUA, a incidência de gastrenterite por *Salmonella* tem aumentado muito nos últimos 15-20 anos. As taxas de ataque mais altas ocorrem em crianças mais jovens que a idade de 6 anos, com um pico no grupo etário de 6 meses a 2 anos.

As salmonelas estão disseminadas na natureza, infectando animais domésticos e selvagens. Aves e répteis têm uma taxa de portadores particularmente alta. A transmissão resulta primariamente da ingestão de alimento contaminado. A transmissão de ser humano a ser humano ocorre pela via fecal-oral por meio de alimentos, água e fômites contaminados. Numerosos alimentos, inclusive carnes, leite, queijo, sorvete, chocolate, ovo em pó contaminado, e preparados de ovo integral congelados, usados para fazer sorvete, pudim e maionese, estão associados a surtos. Ovos com cascas contaminadas, que são consumidos crus ou mal-cozidos, têm sido incriminados em surtos e casos esporádicos. O contato com animais também pode ser uma fonte de salmonela.

Visto que as salmonelas são suscetíveis à acidez gástrica, os idosos, lactentes e pacientes que tomam antiácidos ou fármacos bloqueadores de H_2 estão em risco aumentado para infecção. A maioria dos casos de meningite (80%) e bacteriemia por *Salmonella* ocorrem em lactentes. Os recém-nascidos podem adquirir a infecção de suas mães durante o parto e podem precipitar surtos em berçários. Os neonatos têm um risco especial para o desenvolvimento de meningite.

Estudos epidemiológicos sugerem que acontecem 100 casos leves de infecção por *Salmonella* para cada caso detectado por uma cultura positiva.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Há uma faixa muito larga de gravidade da infecção. Os lactentes geralmente desenvolvem febre, vômitos e diarreia. As crianças maiores também podem se queixar de cefaleia, náusea e dor abdominal. As fezes frequentemente são aquosas, ou podem conter muco e, em alguns casos, sangue, sugerindo shiguelose. Torpor e desorientação podem estar associados a meningismo. As convulsões ocorrem com menor frequência que na shiguelose. Esplenomegalia ocorre ocasionalmente. Nos casos habituais, a diarreia é moderada e regride depois de 4-5 dias, mas ela pode ser protraída.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito por isolamento do microrganismo das fezes, do sangue ou, em alguns casos, da urina, LCS, ou pus de uma lesão supurativa. O leucograma geralmente mostra uma leucocitose com polimorfonucleares, mas pode exibir leucopenia. Isolados de *Salmonella* devem ser notificados às autoridades de saúde pública, para fins epidemiológicos.

Diagnóstico diferencial

Na intoxicação alimentar estafilocócica, o período de incubação é mais curto (2-4 h) que na intoxicação alimentar por *Salmonella* (12-24 h). A febre está ausente, e vômito, em vez de diarreia, é o sintoma principal. Na shiguelose, geralmente são vistos muitos leucócitos polimorfonucleares em um esfregaço corado das fezes, e o leucograma tem maior probabilidade de mostrar um desvio acentuado para a esquerda, embora alguns casos de salmonelose sejam indistinguíveis da shiguelose. É comum que a gastrenterite por *Campylobacter* se assemelhe clinicamente à salmonelose. Coproculturas são necessárias para diferenciar as causas de gastrenterite bacteriana.

Complicações

Ao contrário da maioria dos tipos de diarreia infecciosa, a salmonelose é acompanhada, com frequência, por bacteriemia, especialmente em recém-nascidos e lactentes. A septicemia é vista com infecções extraintestinais, mais comumente com a *Salmonella choleraesuis*, mas também com *Salmonella enteritidis, S. typhimurium* e *Salmonella paratyphi* B e C. O microrganismo pode se propagar para qualquer tecido e causar artrite, osteomielite, colecistite, endocardite, meningite, pericardite, pneumonia, ou pielonefrite. Os pacientes com anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias têm uma predileção pelo desenvolvimento de osteomielite. Desidratação grave e choque têm maior probabilidade de ocorrer na shiguelose, mas podem aparecer na gastrenterite por *Salmonella*.

Prevenção

As medidas para prevenção de infecções por *Salmonella* incluem cocção rigorosa de alimentos derivados de fontes contaminadas, refrigeração adequada, controle de infecção ente animais domésticos e inspeção meticulosa de carnes e aves. Ovos frescos crus e mal-cozidos devem ser evitados. Manipuladores de alimentos e cuidadores de crianças com salmonelose devem ter três coproculturas negativas antes de retornar ao trabalho. Crianças assintomáticas, que hajam se recuperado de infecção por *Salmonella*, não precisam de exclusão.

Tratamento

A. Medidas específicas

Na gastrenterite por *Salmonella* não complicada, o tratamento com antibiótico não encurta o curso da doença clínica e pode prolongar o estado de portador convalescente do microrganismo. Colite ou diarreia secretória por *Salmonella* pode melhorar com antibioticoterapia.

Devido ao risco maior de sepse e doença focal, o tratamento antibiótico é recomendado em lactentes com idade inferior a 3 meses, em crianças gravemente enfermas, e em crianças com anemia falciforme, hepatopatia, cirurgia gastrintestinal recente, câncer, imunidade deprimida, ou doença crônica renal ou cardíaca. Lactentes mais jovens que a idade de 3 meses, com coproculturas positivas ou suspeita de sepse por salmonelose, devem ser internados em hospital, avaliados para infecção focal, inclusive com hemoculturas e culturas de LCS, e receber tratamento por via intravenosa. Geralmente é recomendada uma cefalosporina de terceira geração, devido à resistência frequente à ampicilina e SMX-TMP. Pacientes mais velhos desenvolvendo bacteriemia durante o curso de gastrenterite devem receber tratamento parenteral inicialmente e deve ser feita uma pesquisa cuidadosa por focos adicionais de infecção. Depois que os sinais e sintomas regridem, estes pacientes devem ser tratados com medicação oral. O tratamento parenteral e oral deve durar um total de 7-10 dias. Tratamento mais longo está indicado para complicações específicas. Se os antibiogramas indicarem resistência à ampicilina, devem ser dadas cefalosporinas de terceira geração, ou SMX-TMP. As fluoroquinolonas também são eficazes, mas não estão aprovadas para administração a crianças. Fluoroquinolonas ou azitromicina são usadas para cepas resistentes a múltiplos outros fármacos.

A terapia empírica da meningite por gram-negativo é com meropeném (120 mg/kg/dia) por via intravenosa em três doses divididas, ou cefepima (150 mg/kg/dia) em três doses fracionadas, com ajuste com base em cultura e antibiograma.

Frequentemente, a ampicilina (200-300 mg/kg/dia por via intravenosa em quatro a seis doses divididas), ou uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima, ceftriaxona) é usada por 4-6 semanas para completar a terapia.

Surtos em enfermarias pediátricas são difíceis de controlar. Lavagem estrita das mãos, colocação de pacientes e de pessoal em coortes e, por último, interdição da unidade pode ser necessária.

B. Tratamento do estado de portador

Cerca de metade dos pacientes podem ter coproculturas positivas após quatro semanas. Os lactentes tendem a permanecer portadores convalescentes por até um ano. O tratamento antibiótico dos portadores não é efetivo.

C. Medidas gerais

Deve-se dar atenção cuidadosa à manutenção do equilíbrio hidreletrolítico, especialmente em lactentes.

Prognóstico

Na gastrenterite, o prognóstico é bom. Na sepse com complicações supurativas locais, o prognóstico é mais reservado. A taxa de letalidade da meningite por *Salmonella* é alta em lactentes. Há uma tendência forte de recaída se o tratamento não for mantido por pelo menos quatro semanas.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Preliminary FoodNet Data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2006.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:336 [PMID: 17431379].

Hendriksen RS et al.: Emergence of multidrug-resistant salmonella concord infections in Europe and the United States in children adopted from Ethiopia, 2003–2007. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(9):814 [PMID: 19710587].

Jain S et al.: Multistate outbreak of *Salmonella typhimurium* and saintpaul infections associated with unpasteurized orange juice—United States, 2005. Clin Infect Dis 2009;48(8):1065 [PMID: 19281328].

Maki DG: Coming to grips with foodborne infection—peanut butter, peppers, and nationwide salmonella outbreaks. N Engl J Med 2009;360(10):949 [PMID: 19213675].

Sotir MJ et al.; Salmonella Wandsworth Outbreak Investigation Team: Outbreak of *Salmonella* Wandsworth and Typhimurium infections in infants and toddlers traced to a commercial vegetable-coated snack food. Pediatr Infect Dis J 2009;28(12):1 [PMID: 19779390].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Salmonella* infection (salmonellosis). http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/submenus/subsalmonella.htm

FEBRE TIFOIDE E FEBRE PARATIFOIDE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início insidioso ou agudo de cefaleia, anorexia, vômitos, obstipação ou diarreia, íleo e febre alta.
- Meningismo, esplenomegalia e manchas rosadas.
- Leucopenia; hemocultura, urocultura e culturas de fezes, medula óssea positivas.

Considerações gerais

A febre tifoide é causada pelo bacilo gram-negativo *Salmonella typhi*. As febres paratifoides, que em geral são mais leves, mas podem ser clinicamente indistinguíveis, são causadas por *S. paratyphi* A, *Salmonella schottmülleri* ou *Salmonella hirschfeldii* (anteriormente *S. paratyphi* A, B e C). As crianças têm um período de incubação mais curto que os adultos (geralmente 5-8 dias em vez de 8-14 dias). O microrganismo entra no corpo através das paredes do trato intestinal e, após uma bacteriemia transitória, multiplica-se nas células reticuloendoteliais do fígado e baço. Bacteriemia persistente e sintomas são, então, subsequentes. A reinfecção do intestino ocorre quando microrganismos são excretados na bile. Êmbolos bacterianos produzem as lesões de pele características (manchas rosadas). A febre tifoide é transmitida pela via fecal-oral e por contaminação de alimentos ou água. Ao contrário de outras espécies de *Salmonella*, não há reservatórios

animais da *S. typhi*; cada caso é resultante do contato direto ou indireto com o microrganismo, ou com um indivíduo que tenha infecção ativa, ou que seja um portador crônico.

Cerca de 400 casos por ano foram relatados nos EUA em 2007, 80% dos quais adquiridos durante viagem ao estrangeiro.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em crianças, o início da febre tifoide é súbito, em vez de insidioso, com mal-estar, cefaleia, dores abdominais em cólica e distensão e, algumas vezes, obstipação seguida dentro de 48 h por diarreia, febre alta e toxemia. Pode ser vista uma encefalopatia, com irritabilidade, confusão, delírio e estupor. Vômitos e meningismo podem ser proeminentes em lactentes e crianças pequenas. A doença prolongada clássica em três estágios, vista em pacientes adultos, é encurtada nas crianças. A fase prodrômica pode durar apenas 2-4 dias, o estágio toxêmico somente 2-3 dias e a fase de defervescência 1-2 semanas.

Durante a fase prodrômica, achados físicos podem estar ausentes, mas distensão e dor abdominal, meningismo, hepatomegalia discreta e esplenomegalia mínima podem estar presentes. O exantema tifoide típico (manchas rosadas) está presente em 10-15% das crianças. Ele aparece durante a segunda semana de doença e pode surgir em brotos durante os 10-14 dias subsequentes. As manchas rosadas são lesões maculopapulares eritematosas com 2-3 mm de diâmetro, que embranquecem com a pressão. Elas são encontradas principalmente no tronco e no tórax, e em geral desaparecem dentro de 3-4 dias. Habitualmente, as lesões são em número inferior a 20.

B. Achados laboratoriais

Os bacilos tifoides podem ser isolados de muitos sítios, inclusive sangue, fezes, urina e medula óssea. As hemoculturas são positivas em 50-80% dos casos durante a primeira semana e com frequência menor mais tarde na doença. Uroculturas e culturas de medula óssea também são valiosas. A maioria dos pacientes terá culturas negativas (inclusive de fezes) ao final de um período de seis semanas. Os testes sorológicos (reação de Widal) não são tão úteis como as culturas, porque ocorrem tanto resultados falso-positivos como falso-negativos. A leucopenia é comum na segunda semana de doença, mas na primeira semana pode-se ver leucocitose. Proteinúria, leve elevação de enzimas hepáticas, trombocitopenia e CIVD são comuns.

Diagnóstico diferencial

As febres tifoide e paratifoide devem ser diferenciadas de outras febres sérias prolongadas. Estas incluem tifo, brucelose, malária, psitacose, vasculite, linfoma, mononucleose e doença de Kawasaki. O diagnóstico de febre tifoide muitas vezes é feito clinicamente nos países em desenvolvimento, mas a acurácia do diagnóstico clínico é variável. Nos países desenvolvidos, onde a febre tifoide é incomum e os médicos não têm familiaridade com o quadro clínico, frequentemente o diagnóstico não é suspeitado até mais tarde na evolução. As culturas confirmam o diagnóstico.

Complicações

As complicações mais sérias da febre tifoide são hemorragia (2-10%) e perfuração (1-3%) gastrintestinal. Elas ocorrem por volta do fim da segunda semana, ou durante a terceira semana da doença.

A perfuração intestinal é uma das principais causas de óbito. O sítio da perfuração, geralmente, é o íleo terminal ou o ceco. As manifestações clínicas são indistinguíveis daquelas da apendicite aguda, com dor, reação dolorosa à palpação e rigidez no quadrante inferior direito.

Pneumonia bacteriana, meningite, artrite séptica, abscessos e osteomielite são complicações incomuns, particularmente se o tratamento específico é dado prontamente. Choque e distúrbios eletrolíticos podem levar ao óbito.

Cerca de 1-3% dos pacientes tornam-se portadores crônicos de *S. typhi*. O estado de portador crônico é definido como excreção de bacilos tifoides por mais de um ano, mas, frequentemente, é pela vida toda. Adultos com doença subjacente do trato biliar ou urinário têm probabilidade muito maior que as crianças de se tornarem portadores crônicos.

Prevenção

Vacinação rotineira contra febre tifoide não é recomendada nos EUA, mas deve ser considerada para viajantes a áreas endêmicas no estrangeiro. Uma vacina tifoide oral atenuada produzida a partir da cepa Ty21a tem melhor eficácia e causa efeitos colaterais mínimos, mas não é aprovada para crianças com idade inferior a 6 anos. A vacina é repetida após cinco anos. Uma vacina polissacarídica capsular (ViCPS) requer somente uma injeção intramuscular e pode ser dada a crianças com idade de 2 anos e mais (ver Capítulo 9.)

Tratamento

A. Medidas específicas

Cefalosporinas de terceira geração, tais como cefotaxima (150 mg/kg fracionados em três doses), azitromicina (10 mg/kg/dia no 1º dia, seguidos por 5mg/kg por sete dias), ou uma fluoroquinolona, são usados para terapia presuntiva. Os antibiogramas e a experiência local são usados para direcionar o tratamento subsequente. Regimes igualmente efetivos para cepas sensíveis incluem os seguintes: SMX-TMP (10 mg/kg de trimetoprima e 50 mg/kg de sulfametoxazol diariamente por via oral em duas ou três doses divididas), amoxicilina (100 mg/kg/dia via oral em quatro doses divididas), e ampicilina (100-200 mg/kg/dia por via intravenosa em quatro doses fracionadas). Aminoglicosídeos e cefalosporinas de primeira e segunda geração são ineficazes clinicamente, independentemente dos resultados de testes de sensibilidade *in vitro*. Ciprofloxacina ou outras fluoroquinolonas são eficazes, mas não aprovadas para uso em crianças; podem ser usadas, entretanto, para cepas com resistência múltipla. A duração do tratamento é de 14-21 dias. Os pacientes podem permanecer febris por 3-5 dias, mesmo com terapia apropriada.

B. Medidas gerais

O suporte geral do paciente é extremamente importante e inclui repouso, boa nutrição e observação cuidadosa, com atenção

especial para evidências de sangramento ou perfuração intestinal. Transfusões de sangue podem ser necessárias, mesmo na ausência de hemorragia franca.

Prognóstico

Um estado prolongado de portador convalescente pode ocorrer em crianças. Depois que os antibióticos tenham sido suspensos, são necessárias três culturas negativas antes que cessem as precauções de contato. Com a antibioticoterapia precoce, o prognóstico é excelente, e a taxa de letalidade é inferior a 1%. A recaída ocorre 1-3 semanas depois em 10-20% dos pacientes, apesar do tratamento antibiótico apropriado.

Bhutta ZA, Threlfall J: Addressing the global disease burden of typhoid fever. JAMA 2009;302(8):898 [PMID: 19706867].

Levine MM: Typhoid vaccines ready for implementation. N Engl J Med 2008;361(4):403 [PMID: 19625721].

Martinez-Roig A et al.: Pancreatitis in typhoid fever relapse. Pediatr Infect Dis J 2009;28(1):74 [PMID: 19034060].

Parry CM et al.: Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:819 [PMID: 17145784].

Thaver D et al.: Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD004530 [PMID: 15846718].

SHIGUELOSE (DISENTERIA BACILAR)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cólicas e diarreia sanguinolenta.
- Febre alta, mal-estar geral, convulsões.
- Pus e sangue em fezes diarreicas examinadas ao microscópio.
- Diagnóstico confirmado por coprocultura.

Considerações gerais

As shiguelas são bastonetes gram-negativos imóveis da família *Enterobacteriaceae*, proximamente relacionadas a *E. coli*. O gênero *Shigella* divide-se em quatro espécies, *S. dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii* e *Shigella sonnei*. Aproximadamente 20.000 casos de shiguelose são notificados nos EUA todos os anos. *S. sonnei*, seguida por *S. flexneri*, são os isolados mais comuns.

S. dysenteriae, que causa a diarreia mais grave entre todas as espécies e o maior número de complicações extraintestinais, é responsável por menos de 1% de todas as infecções por *Shigella* nos EUA.

A shiguelose pode ser uma doença séria, especialmente em crianças pequenas e, sem tratamento de suporte, resulta em uma taxa de letalidade alta. Em crianças maiores e adultos, a doença tende a ser autolimitada e mais leve. As shiguelas geralmente são transmitidas pela via fecal-oral. Surtos veiculados por alimentos e água estão aumentando em ocorrência, mas são menos importantes, no geral, que a transmissão pessoa a pessoa. A doença é muito contagiosa — tão poucas como 200 bactérias podem produzir doença em um adulto. A taxa de ataque secundário em famílias é alta, e shiguelose é um problema sério em creches e instituições de custódia. Os microrganismos *Shigella* produzem doença por invasão da mucosa colônica, causando ulcerações da mucosa e microabscessos. Um gene codificado em plasmídeo é necessário para a produção de enterotoxina, genes cromossômicos são requeridos para o poder invasivo e lipopolissacarídeos lisos são necessários para virulência. Uma vacina experimental está em desenvolvimento e é segura e imunogênica em crianças pequenas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O período de incubação da shiguelose geralmente é de 2-4 dias. O início é abrupto, com cólicas abdominais, urgência, tenesmo, calafrios, febre, mal-estar geral e diarreia. Alucinações e convulsões às vezes acompanham a febre alta. Nas formas graves, sangue e muco são vistos em fezes de volume pequeno (disenteria) e podem ocorrer meningismo e convulsões. Em crianças maiores, a doença pode ser leve e caracterizada por diarreia aquosa sem sangue. Em crianças pequenas, uma febre de 39,5-40°C é comum. Raramente há prolapso retal. Os sintomas geralmente duram 3-7 dias.

B. Achados laboratoriais

O leucograma varia, mas, frequentemente, há um desvio para a esquerda acentuado. As fezes podem conter sangue macroscópico e muco e podem ser vistos muitos neutrófilos no muco se as fezes forem examinadas microscopicamente. Coproculturas em geral são positivas; contudo, elas podem ser negativas porque o microrganismo é muito frágil e presente em números pequenos na fase tardia da doença e porque as técnicas de laboratório são subótimas para a recuperação de shiguelas.

Diagnóstico diferencial

A diarreia associada à infecção por rotavírus é uma doença do inverno, em vez do verão. Geralmente, as crianças com infecção por rotavírus não são tão febris ou toxêmicas como aquelas com shiguelose, e na infecção por rotavírus as fezes não contêm sangue macroscópico ou neutrófilos. As infecções intestinais causadas por *Salmonella* ou *Campylobacter* são diferenciadas por cultura. Fezes grosseiramente sanguinolentas em um paciente sem febre nem leucócitos nas fezes sugerem infecção por *E. coli* O157:H7. A disenteria amebiana é diagnosticada pelo exame microscópico de fezes recentes, ou de espécimes de sigmoidoscopia. A intussuscepção caracteriza-se por uma massa abdominal (as chamadas fezes em geleia de groselha) sem leucócitos e pela ausência de febre. A shiguelose leve não é distinguível clinicamente de outras formas de diarreia infecciosa.

Complicações

Desidratação, acidose, choque e insuficiência renal são as principais complicações. Em alguns casos, ocorre uma forma crônica de disenteria, caracterizada por fezes mucoides e nutrição deficiente. Bacteriemia e infecções metastáticas são complicações raras, mas sérias. Disenteria fulminante fatal e síndrome hemolítico-urêmica ocorrem raramente. A síndrome de Reiter pode ser subsequente à infecção por *S. flexneri*.

Tratamento

A. Medidas específicas

A resistência a SMX-TMP (10 mg/kg/dia de trimetoprima e 50 mg/kg/dia de sulfametoxazol, dados por via oral em duas doses divididas, por cinco dias) e ampicilina (100 mg/kg/dia divididos em quatro doses) é comum e limita o uso destes fármacos aos casos em que os resultados do antibiograma são conhecidos. Amoxicilina não é efetiva. Ceftriaxona parenteral e cefixima oral, ambas, são efetivas. A azitromicina (12 mg/kg/dia no primeiro dia, depois 6 mg/kg/dia durante quatro dias) foi superior à cefixima em um estudo. A ciprofloxacina (500 mg, dados duas vezes/dia durante cinco dias) é eficaz em adultos, mas não está aprovada para uso em crianças. Entretanto, ela pode ser usada em crianças que permanecem sintomáticas e necessitando de tratamento e quando cepas multiplamente resistentes limitam outras opções preferíveis. O tratamento bem-sucedido reduz a duração da febre, cólicas e diarreia e faz cessar a excreção fecal de *Shigella*. Tetraciclina e cloranfenicol também são efetivos, mas a resistência é comum. A terapia presuntiva deve limitar-se a crianças com shiguelose clássica ou a surtos conhecidos. Crianças afebris com diarreia sanguinolenta são infectadas mais comumente por EHEC. A terapia antimicrobiana de EHEC pode aumentar a probabilidade de síndrome hemolítico-urêmica.

B. Medidas gerais

Em casos graves, a reidratação imediata é crítica. Uma forma leve de síndrome de má absorção crônica pode sobrevir e requerer controle dietético prolongado.

Prognóstico

O prognóstico é excelente, se o colapso vascular for tratado prontamente com terapia hídrica adequada. A taxa de letalidade é alta em lactentes desnutridos muito pequenos que não recebam terapia hidreletrolítica. A excreção fecal convalescente de *Shigella* dura de 1-4 semanas, em pacientes que não receberam terapia antimicrobiana. Portadores de longa duração são raros.

Arvelo W et al.: Transmission risk factors and treatment of pediatric shigellosis during a large daycare center-associated outbreak of multidrug resistant *Shigella sonnei*. Pediatr Infect Dis J 2009;28(11):1 [PMID: 19738503].

Niyogi SK: Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis. Clin Microbiol Infect 2007;13:1141 [PMID: 17953700].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): www.cdc.gov/harms

CÓLERA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início súbito de diarreia aquosa intensa.
- Vômitos persistentes sem náusea ou febre.
- Desidratação e perda de eletrólitos extrema e rápida, com desenvolvimento rápido de colapso vascular.
- Contato com um caso de cólera ou com moluscos, ou presença de cólera na comunidade.
- Diagnóstico confirmado por coprocultura.

Considerações gerais

O cólera é uma doença diarreica aguda, causada pelo microrganismo gram-negativo *Vibrio cholerae*. Ela é transmitida por água contaminada ou alimentos, especialmente moluscos contaminados. A doença típica geralmente é tão intensa que em áreas endêmicas o diagnóstico é óbvio. Indivíduos com doença leve e crianças pequenas podem desempenhar um papel importante na transmissão da infecção.

A infecção assintomática é muito mais comum que a doença clínica. Em áreas endêmicas, títulos crescentes de anticorpos vibriocidas são vistos com o aumento da idade. A infecção ocorre em indivíduos com títulos baixos. A taxa de ataque específica por idade é mais alta em crianças com idade inferior a 5 anos e declina com a idade. A cólera é incomum em lactentes.

A toxina do cólera é uma enterotoxina proteica, primariamente responsável pelos sintomas. Esta toxina prende-se a uma subunidade reguladora da adenilil ciclase nos enterócitos, causando um aumento do monofosfato cíclico de adenosina e um extravasamento de NaCl e água para dentro do lúmen do intestino delgado.

O estado nutricional é um fator importante para determinar a gravidade da diarreia. A duração da diarreia é prolongada em adultos e crianças com desnutrição grave.

O cólera é endêmico na Índia e no sul e Sudeste Asiático, e em partes da África. A pandemia mais recente, causada pelo biotipo El Tor do *V. cholerae* 01, começou em 1961 na Indonésia. O cólera epidêmico disseminou-se na América Central e América do Sul, com um total de 1 milhão de casos e 9.500 óbitos, notificados até 1994. Os casos nos EUA ocorreram durante viagem ao estrangeiro, ou em consequência do consumo de alimento importado contaminado. O cólera está associado de modo crescente ao consumo de moluscos. O transporte interestadual de ostras tem causado cólera em vários Estados interiores. O cólera atualmente é raro nos EUA, com menos de 10 casos notificados por ano.

V. cholerae é um habitante natural de moluscos e copépodes, em ambientes de estuários. A multiplicação sazonal de *V.*

cholerae pode propiciar uma fonte de surtos em áreas endêmicas. Portadores crônicos de cólera são raros. O período de incubação é curto, geralmente 1-3 dias.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitos pacientes infectados com *V. cholerae* têm doença leve, com 1-2% desenvolvendo diarreia grave. Durante a diarreia grave, há um início súbito de fezes aquosas, frequentes, em grande volume, geralmente de cor cinza-claro (chamadas de fezes em água de arroz) e contendo algum muco, mas sem pus. Os vômitos podem ser em jato e não são acompanhados por náusea. Dentro de 2-3 h, a tremenda perda de líquidos resulta em desidratação potencialmente fatal, hipocloremia e hipocaliemia, com fraqueza acentuada e colapso. Se a terapia com líquidos não for administrada, ocorrerá insuficiência renal com uremia e colapso vascular periférico. A doença dura 1-7 dias e é encurtada por antibioticoterapia apropriada.

B. Achados laboratoriais

São observadas elevação acentuada da hemoglobina, acidose, hipocloremia e hiponatremia marcantes. A concentração de sódio nas fezes pode variar de 80-120 mEq/L. A confirmação por cultura requer um meio específico e leva 16-18 h para um diagnóstico presuntivo, e 36-48 h para um diagnóstico bacteriológico definitivo.

Prevenção

A vacina contra cólera é disponível fora dos EUA e tem eficácia de 50%. A proteção dura 3-6 meses. A vacinação contra cólera não é geralmente recomendada para viajantes. Os turistas visitando áreas endêmicas têm pouco risco, se exercerem cautela quanto ao que comam e bebam e mantiverem boa higiene pessoal. Em áreas endêmicas, toda água e leite devem ser fervidos, os alimentos protegidos de moscas e precauções sanitárias precisam ser observadas. A simples filtração da água é altamente efetiva na redução de casos. A cocção rigorosa dos moluscos previne a transmissão. Todos os pacientes com cólera devem ser isolados.

A quimioprofilaxia está indicada para contatos domiciliares e outros contatos próximos de pacientes com cólera. Ela deve ser iniciada o mais cedo possível após o início da doença no paciente índice. A tetraciclina (500 mg/dia durante cinco dias) é efetiva na prevenção da infecção. Em crianças, ela pode ser substituída por SMX-TMP.

Tratamento

Soro fisiológico ou solução de lactato de Ringer deve ser administrado por via intravenosa em grandes quantidades, para restaurar a volemia e o débito urinário e prevenir o choque irreversível. Suplementação de potássio é necessária. Bicarbonato de sódio, por via intravenosa, também pode ser necessário inicialmente, para superar a acidose metabólica profunda da perda de bicarbonato nas fezes. A desidratação e acidose moderadas podem ser corrigidas em 3-6 h apenas com terapia oral, porque o sistema de transporte ativo de glicose do intestino delgado está funcionalmente normal. A composição ótima da solução oral (em miliequivalentes por litro [mEq/L]) é a seguinte: Na^+, 90; Cl^-, 80; e K^+, 20 (com glicose, 110 mmol/L).

O tratamento com tetraciclina (50 mg/kg/dia por via oral em quatro doses fracionadas por 2-5 dias), ou azitromicina (10 mg/kg/dia em uma dose por 1-5 dias) encurta a duração da doença em crianças e previne a recaída clínica, mas não é tão importante como a terapia hidreletrolítica. Resistência à tetraciclina ocorre em algumas regiões, e a ciprofloxacina pode ser usada dependendo dos padrões locais de resistência. SMX-TMP ou azitromicina devem ser usados em crianças com idade inferior a 9 anos.

Prognóstico

Com a reposição precoce e rápida de fluidos e eletrólitos, a taxa de letalidade é de 1-2% em crianças. Se aparecerem sintomas significantes e nenhum tratamento for feito, a taxa de letalidade é maior que 50%.

Guerrant RL: Cholera—still teaching hard lessons. N Engl J Med 2006;354(23):2500 [PMID: 16760452].

Roy SK et al.: Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: Randomized controlled trial. BMJ 2008;336(7638): 227 [PMID: 18184631].

Saha D et al.: Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. N Engl J Med 2006;354:2452 [PMID: 16760445].

INFECÇÃO POR *CAMPYLOBACTER*



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, vômitos, dor abdominal, diarreia.
- Diagnóstico presuntivo por microscopia de campo escuro ou contraste de fase de montagem molhada das fezes, ou coloração de Gram modificada.
- Diagnóstico definitivo por coprocultura.

Considerações gerais

As espécies de *Campylobacter* são bacilos gram-negativos pequenos, curvos ou espiralados, que são comensais ou patógenos em muitos animais. *Campylobacter jejuni* frequentemente causa enterite aguda em seres humanos. Nos anos 1990, *C. jejuni* foi responsável por 3-11% dos casos de gastrenterite aguda na América do Norte e Europa. Em muitas áreas, a enterite por *C. jejuni* é mais comum que a causada por *Salmonella* ou *Shigella*. *Campylobacter fetus* causa bacteriemia e meningite em pacientes imunocomprometidos. *C. fetus* pode causar febre materna, aborto, morte fetal e infecção neonatal grave. O *Helicobacter pylori* (anteriormente denominado *Campylobacter pylori*) causa

gastrite e doença ulcerosa péptica, em adultos e crianças (ver Capítulo 20).

O *Campylobacter* coloniza animais domésticos e selvagens, especialmente aves. Numerosos casos têm sido associados a cachorrinhos doentes ou outros contatos animais. Alimentos e água contaminados, aves cozidas inadequadamente e propagação fecal-oral pessoa a pessoa são vias comuns de transmissão. Surtos associados a creches, suprimentos de água contaminados e leite cru têm sido relatados. Os recém-nascidos podem adquirir o microrganismo de suas mães, no parto.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A enterite por *C. jejuni* pode ser leve ou grave. Em países tropicais, o estado de portador assintomático nas fezes é comum. O período de incubação em geral é de 1-7 dias. A doença geralmente começa com início súbito de febre alta, mal-estar geral, cefaleia, cólicas abdominais, náusea e vômitos. Segue-se a diarreia, que pode ser aquosa ou corada de bile, mucoide e sanguinolenta. A doença é autolimitada, durando de 2-7 dias, mas a recaída ocorre em 15-25% dos casos. Sem tratamento antimicrobiano, o microrganismo permanece nas fezes por 1-6 semanas.

B. Achados laboratoriais

A contagem de leucócitos periféricos geralmente está elevada, com muitas formas em bastonetes. O exame microscópico das fezes revela eritrócitos e piócitos.

O isolamento de *C. jejuni* nas fezes não é difícil, mas requer ágar seletivo, incubação a 42°C, em vez de 35°C, e em uma atmosfera de cerca de 5% de oxigênio e 5% de CO_2 (jarra com vela é satisfatória).

Diagnóstico diferencial

A enterite por *Campylobacter* pode se assemelhar à gastrenterite viral, salmonelose, shiguelose, amebíase, ou outras diarreias infecciosas. Como ela também pode simular colite ulcerativa, doença de Crohn, intussuscepção e apendicite, o diagnóstico errado pode levar à cirurgia desnecessária.

Complicações

A complicação mais comum é a desidratação. Outras complicações incomuns incluem eritema nodoso, convulsões, artrite reativa, bacteriemia, infecção do trato urinário e coleciste. A síndrome de Guillain-Barré pode ser subsequente à infecção por *C. jejuni* por 1-3 semanas.

Prevenção

Não há vacina disponível. Lavagem de mãos e adesão a práticas básicas de saneamento alimentar ajudam a prevenir a doença. É importante lavar as mãos e limpar utensílios de cozinha após contato com carne de aves crua.

Tratamento

É importante o tratamento de distúrbios hidreletrolíticos. Em crianças, o tratamento antimicrobiano com eritromicina (30-50 mg/kg/dia via oral em quatro doses divididas durante cinco dias), azitromicina por cinco dias, ou ciprofloxacina, eliminam a excreção fecal. *C. jejuni* resistente a fluoroquinolonas é comum atualmente em todo o mundo. A terapia administrada cedo no curso da doença encurtará a duração dos sintomas, mas é desnecessária se dada mais tarde. Antimicrobianos usados para shiguelose, como SMX-TMP e ampicilina, são inativos contra *Campylobacter*. Na maioria dos casos, a terapia de suporte é suficiente.

Prognóstico

O prognóstico é excelente, se a desidratação for corrigida e o diagnóstico errôneo não levar a procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos inapropriados.

Jones TF: Changing challenges of bacterial enteric infection in the United States. J Infect Dis 2009;199(4):465 [PMID: 19281301].

Kalra V et al.: Association of *Campylobacter jejuni* infection with childhood Guillain-Barre syndrome: A case-control study. J Child Neuro 2009;24(6):664 [PMID: 19491112].

Ternhag A et al.: A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. Clin Infect Dis 2007;44:696 [PMID: 17278062].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Campylobacter* infections. http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/campylobacter_gi.html

TULAREMIA

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Uma lesão membranosa cutânea ou mucosa no sítio de inoculação e aumento de gânglios linfáticos regionais.
- Início súbito de febre, calafrios e prostração.
- História de contato com animais infectados, principalmente coelhos selvagens, ou exposição a carrapatos.
- Cultura positiva ou imunofluorescência de úlcera mucocutânea ou gânglio linfático regional.
- Título alto de anticorpo sérico.

Considerações gerais

A tularemia é causada por *Francisella tularensis*, um microrganismo gram-negativo geralmente adquirido de modo direto a partir de animais infectados (principalmente coelhos selvagens), ou pela mordedura de um carrapato infectado. Ocasionalmente, a infecção é adquirida de cães ou gatos domésticos, por contaminação da pele ou membranas mucosas com sangue ou tecidos infectados; pela inalação de material infectado; por picadas de

pulgas ou mutucas de veado que tenham estado em contato com animais infectados; ou por ingestão de carne ou água contaminada. O período de incubação é curto, geralmente 3-7 dias, mas pode variar de 2-25 dias.

Os carrapatos representam o vetor mais importante da tularemia, e coelhos são o vetor clássico. É importante buscar uma história de caça, esfolamento, ou preparo de coelhos, em qualquer paciente que tenha uma doença febril com linfadenopatia dolorosa, frequentemente na região de uma úlcera cutânea drenando.

Prevenção

As crianças devem ser protegidas de picadas de insetos, especialmente de carrapatos, pulgas e mutucas de veado, pelo uso de vestuário adequado e de repelentes. Visto que os coelhos são a fonte da maioria das infecções humanas, o preparo e manuseio de tal caça devem ser feitos com muito cuidado. Luvas de borracha devem ser usadas por caçadores ou manipuladores de alimento ao manusear carcaças de coelhos selvagens. Se ocorrer o contato, lavagem vigorosa com sabão e água é indicada. Para profilaxia pós-exposição de uma liberação intencional de *F. tularensis* (bioterrorismo), uma série de 14 dias de doxiciclina ou ciprofloxacina é recomendada (as crianças com menos de 8 anos não devem receber doxiciclina, a menos que os benefícios superem os riscos; em indivíduos com menos de 18 anos, a ciprofloxacina não é aprovada para esta indicação — equilibrar benefícios e risco).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Várias formas clínicas de tularemia ocorrem em crianças. Sessenta por cento das infecções são do tipo ulceroganglionar e começam como uma pápula avermelhada, que pode ser pruriginosa, ulcera rapidamente e não é muito dolorosa. Logo, os gânglios linfáticos regionais tornam-se grandes e dolorosos à palpação. Flutuação segue-se rapidamente. Pode haver sintomas sistêmicos marcantes, inclusive febre alta, calafrios, fraqueza e vômitos. Ocasionalmente, pneumonite acompanha a forma ulceroganglionar, ou pode ser vista como a única manifestação da infecção (forma pneumônica). Pode estar ausente uma lesão cutânea detectável, e o aumento linfoide localizado pode existir isoladamente (forma ganglionar). Formas oculoganglionar e orofaringiana também ocorrem. A última caracteriza-se por tonsilite, frequentemente com formação de membrana, adenopatia cervical e febre alta. Na ausência de uma úlcera primária ou de linfadenite localizada, pode haver uma doença febril prolongada, que lembra a febre tifoide (forma tifoide). A esplenomegalia é comum em todas as formas.

B. Achados laboratoriais

F. tularensis pode ser cultivado de úlceras, gânglios linfáticos regionais e de esputo de pacientes com a forma pneumônica. Entretanto, o microrganismo só cresce em um meio enriquecido (sangue-cistina-ágar glicosado), e o manuseio laboratorial é perigoso, devido ao risco de transmissão aérea para o pessoal de laboratório. A coloração imunofluorescente de material de biópsia, ou de aspirados de gânglios linfáticos comprometidos, é diagnóstica, embora não seja largamente disponível.

O leucograma não é notável. Aglutininas estão presentes depois da segunda semana de doença e, na ausência de uma cultura positiva, seu aparecimento confirma o diagnóstico. Um título de aglutinação de 1:160 ou mais alto é considerado positivo.

Diagnóstico diferencial

A forma tifoide da tularemia pode simular febre tifoide, brucelose, tuberculose miliar, febre maculosa das Montanhas Rochosas e mononucleose. A tularemia pneumônica é parecida com a pneumonia atípica ou micótica. A forma ulceroganglionar se assemelha à piodermite causada por estafilococos ou estreptococos, peste, antraz e doença da arranhadura do gato. A forma orofaringiana deve ser diferenciada da faringite estreptocócica ou diftérica, mononucleose, herpangina ou outras faringites virais.

Tratamento

A. Medidas específicas

Historicamente, a estreptomicina era o fármaco de escolha. Gentamicina e amicacina também são eficazes, mais disponíveis, e familiares aos médicos. Uma série de 10 dias geralmente é suficiente, embora infecções mais graves possam precisar de tratamento mais longo. A doxiciclina é efetiva, mas as taxas de recaída são mais altas. Ela geralmente não é recomendada para crianças com menos de 8 anos, a menos que os benefícios do uso superem o risco de pigmentação dentária. A ciprofloxacina também pode ser usada em pacientes com doença menos grave. Ela não é aprovada para pacientes com menos de 18 anos, e, de um modo geral, não é recomendada para crianças, a menos que os benefícios superem os riscos. Falhas ocorrem com a ceftriaxona.

B. Medidas gerais

Antitérmicos e analgésicos podem ser dados quando necessário. É melhor que se deixem descobertas as lesões de pele. As lesões ganglionares, ocasionalmente, requerem incisão e drenagem.

Prognóstico

O prognóstico é excelente, nos casos de tularemia que são reconhecidos cedo e tratados de modo apropriado.

Eliasson H et al.: Tularemia: Current epidemiology and disease management. Infect Dis Clin North Am 2006;20:289 [PMID: 16762740].

Lieberman JM: North American zoonoses. Pediatr Ann 2009; 38(4):193–198 [PMID: 19455948].

Center for Infectious Disease Research and Policy: Tularemia. http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/tularemia/biofacts/tularemiafactsheet.html

PESTE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Início súbito de febre, calafrios e prostração.
- Linfadenite regional com supuração de gânglios (forma bubônica).
- Hemorragia na pele e membranas mucosas e choque (forma septicêmica).
- Tosse, dispneia, cianose e hemoptise (forma pneumônica).
- História de exposição a animais infectados.

Considerações gerais

A peste é uma infecção aguda extremamente séria, causada por um bacilo gram-negativo, *Yersinia pestis*. Trata-se de uma doença de roedores, que é transmitida a seres humanos por picadas de pulgas. Bacilos da peste têm sido isolados de esquilos, marmotas e outros roedores selvagens, em 15 dos Estados do oeste dos EUA. O contato direto com roedores, coelhos, ou gatos domésticos pode transmitir pulgas infectadas com bacilos da peste. A maioria dos casos ocorre de junho a setembro. Nos EUA, a peste humana parece ocorrer em ciclos, que refletem os ciclos em reservatórios animais.

Prevenção

O descarte apropriado de dejetos domiciliares e comerciais e o controle químico de ratos são os elementos básicos da prevenção da peste. O controle de pulgas é instituído e mantido com o uso liberal de inseticidas. As crianças em férias em áreas de acampamento remotas devem ser orientadas a não manusear animais mortos ou moribundos. Gatos domésticos, que perambulam livremente em áreas suburbanas, podem entrar em contato com animais selvagens infectados e adquirir pulgas com infecção. Não há vacina para peste comercialmente disponível.

As pessoas que tiverem contato pessoal ou exposição domiciliar a um paciente com peste devem ser instruídas a se monitorar cuidadosamente para febre ou outros sintomas e a buscar atendimento médico imediatamente se eles se desenvolverem. As pessoas que tiveram contato pessoal próximo (< 2 m) com um indivíduo com peste pneumônica devem receber profilaxia antimicrobiana por sete dias, a contar da última exposição. Doxiciclina ou ciprofloxacina são os agentes recomendados para a profilaxia. Para crianças com menos de 8 anos, SMX-TMP é um agente alternativo, mas a eficácia é desconhecida. O cloranfenicol também é um agente alternativo. Para pessoas que tenham tido uma exposição conhecida ou suspeita a pulgas infectadas na semana anterior, o mesmo regime antimicrobiano pode ser usado para profilaxia. Os pacientes em profilaxia ainda assim devem buscar assistência médica imediata, em caso de instalação de febre ou outra enfermidade.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A peste assume várias formas clínicas; as duas mais comuns são a bubônica e a septicêmica. A peste pneumônica, forma que ocorre quando microrganismos penetram o corpo através do trato respiratório, é incomum.

1. Peste bubônica — A peste bubônica começa depois de um período de incubação de seis dias, com um início súbito de febre alta, calafrios, cefaleia, vômitos e delírio acentuado, ou turvação da consciência. Também existe uma forma menos grave, com um início menos tempestuoso, mas com progressão ao longo de vários dias para sintomas graves. Embora a picada de pulga raramente seja vista, o gânglio linfático regional, geralmente inguinal e unilateral, é doloroso e sensível à palpação, com 1-5 cm de diâmetro. O gânglio em geral supura e drena espontaneamente, depois de uma semana. O bacilo da peste produz endotoxina, que causa necrose vascular. Os bacilos podem avassalar gânglios linfáticos regionais e entrar na circulação para produzir septicemia. Necrose vascular grave resulta em hemorragias largamente disseminadas, na pele, membranas mucosas, fígado e baço. Miocardite e colapso circulatório resultam de lesão pela endotoxina. Meningite ou pneumonia pela peste pode ocorrer, em seguida à propagação bacteriêmica a partir de um gânglio linfático infectado.

2. Peste septicêmica — A peste pode se apresentar inicialmente como septicemia, sem evidência de linfadenopatia. Em algumas séries, 25% dos casos são septicêmicos inicialmente. A peste septicêmica tem um prognóstico pior que a peste bubônica, principalmente porque não é reconhecida e tratada cedo. No começo, os pacientes podem apresentar uma doença febril inespecífica, caracterizada por febre, mialgia, calafrios e anorexia. A peste é complicada, frequentemente, por semeadura secundária dos pulmões, causando a pneumonia da peste.

3. Peste pneumônica primária — A inalação de bacilos *Y. pestis* causa a peste pneumônica primária. Esta forma de peste tem sido transmitida a seres humanos por gatos com peste pneumônica e seria a forma de peste vista mais provavelmente após a liberação em aerossol em um incidente de bioterrorismo. Depois de um período de incubação de 1-6 dias, o paciente desenvolve febre, tosse, falta de ar e a produção de um esputo sanguinolento, aquoso, ou purulento. Às vezes, sintomas gastrintestinais são proeminentes. Como o foco inicial da infecção é o pulmão, geralmente os bubões estão ausentes; às vezes, podem ser vistos bubões cervicais.

B. Achados laboratoriais

O aspirado de um bubão contém bacilos gram-negativos de coloração bipolar. Pus, esputo e sangue, todos revelam o microrganismo. O diagnóstico rápido pode ser feito com detecção de anticorpos fluorescentes ou reação em cadeia da polimerase (PCR) em espécimes clínicos. A confirmação é feita por cultura ou testes sorológicos. Infecções laboratoriais são comuns o bastante para tornar perigoso o isolamento da bactéria. As culturas geralmente são positivas dentro de 48 h. Soros pareados agudo e convalescente podem ser testados para uma elevação de anticorpos, naqueles casos com culturas negativas.

Diagnóstico diferencial

A fase séptica da doença pode ser confundida com enfermidades como meningococemia, sepse causada por outras bactérias e riquetsioses. A forma bubônica assemelha-se à tularemia, ao antraz, à doença da arranhadura do gato, à adenite estreptocócica e à celulite. Gastrenterite primária e apendicite devem ser distinguidas.

Tratamento

A. Medidas específicas

Estreptomicina (30 mg/kg/dia via intramuscular em duas ou três doses divididas), ou gentamicina (7,5 mg/kg/dia via intravenosa em três doses divididas), por 7-10 dias depois da defervescência, é efetiva. Para pacientes que não necessitam de terapia parenteral, podem ser dados doxiciclina, ciprofloxacina ou cloranfenicol. A doxiciclina não é recomendada geralmente para crianças com menos de 8 anos de idade, e a ciprofloxacina geralmente não é indicada para pacientes menores de 18 anos de idade, a menos que os benefícios superem o risco. Contudo, a peste é uma condição potencialmente fatal, e os benefícios do uso destes agentes superam os riscos potenciais. Bacilos da peste que têm resistência múltipla a antimicrobianos são incomuns, mas representam uma preocupação séria.

A letalidade é extremamente alta na peste septicêmica e pneumônica, se o tratamento antibiótico específico não for iniciado nas primeiras 24 h da doença.

Todo esforço deve ser feito para se conseguir a resolução dos bubões sem cirurgia. O pus de gânglios linfáticos drenando deve ser manuseado com luvas.

B. Medidas gerais

A peste pneumônica é altamente contagiosa, e é requerido o isolamento para gotículas até que o paciente tenha estado em uso de terapia antimicrobiana efetiva por 48 h. Todos os contatos devem receber profilaxia com doxiciclina oral 2,2 mg/kg por dose (dose máxima 100 mg), dada duas vezes/dia durante sete dias. As autoridades estaduais de saúde devem ser notificadas imediatamente sobre casos suspeitos de peste.

Prognóstico

A taxa de letalidade na peste bubônica não tratada é de cerca de 50%. Na peste pneumônica tratada, ela é de 50-60%. Taxas de letalidade recentes no Novo México foram 3% para peste bubônica, e 71% para a forma septicêmica.

Lieberman JM: North American zoonoses. Pediatr Ann 2009; 38(4):193–198 [PMID: 19455948].

Ligon BL: Plague: A review of its history and potential as a biological weapon. Semin Pediatr Infect Dis 2006;17:161 [PMID: 16934711].

Prentice MB, Rahalison L: Plague. Lancet 2007;369:1196 [PMID: 17416264].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Plague. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague

INFECÇÕES POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Meningite purulenta em crianças com menos de 4 anos de idade, com esfregaços diretos de LCS mostrando bastonetes pleomórficos gram-negativos.
- Epiglotite aguda: febre alta, sialorreia, disfagia, afonia e estridor.
- Artrite séptica: febre, rubor local, inchação, calor e dor à movimentação ativa ou passiva da articulação envolvida, em uma criança de 4 meses a 4 anos de idade.
- Celulite: início súbito de febre e celulite distinta em um lactente, frequentemente envolvendo a bochecha ou área periorbitária.
- Em todos os casos, uma cultura positiva do sangue, LCS ou pus aspirado confirma o diagnóstico.

Considerações gerais

O *H. influenzae* tipo b (Hib) tornou-se incomum, em razão da imunização disseminada no início da infância. A redução de 99% na incidência, vista em muitas partes dos EUA, deve-se às altas taxas de cobertura vacinal e à redução do estado de portador nasofaringiano depois da vacinação. Quarenta por cento dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 meses, que são jovens demais para ter completado uma série de imunização primária. O Hib pode causar meningite, bacteriemia, epiglotite (crupe supraglótico), artrite séptica, celulite periorbitária e facial, pneumonia e pericardite.

A doença causada por *H. influenzae* tipos a, c, d, e, f, ou cepas não encapsuladas é rara, mas atualmente é responsável por uma proporção maior de resultados de cultura positivos. As cefalosporinas de terceira geração são preferidas para a terapia inicial de infecções por Hib. A ampicilina é adequada para cepas sensíveis de Hib comprovadas por cultura.

H. influenzae não encapsulado, não tipável, coloniza frequentemente as membranas mucosas e causa otite média, sinusite, bronquite e pneumonia, em crianças e adultos. Bacteriemia é incomum. Sepse neonatal semelhante a EGB de início precoce é reconhecida. Complicações obstétricas de corioamnionite e bacteriemia são a fonte habitual dos casos neonatais.

Resistência à ampicilina ocorre em 25-40% dos casos de *H. influenzae* não tipável.

Prevenção

Várias vacinas conjugadas de proteína e carboidrato para Hib estão disponíveis atualmente (ver Capítulo 9).

O risco de doença invasiva por Hib é mais alto em contatos domiciliares não imunizados, ou parcialmente imunizados, com idade inferior a 4 anos. As seguintes situações requerem quimioprofilaxia com rifampicina de todos os contatos domiciliares (exceto mulheres grávidas), para erradicar a colonização

nasofaringiana potencial com Hib e limitar o risco de doença invasiva: (1) famílias em que pelo menos um contato domiciliar tenha idade inferior a 4 anos e seja não imunizado ou incompletamente imunizado contra Hib; (2) uma criança imunocomprometida (de qualquer idade ou estado de imunização) reside no domicílio; ou (3) uma criança com idade inferior a 12 meses reside no lar e não recebeu a série primária da vacina contra Hib. Contatos pré-escolares ou de creche podem precisar de profilaxia, se mais de um caso houver ocorrido no centro nos 60 dias anteriores (discutir com as autoridades estaduais de saúde). O caso-índice também precisa de quimioprofilaxia nestas situações para erradicar a colonização nasofaringiana, exceto se tratado com ceftriaxona ou cefotaxima (ambas são efetivas na erradicação de Hib da nasofaringe). Os contatos domiciliares e casos índice com mais de 1 mês de idade, que precisem de quimioprofilaxia, devem receber rifampicina, 20 mg/kg por dose (dose máxima de adulto, 600 mg) por via oral, uma vez por dia por quatro dias sucessivos. Lactentes com menos de 1 mês devem tomar rifampicina oral (10 mg/kg por dose uma vez por dia, por quatro dias). A rifampicina não deve ser usada em mulheres grávidas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Meningite — Os lactentes geralmente se apresentam com febre, irritabilidade, letargia, má alimentação com ou sem vômitos, e um choro estridente.

2. Epiglotite aguda — O achado clínico mais útil para o diagnóstico precoce de epiglotite por Hib é a evidência de disfagia, caracterizada por uma recusa de se alimentar ou de deglutir saliva, e por sialorreia. Este achado, mais a presença de uma febre alta em uma criança toxêmica — mesmo na ausência de uma epiglote vermelho-cereja ao exame direto — devem sugerir fortemente o diagnóstico e levar prontamente à intubação. O estridor é um sinal tardio (ver Capítulo 18).

3. Artrite séptica — O Hib é uma causa comum de artrite séptica em crianças não imunizadas com idade inferior a 4 anos, nos EUA. A criança está febril e se recusa a mover a articulação e membro em razão da dor. O exame revela edema, calor, rubor, dor à palpação e dor intensa às tentativas de movimentação da articulação.

4. Celulite — A celulite por Hib ocorre quase exclusivamente em crianças entre as idades de 3 meses e 4 anos, mas hoje em dia é incomum em consequência da imunização. A febre geralmente é notada ao mesmo tempo em que a celulite, e muitos lactentes parecem toxêmicos. A bochecha ou área periorbitária (pré-septal) geralmente é envolvida.

B. Achados laboratoriais

Nas infecções por Hib, a contagem de leucócitos pode ser alta ou normal, com um desvio para a esquerda. A hemocultura frequentemente é positiva. Uma cultura positiva de pus ou líquido aspirado do sítio envolvido comprova o diagnóstico. Na meningite não tratada, o esfregaço do LCS pode mostrar os bastonetes gram-negativos pleomórficos característicos.

C. Estudos de imagem

Uma radiografia em perfil do pescoço pode sugerir o diagnóstico na suspeita de epiglotite aguda, mas os erros de interpretação são comuns. A intubação não deve ser retardada para obtenção de radiografias. Na celulite orbitária, ocorre turvação dos seios maxilar e etmoidal.

Diagnóstico diferencial

A. Meningite

A meningite deve ser diferenciada de traumatismo craniano, abscesso cerebral, tumor, encefalopatia plúmbica e outras formas de meningoencefalite, inclusive por agentes micobacterianos, virais, fúngicos e bacterianos.

B. Epiglotite aguda

No crupe causado por agentes virais (parainfluenza 1, 2 e 3, vírus sincicial respiratório, *influenza* A, adenovírus), a criança tem sintomas respiratórios superiores mais definidos, tosse, rouquidão, progressão mais lenta dos sinais de obstrução e febre baixa. O crupe espasmódico geralmente ocorre à noite, em uma criança com uma história de ataques anteriores. O início súbito de sufocação e tosse paroxística sugere aspiração de corpo estranho. O abscesso retrofaringiano pode precisar ser diferenciado da epiglotite.

C. Artrite séptica

O diagnóstico diferencial inclui osteomielite aguda, bursite pré-patelar, celulite, febre reumática e fraturas e distensões.

D. Celulite

Erisipela, celulite estreptocócica, picadas de insetos e trauma (inclusive paniculite do picolé, ou outros tipos de lesão pelo frio) podem simular a celulite por Hib. A celulite periorbitária deve ser diferenciada da doença de seio paranasal sem celulite, doença inflamatória alérgica das pálpebras, conjuntivite e infecção por herpes-zóster.

Complicações

A. Meningite (ver Capítulo 23)

B. Epiglotite aguda

A doença pode progredir rapidamente para obstrução completa da via respiratória, com complicações causadas pela hipoxia. Enfisema do mediastino e pneumotórax podem ocorrer.

C. Artrite séptica

A artrite séptica pode resultar em destruição rápida de cartilagem e ancilose, se o diagnóstico e tratamento forem retardados. Mesmo com o tratamento precoce, a incidência de lesão residual e incapacidade após artrite séptica, em articulações que suportam peso, pode ser tão alta como 25%.

D. Celulite

Bacteriemia pode levar à meningite ou piartrose.

Tratamento

Todos os pacientes com doenças bacteriêmicas, ou potencialmente bacteriêmicas, por Hib precisam de hospitalização para tratamento. Os fármacos de escolha em pacientes hospitalizados são as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxona), até que a sensibilidade do microrganismo seja conhecida. Meropeném é uma escolha alternativa.

Pacientes com doença invasiva por Hib devem ficar em isolamento para gotículas por 24 h depois do começo da antibioticoterapia parenteral.

A. Meningite

O tratamento é iniciado assim que a meningite bacteriana tenha sido identificada e que tenham sido obtidas culturas de LCS, sangue e outras culturas apropriadas. A terapia é iniciada com cefotaxima (50 mg/kg por via intravenosa a cada 6 h), ou ceftriaxona (50 mg/kg por via intravenosa a cada 12 h). Se o microrganismo for sensível à ampicilina, este é o fármaco de escolha. Preferencialmente, a terapia deve ser administrada por via intravenosa, durante todo o curso. A ceftriaxona pode ser dada por via intramuscular, se o acesso venoso se tornar difícil.

A duração do tratamento é de 10 dias, para meningite não complicada. Tratamento mais longo é reservado para crianças que respondem lentamente, ou nas quais tenham ocorrido complicações.

A dexametasona dada logo depois do diagnóstico e mantida por quatro dias pode reduzir a incidência de perda auditiva, em crianças com meningite por Hib. O uso de dexametasona é controvertido, mas quando ela é usada, a dose é de 0,6 mg/kg/dia em quatro doses divididas, por quatro dias. É improvável que seja benéfico iniciar a dexametasona mais de 6 h depois que os antibióticos tenham sido iniciados.

Punções lombares repetidas geralmente não são necessárias na meningite por Hib. Elas devem ser feitas nas seguintes circunstâncias: resposta clínica insatisfatória ou questionável, convulsão ocorrendo depois de vários dias de terapia e febre prolongada (sete dias) ou recorrente, se o exame neurológico estiver anormal, ou difícil de avaliar.

B. Epiglotite aguda (ver Capítulo 18)

C. Artrite séptica

O tratamento inicial deve incluir um antibiótico efetivo contra estafilococos e cefotaxima ou ceftriaxona (mesma dose que para meningite). Se o isolado for sensível à ampicilina, esta é dada em uma dose de 200-300 mg/kg/dia por via intravenosa, em quatro doses fracionadas. Se a criança houver melhorado após a terapia intravenosa inicial, amoxicilina oral (75-100 mg/kg/dia em quatro doses divididas a cada 6 h) pode ser administrada sob supervisão cuidadosa até completar um curso de duas semanas. Agentes orais alternativos para microrganismos resistentes à ampicilina incluem amoxicilina-ácido clavulânico, ou cefalosporinas de segunda ou terceira geração. Idealmente, a sensibilidade a estes agentes deve ser comprovada antes do uso. A drenagem de líquido da articulação infectada é uma parte essencial do tratamento. Em outras articulações que não o quadril isto pode ser obtido, frequentemente, por uma ou mais aspirações com agulha. Nas infecções do quadril — e em artrite de outras articulações quando o tratamento foi retardado ou a resposta clínica é lenta —, aconselha-se a drenagem cirúrgica. A articulação deve ser imobilizada.

D. Celulite, inclusive celulite orbitária

A terapia inicial deve incluir um agente efetivo contra estafilococos, em combinação com cefotaxima ou ceftriaxona. Ampicilina pode ser usada, se o isolado for sensível. O tratamento é feito por via parenteral por 3-7 dias, seguido por tratamento oral como para artrite séptica, e tratamento de suporte e sintomático, conforme necessário. Geralmente há melhora acentuada depois de 72 h de tratamento. Os antibióticos devem ser dados por pelo menos 10-14 dias.

Prognóstico

A taxa de letalidade para meningite por Hib é de menos de 5%. Os lactentes pequenos têm a taxa de letalidade mais alta. Uma das sequelas neurológicas mais comuns, que se desenvolve em 5-10% dos pacientes com meningite por Hib, é a perda auditiva neurossensorial. Pacientes com meningite por Hib devem ter sua audição avaliada durante o curso da enfermidade, ou pouco depois da recuperação. Crianças nas quais se desenvolve infecção invasiva por Hib, apesar de imunização apropriada, devem fazer testes para investigar a função imune e afastar HIV. A taxa de letalidade na epiglotite aguda é de 2-5%. As mortes estão associadas à bacteriemia e ao desenvolvimento rápido de obstrução da via respiratória. O prognóstico para as outras doenças requerendo hospitalização é bom, com a instituição de antibioticoterapia precoce e adequada.

Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum AP: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 2007;20:368 [PMID: 17428889].

PERTUSSIS (COQUELUCHE)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Fase catarral prodrômica (1-3 semanas) caracterizada por tosse leve e coriza, mas sem febre.
- Tosse paroxística persistente em *staccato*, terminando com um "guincho" inspiratório de timbre agudo.
- Leucocitose com linfocitose absoluta.
- Diagnóstico confirmado por PCR ou cultura de secreções nasofaringianas.

Considerações gerais

A coqueluche é uma infecção aguda, altamente contagiosa, do trato respiratório, causada por *Bordetella pertussis* e caracterizada por bronquite grave. As crianças geralmente adquirem a doença de contatos familiares sintomáticos. Adultos e adolescentes que têm doença respiratória leve, não reconhecida como coqueluche, frequentemente são a fonte da infecção. O estado de portador assintomático de *B. pertussis* não é reconhecido. A contagiosidade é maior durante a fase catarral e no começo da fase de tosse paroxística (por cerca de quatro semanas depois do início).

Os casos de *pertussis* têm aumentado nos EUA desde 1980. Em 2007, cerca de 10.000 casos foram notificados. A morbidade e mortalidade da coqueluche são maiores em crianças mais jovens. Cinquenta por cento das crianças com menos de 1 ano de idade com diagnóstico de coqueluche são hospitalizadas.

A duração da imunidade ativa subsequente à infecção natural por *pertussis* não é conhecida. As reinfecções geralmente são mais leves. A imunidade depois da vacinação declina em 5-10 anos. A maioria dos adultos jovens nos EUA é suscetível à infecção por *pertussis*, e a doença provavelmente é comum, mas não reconhecida.

A *Bordetella parapertussis* causa uma síndrome semelhante, porém mais branda.

Os microrganismos *B. pertussis* prendem-se ao epitélio ciliado respiratório e ali se multiplicam; não ocorre invasão mais profunda. A doença é causada por várias toxinas bacterianas, a mais potente das quais é a toxina *pertussis*, que é responsável pela linfocitose e por muitos dos sintomas da coqueluche.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O início da coqueluche é insidioso, com sintomas catarrais do trato respiratório superior (rinite, espirros e uma tosse irritativa). Febre baixa pode estar presente; temperatura acima de 38,3°C sugere superinfecção bacteriana, ou outra causa de infecção respiratória. Depois de cerca de duas semanas, a tosse torna-se paroxística, caracterizada por 10-30 tossidelas forçosas, terminando em uma inspiração ruidosa (o guincho). Lactentes e adultos com coqueluche importante, afora isso típica, muitas vezes não apresentam o guincho característico. A tosse é acompanhada por cianose, sudorese, prostração e exaustão. Esta fase dura de 2-4 semanas, com melhora gradual. A tosse sugestiva de bronquite crônica dura outras 2-3 semanas. A tosse paroxística pode continuar por alguns meses e pode piorar com infecção respiratória viral intercorrente. Em adultos, crianças mais velhas e indivíduos parcialmente imunizados, os sintomas podem consistir apenas em tosse irritativa, durando 1-2 semanas. A coqueluche clínica é mais leve em crianças imunizadas.

B. Achados laboratoriais

Contagens de leucócitos de 20.000-30.000/μL com 70-80% de linfócitos aparecem, tipicamente, perto do fim da fase catarral. Hipertensão pulmonar marcante e hiperleucocitose são associadas à doença grave e morte, em crianças pequenas com *pertussis*. Muitas crianças mais velhas e adultos com infecções leves nunca demonstram linfocitose. O quadro hematológico pode se assemelhar à leucemia linfocítica ou a reações leucemoides. A identificação de *B. pertussis* por cultura ou PCR, em *swabs* nasofaringianos ou espécimes de lavado nasal, comprova o diagnóstico. O microrganismo pode ser encontrado no trato respiratório em números decrescentes, começando na fase catarral e terminando cerca de duas semanas após o início da fase paroxística. Depois de 4-5 semanas de sintomas, as culturas são quase sempre negativas. A cultura requer meios especializados e atenção cuidadosa à colheita e transporte de espécimes. A detecção por PCR está substituindo a cultura na maioria dos centros pediátricos, em razão da melhora na sensibilidade, menor tempo para o diagnóstico e custo mais baixo. Ensaios imunoabsorventes ligados à enzima (Elisa) para detecção de anticorpo à toxina *pertussis*, ou hemaglutinina filamentosa, podem ser úteis para o diagnóstico, mas a interpretação de títulos de anticorpos pode ser difícil em pacientes previamente imunizados. A radiografia de tórax revela brônquios espessados e, algumas vezes, uma silhueta cardíaca "felpuda".

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de coqueluche inclui pneumonia bacteriana, tuberculosa, por clamídias e viral. Fibrose cística e aspiração de corpo estranho podem ser considerações. Adenovírus e vírus sincicial respiratório podem causar tosse paroxística com uma elevação associada de linfócitos no sangue periférico, simulando *pertussis*.

Complicações

Broncopneumonia devido à superinfecção é a complicação séria mais comum. Ela se caracteriza por deterioração clínica abrupta durante a fase paroxística, acompanhada de febre alta e, algumas vezes, uma reação leucemoide marcante com um desvio para predomínio de neutrófilos polimorfonucleares. Atelectasia é uma segunda complicação pulmonar comum. Ela pode ser esparsa ou extensa e pode mudar rapidamente para envolver diversas áreas do pulmão. Infecção respiratória viral intercorrente também é uma complicação comum e pode provocar piora ou recidiva da tosse paroxística. Otite média é comum. Bronquiectasia crônica residual é incomum, apesar da gravidade da doença. Apneia e morte súbita podem ocorrer durante um paroxismo particularmente grave. Convulsões complicam 1,5% dos casos, e encefalopatia ocorre em 0,1%. A encefalopatia frequentemente é fatal. Lesão cerebral por anoxia, hemorragia cerebral ou neurotoxinas *pertussis* são hipóteses, mas anoxia é a causa mais provável. Epistaxe e hemorragias subconjuntivais são comuns.

Prevenção

Imunização ativa (ver Capítulo 9) com a vacina DTPa deve ser feita no começo da infância. O aumento recente da incidência de coqueluche deve-se primariamente a um reconhecimento aumentado da doença em adolescentes e adultos. Uma dose de reforço da vacina em adolescentes entre as idades de 11 e 18 anos é recomendada. Doses de reforço subsequentes de DTPa são

recomendadas para adultos com idade de 18-60 anos, para substituir as doses de reforço de dT.

Quimioprofilaxia com azitromicina ou eritromicina deve ser dada à família exposta e contatos hospitalares, particularmente aqueles com idade inferior a 2 anos, embora os dados que dão suporte à eficácia de tal terapia preventiva não sejam fortes. As crianças hospitalizadas com coqueluche devem ser isoladas, por causa do grande risco de transmissão a pacientes e equipe. Vários surtos hospitalares grandes têm sido registrados.

Tratamento

A. Medidas específicas

Antibióticos podem melhorar as infecções em fase inicial, mas não têm efeito sobre sintomas clínicos na fase paroxística. A eritromicina é o fármaco de escolha, porque elimina prontamente o estado de portador respiratório de *B. pertussis*. Resistência a macrolídeos tem sido relatada raramente. Os pacientes devem receber estolato de eritromicina (40-50 mg/kg/24 h em quatro doses divididas, por 14 dias). Um estudo recente sugere que sete e 14 dias de tratamento são igualmente efetivos. O tratamento com claritromicina por sete dias e azitromicina por cinco dias teve resultados iguais aos da eritromicina por 14 dias. A ampicilina (100 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas) também pode ser usada para pacientes intolerantes à eritromicina. A azitromicina frequentemente é preferida, devido à facilidade de adesão e menos efeitos colaterais gastrintestinais. A eritromicina tem sido associada à estenose pilórica em lactentes com menos de 1 mês. A azitromicina é recomendada para terapia ou profilaxia neste grupo etário.

Os corticosteroides reduzem a gravidade da doença, mas podem mascarar sinais de superinfecção bacteriana. O albuterol (0,3-0,5 mg/kg/dia em quatro doses) tem reduzido a gravidade da doença, mas é comum a taquicardia quando o fármaco é dado por via oral, e a administração em aerossol pode precipitar paroxismos.

B. Medidas gerais

É importante o suporte nutricional durante a fase paroxística. Refeições pequenas e frequentes, alimentação por sonda, ou suplementação com líquidos parenterais podem ser necessárias. Minimizar estímulos que desencadeiem paroxismos provavelmente é a melhor maneira de controlar a tosse. Em geral, os antitussígenos são de pouco benefício.

C. Tratamento das complicações

A insuficiência respiratória por pneumonia ou outras complicações pulmonares deve ser tratada com oxigênio e ventilação assistida, se necessário. As convulsões são tratadas com oxigênio e anticonvulsivantes. Pneumonia bacteriana ou otite média requerem antibióticos adicionais.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com coqueluche tem melhorado em anos recentes, em razão da excelência da assistência de enfermagem, tratamento das complicações, atenção com a nutrição e cuidados intensivos modernos. Contudo, a doença ainda é muito grave em lactentes com menos 1 ano de idade; a maioria dos óbitos ocorre nesta faixa etária. As crianças com encefalopatia têm um prognóstico ruim.

Haberling DL et al.: Infant and maternal risk factors for pertussisrelated infant mortality in the United States, 1999 to 2004. Pediatr Infect Dis J 2009;28(3):194 [PMID: 19209089].

Halasa NB et al.: Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: Does extracorporeal membrane oxygenation have a role? Pediatrics 2003;112:1274 [PMID: 14654596].

Halperin SA: The control of pertussis—2007 and beyond. N Engl J Med 2007;356:110 [PMID: 17215528].

Robbins JB et al.: Pertussis vaccine: A critique. Pediatr Infect Dis J 2009;28(3):237 [PMID: 19165133].

Sin MA et al.: Pertussis outbreak in primary and secondary schools in Ludwigslut, Germany, demonstrating the role of waning immunity. Pediatr Infect Dis J 2009;28(3):242 [PMID: 19209094].

LISTERIOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Doença neonatal de início precoce:
  - Sinais de sepse poucas horas depois do nascimento em um recém-nascido com sofrimento fetal e hepatoesplenomegalia; febre materna.
- Doença neonatal de início tardio:
  - Meningite, algumas vezes com monocitose no LCS e sangue periférico.
  - Início na idade de 9-30 dias.

Considerações gerais

Listeria monocytogenes é um bastonete aeróbio gram-positivo, não formador de esporos, largamente distribuído no reino animal e em alimentos, poeira e solo. Ele causa infecções sistêmicas em lactentes recém-nascidos e crianças mais velhas imunossuprimidas. Em mulheres grávidas, a infecção é relativamente leve, com febre, dores e calafrios, mas é acompanhada de bacteriemia e algumas vezes resulta em infecção intrauterina ou perinatal, com graves consequências para o feto ou recém-nascido. Um quarto dos casos ocorre em mulheres grávidas, e 20% de suas gestações terminam em morte fetal ou neonatal. A *Listeria* está presente nas fezes de aproximadamente 10% da população sadia. As pessoas em contato com animais têm um risco maior. Surtos de listeriose têm sido rastreados a repolho contaminado em salada, queijo em pasta, cachorros-quentes, mortadelas e leite. As infecções por *Listeria* têm diminuído desde a adoção de regulamentação mais estrita para alimentos pré-cozidos congelados; menos de 900 casos foram notificados em 2007.

Da mesma forma que as infecções por EGB, as infecções por *Listeria* no recém-nascido podem ser divididas em formas

precoces e tardias. As infecções precoces são mais comuns, levando a uma forma congênita grave. As infecções tardias frequentemente são caracterizadas por meningite.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na forma neonatal precoce, os sintomas de listeriose geralmente aparecem no primeiro dia de vida. O sofrimento fetal é comum, e os neonatos frequentemente têm sinais de doença grave ao nascer. Dificuldade respiratória, diarreia e febre ocorrem. Ao exame, são encontrados hepatoesplenomegalia e um exantema papuloso. Uma história de febre materna é comum. Meningite pode acompanhar o curso séptico. A forma neonatal tardia em geral aparece depois da idade de 9 dias e pode ocorrer tão tardiamente como 5 semanas. A meningite é comum, caracterizada por irritabilidade, febre e má alimentação.

As infecções por *Listeria* são raras em crianças mais velhas e geralmente estão associadas à imunodeficiência. Vários casos recentes foram associados a agentes neutralizadores do fator de necrose tumoral alfa. Os sinais e sintomas são aqueles de meningite, geralmente com início insidioso.

B. Achados laboratoriais

Em todos os pacientes, exceto aqueles recebendo fármacos depressores dos leucócitos, o leucograma revela leucocitose, com 10-20% de monócitos. Quando se encontra meningite, a contagem de células no LCS característica é alta (> 500/μL), com um predomínio de neutrófilos polimorfonucleares em 70% dos casos. Os monócitos podem predominar em até 30% dos casos. Esfregaços de LCS corados pelo gram geralmente são negativos, mas podem ser vistos bastonetes gram-positivos curtos. O principal aspecto anatomopatológico na sepse grave é uma granulomatose miliar, com microabscessos no fígado, baço, SNC, pulmão e intestinos.

Resultados de cultura frequentemente são positivos em múltiplos sítios, inclusive sangue do lactente e da mãe.

Diagnóstico diferencial

A doença neonatal de início precoce assemelha-se à doença hemolítica do recém-nascido, sepse por EGB, ou infecção grave por citomegalovírus, rubéola ou toxoplasmose. A doença de início tardio deve ser diferenciada da meningite por ecovírus e vírus coxsackie, EGB e bactérias entéricas gram-negativas.

Prevenção

Pacientes imunossuprimidos, mulheres grávidas e pessoas idosas podem diminuir o risco de infecção por *Listeria*, evitando queijos em pasta, reaquecendo cuidadosamente ou evitando alimentos pré-cozidos ou congelados, evitando carnes e leite crus e lavando meticulosamente hortaliças frescas.

Tratamento

Ampicilina (150-300 mg/kg/dia a cada 6 h por via intravenosa) é o fármaco de escolha na maioria dos casos de listeriose. A gentamicina (2,5 mg/kg a cada 8 h por via intravenosa) tem um efeito sinérgico com a ampicilina e deve ser utilizada em infecções graves e nos pacientes com deficits imunes. A vancomicina pode substituir a ampicilina, ao se tratar a meningite empiricamente. Se ampicilina não puder ser usada, o SMX-TMP também é efetivo. As cefalosporinas não são efetivas. O tratamento da doença grave deve ser mantido por pelo menos duas semanas; a meningite é tratada por 2-3 semanas.

Prognóstico

Em um surto recente de doença neonatal de início precoce, a taxa de letalidade foi de 27%, apesar de manejo agressivo e apropriado. A meningite em lactentes mais velhos tem um prognóstico bom. Em crianças imunodeprimidas, o prognóstico depende em grande extensão daquele da enfermidade subjacente.

Gillespie IA et al.: Disease presentation in relation to infection foci for non-pregnancy-associated human listeriosis in England and Wales, 2001 to 2007. J Clin Microbiol 2009;47(10):3301 [PMID: 19675217].

Guevara RE, Mascola L, Sorvillo F: Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County, 1992–2004. Clin Infect Dis 2009;48(11):1507 [PMID: 19400687].

Mitja O et al.: Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2009;64(2):416 [PMID: 19468027].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Listeriosis. http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/listeriosis_gi.html

TUBERCULOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Todos os tipos: teste tuberculínico positivo no paciente ou membros do domicílio, radiografia de tórax sugestiva, história de contato e demonstração do microrganismo por coloração e cultura.
- Pulmonar: fadiga, irritabilidade e subnutrição, com ou sem febre e tosse.
- Ganglionar: adenite cervical crônica.
- Miliar: aspecto clássico de tempestade de neve na radiografia do tórax.
- Meningite: febre e manifestações de irritação meníngea e pressão craniana aumentada. LCS característico.

Considerações gerais

A tuberculose é uma doença granulomatosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. É uma das causas principais de mortalidade em todo o mundo. As crianças com menos de 3 anos de idade são as mais suscetíveis. A disseminação linfática e hematogênica através dos pulmões para sítios extrapulmonares, inclusive cérebro e meninges, olhos, ossos e articulações, gânglios

linfáticos, rins, intestinos, laringe e pele, é mais provável de ocorrer em lactentes. Susceptibilidade aumentada acontece novamente na adolescência, particularmente em meninas dentro de dois anos da menarca. Depois de aumentos substanciais da doença durante a década de 80, a incidência de tuberculose tem diminuído desde 1992, graças ao aumento das medidas de controle. Mais de 13.000 casos novos foram notificados em 2007.* Os grupos de alto risco incluem minorias étnicas, pessoas nascidas no estrangeiro, prisioneiros, residentes em asilos, indigentes, trabalhadores migrantes e prestadores de assistência à saúde. Entretanto, 50% dos casos ocorreram em pessoas nascidas nos EUA. A infecção por HIV é um fator de risco importante, tanto para desenvolvimento como para propagação da doença. A incidência de tuberculose pediátrica espelha as tendências vistas em adultos.

A exposição a um adulto infectado é o fator de risco mais comum em crianças. O complexo primário, em lactentes e crianças maiores, consiste em uma lesão parenquimatosa pequena em qualquer área do pulmão, com caseificação e calcificação de gânglios regionais. A tuberculose pós-primária em adolescentes e adultos ocorre comumente nos ápices dos pulmões e tem probabilidade de causar doença pulmonar cavitária progressiva crônica, com tendência menor para disseminação hematogênica. A infecção por *Mycobacterium bovis* é clinicamente idêntica a *M. tuberculosis*. *M. bovis* pode ser adquirido a partir de laticínios não pasteurizados, obtidos fora dos EUA.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Pulmonar — (ver Capítulo 18).

2. Miliar — O diagnóstico geralmente se baseia no aspecto clássico de "tempestade de neve" ou "semeadura de milho miúdo" dos campos pulmonares na radiografia, embora no início do curso da tuberculose disseminada a radiografia possa não mostrar anormalidades, ou mostrar apenas anormalidades sutis. Tubérculos coroides são vistos algumas vezes no exame fundoscópico. Outras lesões podem estar presentes e produzir osteomielite, artrite, meningite, tuberculomas do cérebro, enterite ou infecção dos rins e fígado.

3. Meningite — Os sintomas incluem febre, vômitos, cefaleia, letargia e irritabilidade, com sinais de irritação meníngea e pressão intracraniana aumentada, paralisias de nervos cranianos, convulsões e coma.

4. Linfática — O complexo primário pode estar associado a uma lesão cutânea drenada por gânglios regionais, ou à adenomegalia cervical crônica ou à infecção das tonsilas. Os gânglios envolvidos podem tornar-se fixos à pele sobrejacente, supurar e drenar.

B. Achados laboratoriais

A reação de Mantoux (0,1 mL de derivado proteico purificado de potência intermediária [PPD] [5 UT] inoculado por via intradérmica) é positiva em 48-72 h se houver indução significante

Quadro 40-3 Interpretação das reações do teste cutâneo tuberculínico[a]

Grau de risco	Fatores de risco	Reação positiva
Alto	Contato próximo recente com um caso de tuberculose ativa Radiografia de tórax compatível com tuberculose Comprometimento imune Infecção por HIV	≥ 5 mm de indução
Médio	Residência atual ou prévia em área de alta prevalência (Ásia, África, América Latina) Conversos no teste cutâneo dentro dos últimos dois anos Uso de droga intravenosa Sem-teto ou residência em uma instituição correcional Perda de peso recente ou desnutrição Leucemia, doença de Hodgkin, ou diabetes melito Idade < 4 anos	≥ 10 mm de indução
Baixo	Crianças ≥ 4 anos sem qualquer fator de risco	≥ 15 mm de indução

[a]Reação intradérmica de Mantoux padrão, 5 unidades de teste. Mensuração perpendicular ao eixo longo do braço. Somente a indução, não o eritema, é mensurada.

(Quadro 40-3). O relato parental de resultados do teste cutâneo frequentemente não é acurado. Todos os testes devem ser lidos por profissionais treinados na interpretação de reações de Mantoux. Resultados falso-negativos ocorrem em pacientes desnutridos, naqueles com doença avassaladora e em 10% das crianças com doença pulmonar isolada. Supressão temporária da reatividade tuberculínica pode ser vista em infecções virais (p. ex., sarampo, *influenza*, varicela e caxumba), depois de imunizações com vírus vivos e durante tratamentos com corticosteroides ou outros fármacos imunossupressivos. Por estas razões, uma reação de Mantoux negativa não exclui o diagnóstico de tuberculose. Quando se suspeita de tuberculose em uma criança, membros do domicílio e contatos adultos (p. ex., professores e cuidadores) também devem ser testados imediatamente. Testes de punção múltipla (*tine tests*) não devem ser usados, porque eles estão associados a reações falso-negativas e falso-positivas e porque não existem padrões para a interpretação de resultados positivos. Ensaios de liberação do interferona-γ (IGRA = *Interferona Release Assay*) estão aprovados para substituir os testes cutâneos de Mantoux em adultos e crianças mais velhas. Esses ensaios têm uma especificidade muito mais alta devido a resultados falso-positivos menos comuns, por micobactérias não tuberculose e BCG. Eles são feitos em sangue obtido por punção venosa e têm a vantagem adicional de requerer uma visita única; contudo, esses testes ainda não estão estudados suficientemente em lactentes.

A VHS geralmente está elevada. Culturas de aspirados gástricos em jejum acumulados de três dias sucessivos crescerão

* N. de T. Cerca de 80.000 casos são notificados por ano, no Brasil.

M. tuberculosis em cerca de 40% dos casos. Uma biópsia pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico. O tratamento não deve ser retardado em casos suspeitos. O LCS na meningite tuberculosa mostra pleocitose leve a moderada (50-300 leucócitos/μL, predominantemente linfócitos), glicose diminuída e proteína aumentada.

A detecção direta de micobactérias em líquidos corporais ou secreções é feita melhor pela coloração dos espécimes com auramina-rodamina, e o seu exame com microscopia de fluorescência; este método é superior ao de Ziehl-Neelsen.

C. Estudos de imagem

Uma radiografia de tórax deve ser obtida em todas as crianças com suspeita de tuberculose em qualquer sítio, ou com um teste cutâneo positivo. Consolidação segmentar com alguma perda de volume e adenopatia hilar é um achado comum em crianças. Derrame pleural também ocorre na infecção primária. Cavernas e doença apical são incomuns em crianças, mas comuns em adolescentes e adultos.

Diagnóstico diferencial

A tuberculose pulmonar deve ser diferenciada de pneumonias fúngicas, parasitárias, por micoplasma e bacterianas; abscesso pulmonar; aspiração de corpo estranho; pneumonia lipoide; sarcoidose; e câncer do mediastino. A linfadenite cervical deve-se mais provavelmente a infecções estreptocócicas ou estafilocócicas. A doença da arranhadura do gato e a infecção com micobactérias atípicas podem necessitar ser distinguidas da linfadenite tuberculosa. Meningoencefalite viral, traumatismo craniano (maus tratos infantis), envenenamento pelo chumbo, abscesso cerebral, meningite bacteriana aguda, tumor cerebral e infecções fúngicas disseminadas devem ser excluídas na meningite tuberculosa. O teste cutâneo no paciente ou em contatos familiares frequentemente é valioso para diferenciar estas condições da tuberculose.

Prevenção

A. Vacina BCG

As vacinas do bacilo Calmette-Guérin (BCG) são cepas vivas atenuadas de *M. bovis*. Embora a administração do BCG neonatal e em crianças maiores seja efetuada em países com uma prevalência alta de tuberculose, a eficácia protetora varia grandemente com a potência da vacina e o método de aplicação. O BCG dado a lactentes diminui a tuberculose disseminada, mas não protege contra tuberculose pulmonar mais tarde na infância ou na adolescência. Visto que a grande maioria das crianças que receberam BCG ainda tem testes de Mantoux negativos, a história pregressa de vacinação com BCG deve ser ignorada na interpretação do teste cutâneo. Nos EUA, a vacinação BCG não é recomendada. O IGRA dá resultados negativos em pacientes com PPD falso-positivo devido ao BCG.

B. Quimioprofilaxia com isoniazida

A administração diária de isoniazida (10 mg/kg/dia via oral; máximo de 300 mg) é aconselhada para crianças que estão expostas a contato prolongado próximo ou domiciliar com adolescentes ou adultos com doença ativa. A isoniazida é dada até dois meses depois do último contato. Ao fim deste tempo, deve ser feito um teste de Mantoux, e a terapia deve ser mantida por sete meses adicionais se a reação for positiva.

C. Outras medidas

A tuberculose em lactentes e crianças de pouca idade é evidência de exposição recente à infecção ativa em um adulto, geralmente um membro da família ou contato domiciliar. A fonte de contato (caso-índice) deve ser identificada, isolada e tratada, para prevenir outros casos secundários. A notificação dos casos a departamentos de saúde locais é essencial para a triagem de contatos. As crianças tuberculino-negativas expostas geralmente devem receber quimioprofilaxia com isoniazida. Se um teste cutâneo repetido for negativo 2-3 meses depois da última exposição, a isoniazida poderá ser suspensa. Testes cutâneos tuberculínicos de rotina não são recomendados para crianças sem fatores de risco que residem em comunidades com baixa incidência de tuberculose. Crianças sem risco pessoal para tuberculose, mas que residem em locais com alta incidência da doença, devem fazer um teste cutâneo ao entrar na escola, e depois repeti-lo na idade de 11-16 anos. Crianças com um fator de risco para adquirir tuberculose devem ser testadas a cada 2-3 anos. Adolescentes encarcerados e crianças que morem em um domicílio com pessoas infectadas por HIV devem fazer testes cutâneos anuais.

As crianças que imigrem para os EUA de um país com uma alta incidência de infecção devem ser submetidas a um teste cutâneo ao entrar nos EUA, ou ao se apresentarem aos prestadores de assistência à saúde. Uma história pregressa de vacinação com BCG não deve retardar o teste tuberculínico.

Tratamento

A. Medidas específicas

A maioria das crianças com tuberculose ativa nos EUA é hospitalizada, inicialmente. Se o microrganismo infectante não houver sido isolado do contato presumível para teste de sensibilidade, devem ser feitas tentativas razoáveis de obtê-lo da criança, usando-se aspirados gástricos, escarro, broncoscopia, toracocentese, ou biópsia, quando apropriado. Infelizmente, com frequência, as culturas são negativas em crianças, e o risco destes procedimentos deve ser balanceado contra a possível positividade. O tratamento é dado diariamente por 14 dias, e depois reduzido para duas a três vezes por semana pela duração do curso. A administração observada diretamente por um profissional de saúde treinado é essencial para garantir a adesão à terapia.

As crianças com testes cutâneos positivos (ver Quadro 40-3), sem sintomas e uma radiografia de tórax normal têm tuberculose latente e devem receber nove meses de tratamento com isoniazida (10 mg/kg/dia via oral; máximo de 300 mg). Em crianças com doença pulmonar ativa, a terapia por seis meses usando-se isoniazida (10 mg/kg/dia), rifampicina (15 mg/kg/dia) e pirazinamida (25-30 mg/kg/dia) em dose única oral diária por dois meses, seguida por isoniazida mais rifampicina (ou num regime diário,

ou duas vezes por semana) por quatro meses, parece efetiva para eliminar microrganismos sensíveis à isoniazida. Para doença mais grave, tal como infecção miliar ou do SNC, a duração é aumentada para 12 meses ou mais, e um quarto fármaco (estreptomicina ou etambutol) é acrescentado nos primeiros dois meses. Em comunidades com taxas de resistência maiores que 4%, o tratamento inicial deve incluir quatro fármacos.

1. Isoniazida — A hepatotoxicidade da isoniazida, vista em adultos e alguns adolescentes, é rara em crianças. Elevação transitória de aminotransferases (até três vezes o normal) pode ser vista com 6-12 semanas, mas o tratamento é mantido, a menos que ocorra doença clínica. O monitoramento rotineiro de provas de função hepática é desnecessário, a menos que se saiba de doença hepática prévia, ou que a criança esteja gravemente enferma. Neuropatia periférica associada à deficiência de piridoxina é rara em crianças, e não é necessário adicionar esta vitamina, a menos que haja coexistência de desnutrição significante.

2. Rifampicina — Embora seja um excelente agente bactericida, a rifampicina nunca é usada isoladamente devido ao desenvolvimento rápido de resistência. Pode ocorrer hepatotoxicidade, mas raramente com as doses recomendadas. A coloração alaranjada de secreções é benigna, mas pode manchar lentes ou roupas.

3. Pirazinamida — Este excelente agente esterilizante é mais efetivo durante os primeiros dois meses de terapia. Com a duração e dosagem recomendadas, ele é bem tolerado. Embora a pirazinamida eleve o nível de ácido úrico, isto raramente causa sintomas de hiperuricemia em crianças. O uso deste fármaco atualmente é comum para a doença tuberculosa em crianças, e a resistência é incomum. Aceitação oral e penetração no SNC são boas.

4. Etambutol — Como a neurite óptica é o principal efeito colateral em adultos, o etambutol geralmente só tem sido dado a crianças cuja visão tenha sido testada de modo confiável para perda da diferenciação de cores. A neurite óptica é rara e geralmente ocorre naqueles recebendo mais que a dose recomendada de 25 mg/kg/dia. Inexiste documentação de toxicidade óptica em crianças, apesar da experiência mundial considerável. Portanto, muitos esquemas de quatro fármacos em crianças incluem, atualmente, o etambutol.

5. Estreptomicina — A estreptomicina (20-30 mg/kg/dia, por via intramuscular em uma ou duas doses) deve ser dada por um ou dois meses, na doença grave. A audição da criança deve ser testada periodicamente durante o uso, pois a ototoxicidade é comum.

B. Quimioterapia para tuberculose resistente a fármacos

A incidência de resistência a fármacos está aumentando e atinge 10-20% em algumas áreas dos EUA. Transmissão a contactantes de cepas resistentes a múltiplos fármacos e extensamente resistentes a fármacos tem ocorrido em algumas epidemias. Nestes casos difíceis, é importante consultar especialistas locais no tratamento da tuberculose. A terapia deve continuar por 12 meses ou mais. Frequentemente, são necessários quatro a seis medicamentos de primeira e segunda linha.

C. Medidas gerais

Corticosteroides podem ser usados para suprimir reações inflamatórias na tuberculose de meninges, pleura e pericárdio e para o alívio da obstrução brônquica por adenopatia hilar. A prednisona é dada por via oral, 1 mg/kg/dia durante 6-8 semanas, com retirada gradual ao fim daquele tempo. O uso de corticosteroides pode mascarar a progressão da doença. Consequentemente, o médico precisa estar seguro de que está sendo usado um esquema efetivo.

Prognóstico

Se as bactérias são sensíveis e o tratamento é completado, a maioria das crianças é curada com sequelas mínimas. A repetição do tratamento é mais difícil e tem menor sucesso. Com a quimioterapia antituberculose (especialmente isoniazida), atualmente deveria haver 100% de recuperação na tuberculose miliar. Sem tratamento, a taxa de letalidade, tanto na tuberculose miliar como na meningite tuberculosa, é de quase 100%. Nesta última forma, cerca de dois terços dos pacientes tratados sobrevivem. Pode haver uma incidência alta de anormalidades neurológicas entre os sobreviventes, se o tratamento começar tarde.

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-11):1 [PMID: 12836625].

Cattamanchi A et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2009;48(2):179 [PMID: 19086909].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Trends in tuberculosis incidence, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:245 [PMID: 17380106].

Ho CC et al.: Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. Clin Infect Dis 2009;48(11):1526 [PMID: 19400686].

Long R et al.: Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 2009;48(10):1354 [PMID: 19348594].

McIlleron H et al.: Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: Implications for international pediatric dosing guidelines. Clin Infect Dis 2009;48(11):1547 [PMID: 19392636].

INFECÇÕES POR MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Linfadenite cervical unilateral crônica.
- Granulomas cutâneos.
- Lesão óssea crônica com fístula que drena (osteomielite crônica).
- Reação a PPD-S (padrão) de 5-8 mm, radiografia de tórax negativa e história negativa de contato com tuberculose.

- Diagnóstico por coloração positiva para álcool-ácido resistentes ou por cultura.
- Infecção disseminada em pacientes com Aids.

Considerações gerais

Muitas espécies de micobactérias álcool-ácido resistentes que não *M. tuberculosis* podem causar infecções subclínicas e, ocasionalmente, doença clínica semelhante à tuberculose. Cepas de micobactérias não tuberculosas são comuns no solo, nos alimentos e na água. Os microrganismos entram no hospedeiro por pequenas abrasões na pele, mucosa oral ou mucosa gastrintestinal. Reatividade cruzada de cepas com *M. tuberculosis* pode ser demonstrada por testes cutâneos (Mantoux) simultâneos com PPD-S (padrão) e PPD preparado com um dos antígenos atípicos. Infelizmente, os reagentes preparados para testes cutâneos não tuberculosos de rotina não são disponíveis para a prática clínica.

O complexo *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium abscessus, Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium chelonae* são os encontrados mais comumente. *M. fortuitum, M. abscessus* e *M. chelonae* são "de crescimento rápido", requerendo 3-7 dias de cultura, ao passo que outras micobactérias precisam de várias semanas. Depois da inoculação, eles formam colônias que se parecem de perto morfologicamente com *M. tuberculosis.*

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Linfadenite — Em crianças, a forma mais comum de infecção por micobactérias outras que não *M. tuberculosis* é a linfadenite cervical. MAC é o microrganismo mais comum. Um gânglio submandibular ou cervical incha lentamente, é firme e, inicialmente, um pouco doloroso à palpação. Febre baixa pode ocorrer. Com o tempo, o gânglio supura e pode drenar cronicamente. Gânglios em outras áreas da cabeça e pescoço, e em outras regiões, às vezes são envolvidos.

2. Doença pulmonar — No oeste dos EUA, a doença pulmonar geralmente se deve a *M. kansasii*. No leste dos EUA, ela pode ser causada por MAC. Em outros países, tal doença geralmente é causada por MAC. Em adultos, geralmente há uma doença pulmonar crônica subjacente. Deficiência imune pode estar presente. A apresentação é clinicamente indistinguível daquela da tuberculose. Adolescentes com fibrose cística podem ser infectados por micobactérias não tuberculosas.

3. Granuloma de piscina — Este é devido a *M. marinum*. Uma lesão granulomatosa solitária crônica com lesões satélites se desenvolve após traumatismo leve, em piscinas infectadas. Traumatismos pequenos em aquários domésticos, ou outros ambientes aquáticos, também podem levar à infecção.

4. Osteomielite crônica — Osteomielite é causada por *M. kansasii, M. fortuitum*, ou outras de crescimento rápido. Os achados incluem edema e dor em uma extremidade distal, defeitos radiotransparentes no osso, febre e evidência clínica e radiológica de broncopneumonia. Tais casos são raros.

5. Meningite — A doença é causada por *M. kansasii* e pode ser indistinguível da meningite tuberculosa.

6. Infecção disseminada — Raramente crianças aparentemente normais do ponto de vista imune desenvolvem infecção disseminada devido a micobactérias não tuberculosas. As crianças ficam enfermas, com febre e hepatoesplenomegalia e são demonstrados microrganismos em lesões ósseas, gânglios linfáticos ou fígado. As radiografias de tórax geralmente são normais. Entre 60 e 80% dos pacientes com Aids adquirirão infecção por MAC, caracterizada por febre, sudorese noturna, perda de peso e diarreia. A infecção geralmente indica disfunção imune grave e está associada a contagens de linfócitos CD4 menores que 50/μL.

B. Achados laboratoriais

Na maioria dos casos, há uma pequena reação (< 10 mm) quando é feito o teste de Mantoux. Reações maiores podem ser vistas. A radiografia de tórax é negativa, e não há história de contato com um caso de tuberculose. A aspiração do gânglio com agulha exclui infecção bacteriana e pode revelar bacilos álcool-ácido resistentes na coloração ou cultura. A formação de fístula não deve ser um problema, porque geralmente se recomenda a excisão total para a infecção por micobactérias atípicas. Culturas de qualquer sítio do corpo normalmente estéril crescerão MAC em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada. Com uma grande densidade de bactérias, as hemoculturas são positivas.

Diagnóstico diferencial

Ver a seção sobre diagnóstico diferencial na discussão prévia sobre tuberculose e no Capítulo 18.

Tratamento

A. Medidas específicas

O tratamento usual da linfadenite é a excisão cirúrgica completa. Ocasionalmente, a excisão é impossível em razão da proximidade de ramos do nervo facial. Então, a quimioterapia pode ser necessária. A resposta da adenopatia extensa, ou de outras formas de infecção, varia de acordo com a espécie infectante e sua sensibilidade. Geralmente, são necessárias combinações de dois a quatro medicamentos administrados durante meses. Isoniazida, rifampicina e etambutol (dependendo da sensibilidade à isoniazida) resultarão em uma resposta favorável em quase todos os pacientes com infecção por *M. kansasii*. O tratamento quimioterápico do MAC é muito menos satisfatório, porque é comum a resistência à isoniazida, à rifampicina e à pirazinamida. Testes de sensibilidade são necessários para otimizar a terapia. A maioria dos clínicos é a favor da excisão cirúrgica do tecido envolvido, se possível, e do tratamento com pelo menos três fármacos aos quais o microrganismo se tenha mostrado sensível. A doença disseminada em pacientes com Aids requer uma combinação de três ou mais medicamentos ativos. Inicia-se claritromicina ou azitromicina e etambutol, em adição a um ou mais dos seguintes fármacos: etionamida, capreomicina, amicacina, rifabutina ou

ciprofloxacina. *M. fortuitum* e *M. chelonei* geralmente são sensíveis a amicacina mais cefoxitina ou meropeném, seguidos por claritromicina, azitromicina ou doxiciclina, e podem ser tratados com sucesso com tais combinações. O granuloma de piscina devido a *M. marinum* geralmente é tratado com doxiciclina (em crianças com mais de 9 anos) ou rifampicina, mais etambutol, claritromicina, ou SMX-TMP por um mínimo de três meses. A cirurgia também pode ser benéfica.

B. Medidas gerais

O isolamento do paciente geralmente não é necessário. Assistência de suporte geral é indicada para a criança com doença disseminada.

Prognóstico

O prognóstico é bom para pacientes com doença localizada, embora ocorram casos fatais em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada.

Blyth CC et al.: Nontuberculosis mycobacterial infection in children. Pediatr Infect Dise J 2009;28(9):801 [PMID: 19636280].

Brantley JS et al.: Cutaneous infection with *Mycobacterium abscessus* in a child. Pediatr Dermatol 2006;23:128 [PMID: 16650219].

Lindeboom JA et al.: Tuberculin skin testing is useful in the screening for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. Clin Infect Dis 2006;43:1547 [PMID: 17109286].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Mycobacterium avium* complex www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/mycobacteriumavium_t.htm

INFECÇÃO POR *LEGIONELLA*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pneumonia progressiva grave em uma criança com imunidade comprometida.
- Diarreia e sinais neurológicos são comuns.
- A positividade da cultura requer meio de extrato de levedura carvão tamponado e comprova a infecção.
- A coloração direta com anticorpo fluorescente de secreções respiratórias comprova a infecção.

Considerações gerais

A *Legionella pneumophila* é um bacilo gram-negativo onipresente que causa duas síndromes clínicas distintas: a doença do legionário e a febre de Pontiac. Em geral, a doença do legionário é uma pneumonia grave, aguda, que é frequentemente fatal em pacientes imunocomprometidos. A febre de Pontiac é uma doença leve, semelhante à gripe, que poupa os pulmões e é caracterizada por febre, cefaleia, mialgia e artralgia. A doença é autolimitada e é descrita em surtos, em adultos sadios.

Mais de 40 espécies de *Legionella* já foram descobertas, mas nem todas causam doença em seres humanos. *L. pneumophila* causa a maioria das infecções. A *Legionella* está presente em muitas fontes naturais de água, assim como em suprimentos domésticos de água (torneiras e chuveiros). Torres de resfriamento de água e trocadores de calor contaminados têm sido implicados em vários surtos grandes institucionais. A transmissão de pessoa a pessoa não tem sido documentada.

Poucos casos de doença do legionário têm sido relatados em crianças. A maioria foi em crianças com imunidade celular comprometida. Em adultos, os fatores de risco incluem fumo, doença cardiorrespiratória ou renal subjacente, alcoolismo e diabetes.

Pensa-se que a *L. pneumophila* seja adquirida pela inalação de um aerossol contaminado. As bactérias são fagocitadas, mas proliferam dentro de macrófagos. A imunidade mediada por células é necessária para ativar macrófagos para matar bactérias intracelulares.

Prevenção

Nenhuma vacina está disponível. Tem sido mostrado que a hipercloração e o superaquecimento periódico de suprimentos de água em hospitais reduzem o número de microrganismos e o risco de infecção.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O início de febre, calafrios, anorexia e cefaleia é abrupto. Sintomas pulmonares aparecem dentro de 2-3 dias e progridem rapidamente. No início, a tosse é não produtiva. Esputo purulento ocorre tardiamente. Hemoptise, diarreia e sinais neurológicos (inclusive letargia, irritabilidade, tremores e delírio) são vistos.

B. Achados laboratoriais

O leucograma geralmente é elevado. As radiografias de tórax mostram consolidação esparsa, rapidamente progressiva. Cavitação e grandes derrames pleurais são incomuns. Culturas de escarro, aspirados traqueais, ou espécimes de broncoscopia, quando semeados em meios especiais, são positivas em 70-80% dos pacientes, em 3-7 dias. Coloração direta com anticorpo fluorescente de catarro ou outros espécimes respiratórios só é 50-70% sensível, mas 95% específica. Um resultado falso-positivo pode ser observado em pacientes com tularemia. Um resultado negativo em cultura, ou coloração direta com anticorpo fluorescente, de catarro ou secreções traqueais, não afasta doença causada por *Legionella*. Detecção por PCR de *Legionella* em secreções respiratórias está disponível em alguns centros. Um imunoensaio urinário para antígeno da *Legionella* é cerca de 70% sensível e altamente específico. Testes sorológicos estão disponíveis, mas uma elevação máxima do título pode requerer 6-8 semanas.

Diagnóstico diferencial

A doença do legionário em geral é uma pneumonia rapidamente progressiva, em um paciente que parece muito enfermo, com

febre persistente. Outras pneumonias bacterianas, pneumonias virais, pneumonia por *Mycoplasma* e doença fúngica são todas possibilidades e podem ser difíceis de diferenciar clinicamente em um paciente imunocomprometido.

Complicações

Em casos esporádicos não tratados, as taxas de letalidade são de 5-25%. Em pacientes imunocomprometidos com doença não tratada, a letalidade aproxima-se de 80%. A disseminação hematogênica pode resultar em focos extrapulmonares de infecção, inclusive pericárdio, miocárdio e rins. *Legionella* pode ser a causa de uma endocardite com cultura negativa.

Tratamento

Azitromicina intravenosa, 10 mg/kg/dia dados em dose única diária (dose máxima de 500 mg), é o fármaco de escolha. A rifampicina (20 mg/kg/dia divididos em duas doses) pode ser acrescida ao esquema em pacientes gravemente enfermos. Ciprofloxacina e levofloxacina são efetivas em adultos, mas não são aprovadas para uso em crianças. A duração do tratamento é de 5-10 dias, se for usada azitromicina; para outros antibióticos, recomenda-se um curso de 14-21 dias. Terapia oral pode substituir a terapia venosa, quando a condição do paciente melhorar.

Prognóstico

A taxa de letalidade é alta, se o tratamento for retardado. Mal-estar geral, problemas de memória e fadiga são comuns depois da recuperação.

Diederen BM. Legionella spp. and Legionnaires' disease. J Infect 2008; 56(1):1–12 [PMID: 17980914].

Pedro-Botet ML, Sabria M: Legionellosis. Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine 2005; 26(6):625–634 [PMID: 16388431].

PSITACOSE (ORNITOSE) E INFECÇÃO POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Febre, tosse, mal-estar geral, calafrios, cefaleia.
- Estertores crepitantes difusos; nenhuma consolidação.
- Achados radiográficos de broncopneumonia de longa duração.
- Isolamento do microrganismo ou elevação de título de anticorpos fixadores de complemento.
- Exposição a pássaros infectados (ornitose).

Considerações gerais

A psitacose é causada por *Chlamydia psittaci*. Quando o agente é transmitido a seres humanos por pássaros psitacídeos (papagaios, periquitos, cacatuas e periquitos da Austrália), a doença é chamada de psitacose, ou febre do papagaio. Entretanto, outros gêneros de aves (p. ex., pombos e perus) são fontes comuns de infecção nos EUA, e o termo geral *ornitose* é usado frequentemente. O agente é um parasita intracelular obrigatório. A propagação de ser humano para ser humano raramente ocorre. O período de incubação é de 5-14 dias. A ave da qual a doença foi transmitida pode não estar clinicamente doente.

A *Chlamydia pneumoniae* pode causar pneumonia atípica semelhante àquela causada por *M. pneumoniae*. A transmissão é por propagação respiratória. A infecção parece ser mais prevalente durante a segunda década; metade dos adultos pesquisados é de soropositivos. Somente uma pequena porcentagem de infecções resulta em pneumonia clínica. A doença pode ser mais comum que a pneumonia atípica por *M. pneumoniae*. Doença do trato respiratório inferior por *C. pneumoniae* é incomum em lactentes e crianças pequenas.

Prevenção

As pessoas que cuidam de pássaros devem ter cuidado ao limpar as gaiolas ou descartar excrementos, para evitar a veiculação de *C. psittaci* em aerossol. *C. psittaci* é suscetível ao Lysol a 1%, ou a uma diluição de 1:100 de água sanitária doméstica, e um destes pode ser usado para desinfetar gaiolas. Aves doentes devem ser avaliadas por um veterinário e podem ser tratadas com antimicrobianos. *C. pneumoniae* é transmitida de pessoa a pessoa por secreções do trato respiratório infectadas. A prevenção envolve evitar pessoas sabidamente infectadas, praticar boa higiene de mãos (tanto pessoas infectadas como não infectadas) e estimular boa higiene respiratória (cobrir a boca ao tossir, descartar tecidos contaminados com secreções respiratórias).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. *C. psittaci* — A doença é extremamente variável, mas tende a ser benigna em crianças. O início é rápido ou insidioso, com febre, calafrios, cefaleia, dor nas costas, mal-estar geral, mialgia e tosse seca. Os sinais incluem pneumonite, sons de percussão e ruídos respiratórios alterados e estertores crepitantes. Os achados pulmonares podem estar ausentes inicialmente. Dispneia e cianose podem ocorrer mais tarde. Esplenomegalia, epistaxe, prostração e meningismo são vistos ocasionalmente. Delírio, obstipação ou diarreia e desconforto abdominal podem ocorrer.

2. *C. pneumoniae* — Clinicamente, a infecção por *C. pneumoniae* é semelhante à infecção por *M. pneumoniae*. A maioria dos pacientes tem infecções respiratórias superiores leves. A infecção do trato respiratório inferior é caracterizada por febre, dor de garganta (talvez mais intensa com *C. pneumoniae*), tosse e achados e infiltrados pulmonares bilaterais.

B. Achados laboratoriais

1. *C. psittaci* — Na psitacose, a contagem de leucócitos é normal ou diminuída, frequentemente com um desvio para a esquerda. Proteinúria é comum. *C. psittaci* está presente no sangue

e esputo, mas a cultura é evitada, pois ela pode representar um perigo para os que trabalham no laboratório. Uma elevação de quatro vezes em títulos de fixação do complemento, em espécimes obtidos com pelo menos duas semanas de intervalo, ou um título único acima de 1:32, são considerados evidências de infecção. A elevação do título pode ser enfraquecida ou retardada pelo tratamento. A infecção por *C. pneumoniae* pode levar a uma confusão diagnóstica, porque anticorpos com reação cruzada podem causar títulos falso-positivos de *C. psittaci*. Ensaios de microimunofluorescência e PCR são específicos, mas geralmente indisponíveis para *C. psittaci*.

2. *C. pneumoniae* — Uma elevação de quatro vezes em título de IgG (teste de anticorpo microimunofluorescente), ou um título de IgM acima de 1:16, são evidências de infecção. O anticorpo IgG tem um pico 6-8 semanas depois da infecção. *C. pneumoniae* pode ser isolada de lavado nasal ou espécimes de *swab* de garganta após inoculação em cultura de células. Um ensaio de PCR também está disponível.

C. Estudos de imagem

Os achados radiográficos na psitacose são aqueles de pneumonia central, que mais tarde se torna disseminada ou migratória. A psitacose é radiologicamente indistinguível das pneumonias virais. Sinais de pneumonite podem aparecer na radiografia, na ausência de suspeita clínica de comprometimento pulmonar.

Diagnóstico diferencial

A psitacose pode ser diferenciada de pneumonias virais ou por micoplasma apenas pela história de contato com pássaros potencialmente infectados. Em casos graves ou prolongados, com envolvimento extrapulmonar, o diagnóstico diferencial é amplo, incluindo febre tifoide, brucelose e febre reumática.

Complicações

As complicações da psitacose incluem miocardite, endocardite, hepatite, pancreatite e pneumonia bacteriana secundária. A infecção por *C. pneumoniae* pode ser prolongada, ou pode recorrer.

Tratamento

A doxiciclina deve ser dada por 14 dias depois da defervescência aos pacientes com mais de 8 anos com psitacose. Alternativamente, eritromicina, azitromicina ou claritromicina podem ser usadas em crianças mais jovens. Suporte com oxigênio pode ser necessário. O paciente deve ser mantido em isolamento. *C. pneumoniae* responde a macrolídeos ou doxiciclina: recomenda-se um curso de 14 dias.

Cunha BA: The atypical pneumonias: Clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl 3):12–24 [PMID: 16669925].

Tsai MH et al.: Chlamydial pneumonia in children requiring hospitalization: Effect of mixed infection on clinical outcome. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:117 [PMID: 15843856].

DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- História de um arranhão ou contato com gato.
- Lesão primária (pápula, pústula ou conjuntivite) no sítio de inoculação.
- Linfadenopatia regional aguda ou subaguda.
- Aspiração de pus estéril de um gânglio.
- Estudos de laboratório excluindo outras causas.
- Biópsia de gânglio ou pápula mostrando achados histopatológicos compatíveis com doença da arranhadura do gato e, ocasionalmente, bacilos característicos à coloração de Warthin-Starry.
- Sorologia positiva para arranhadura de gato (anticorpo a *Bartonella henselae*).

Considerações gerais

O agente causal da doença da arranhadura do gato é *B. henselae*, um bacilo gram-negativo que também causa a angiomatose bacilar. A doença da arranhadura do gato é uma forma benigna, autolimitada, de linfadenite. Os pacientes relatam, frequentemente, um arranhão por gato (67%), ou contato com um gato ou gatinho (90%). Quase que invariavelmente, o gato é sadio. O quadro clínico é de uma linfadenite regional associada a uma lesão cutânea papulosa eritematosa, sem linfangite interveniente. A doença ocorre em todo o mundo e é mais comum no outono e inverno. Estima-se que mais de 20.000 casos por ano ocorram nos EUA. A complicação sistêmica mais comum é encefalite.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Cerca de 50% dos pacientes com doença da arranhadura do gato desenvolvem uma lesão primária no sítio do ferimento. A lesão geralmente é uma pápula ou pústula, que aparece 3-10 dias depois do arranhão, e se localiza mais frequentemente no braço ou mão (50%), cabeça ou perna (30%), e tronco ou pescoço (10%). A lesão pode ser conjuntival (10%). Linfadenopatia regional aparece 10-50 dias mais tarde e pode ser acompanhada de leve mal-estar geral, lassidão, cefaleia e febre. Sítios múltiplos são vistos em cerca de 10% dos casos. Os gânglios envolvidos podem ser duros ou moles e com 1-6 cm de diâmetro. Eles geralmente são doloridos, e 10-20% deles supuram. A pele sobrejacente pode estar inflamada. A linfadenopatia geralmente regride em cerca de dois meses, mas pode persistir por até oito meses.

Manifestações incomuns incluem eritema nodoso, púrpura trombocitopênica, conjuntivite (febre oculoganglionar de Parinaud), tumefação de parótida, pneumonia, lesões osteolíticas, adenite mesentérica e mediastínica, neurorretinite, neurite periférica, hepatite, granulomas do fígado e baço e encefalopatia.

Pacientes imunocompetentes podem desenvolver uma forma sistêmica atípica de doença da arranhadura do gato. Estes pacientes têm febre prolongada, fadiga e mal-estar geral. Linfadenopatia pode estar presente. Hepatoesplenomegalia, ou lesões de baixa densidade hepáticas ou esplênicas, visualizadas por ultrassonografia ou tomografia computadorizada, são vistas em alguns pacientes.

A infecção em indivíduos imunocomprometidos pode tomar a forma de angiomatose bacilar, apresentando-se como tumores vasculares da pele e tecidos subcutâneos. Os pacientes imunocomprometidos também podem ter bacteriemia, ou infecção do fígado (peliose hepática).

B. Achados laboratoriais

Evidência sorológica de infecção por *Bartonella* por anticorpo fluorescente indireto (realizado pelo CDC), ou Elisa com um título acima de 1:64, dá suporte ao diagnóstico. Ensaios de PCR estão disponíveis. Testes cutâneos com antígenos da arranhadura de gato não são recomendados.

O exame histopatológico de tecido envolvido pode mostrar granulomas piogênicos, ou formas bacilares demonstradas pela coloração prata de Warthin-Starry. Geralmente há alguma elevação da VHS. Em pacientes com envolvimento do SNC, o LCS geralmente é normal, mas pode mostrar uma leve pleocitose e elevação modesta de proteína.

Diagnóstico diferencial

A doença da arranhadura do gato deve ser diferenciada da adenite piogênica, tuberculose (típica e atípica), tularemia, peste, brucelose, linfoma, toxoplasmose primária, mononucleose infecciosa, linfogranuloma venéreo e infecções fúngicas.

Tratamento

O tratamento da adenopatia da doença da arranhadura do gato é controvertido, porque a doença resolve sem tratamento e o paciente, tipicamente, não está excessivamente enfermo. Tem sido mostrado que o tratamento da doença da arranhadura do gato típica com um curso de cinco dias de azitromicina acelera a resolução da linfadenopatia em alguns pacientes. A melhor terapia é tranquilização de que a adenopatia é benigna, e que regredirá espontaneamente com o tempo (a duração média da doença é de 14 semanas). Em casos de supuração ganglionar, a aspiração com agulha sob anestesia local alivia a dor. A excisão do gânglio envolvido é indicada em casos de adenite crônica. Em alguns relatos, azitromicina, gentamicina, ciprofloxacina, rifampicina, ou SMX-TMP têm sido úteis. A azitromicina é usada por muitos especialistas se o tratamento da adenopatia é desejável, porque ela é dada uma vez por dia, tem um preço razoável e foi estudada em um experimento randômico controlado com placebo. Naquele experimento, o volume do gânglio linfático diminuiu mais rápido que o placebo por um mês; não houve diferença na resolução de longo prazo entre os grupos da azitromicina e do placebo.

Os pacientes imunocomprometidos com evidência de infecção devem ser tratados com antibióticos: terapia de longa duração (meses) destes pacientes com azitromicina, eritromicina, ou doxiciclina é necessária, frequentemente, para prevenir recaídas. Pacientes imunocompetentes com doença mais grave, ou evidência de infecção sistêmica, também devem ser tratados com antibióticos.

Prognóstico

O prognóstico é bom, se não ocorrerem complicações.

Cherinet Y, Tomlinson R: Cat scratch disease presenting as acute encephalopathy. Emerg Med J 2008 Oct;25(10):703–704 [PMID: 18843081].

English R: Cat-scratch disease. Pediatr Rev 2006;27:123 [PMID: 16581952].

Massei F et al.: The expanded spectrum of bartonellosis in children. Infect Dis Clin North Am 2005;19:691 [PMID: 16102656].

INFECÇÕES POR ESPIROQUETAS

SÍFILIS

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Congênita:
  - Todos os tipos: uma história de sífilis materna não tratada, um teste sorológico positivo e um exame de campo escuro positivo.
  - Recém-nascido: hepatoesplenomegalia, alterações ósseas radiológicas características, anemia, aumento de eritrócitos nucleados, trombocitopenia, líquido cerebrospinal anormal, icterícia, edema.
  - Lactente jovem (3-12 semanas): rinite, erupção cutânea maculopapular, lesões mucocutâneas, pseudoparalisia (além das alterações ósseas radiológicas).
  - Crianças maiores: estigmas da sífilis congênita precoce, ceratite intersticial, tíbias em sabre, gomas do nariz e palato.
- Adquirida:
  - Cancro de genitália, lábio, ou ânus, em criança ou adolescente.
  - História de contato sexual.

Considerações gerais

A sífilis é uma doença infecciosa generalizada, crônica, causada por um espiroqueta, *Treponema pallidum*. Na forma adquirida, a doença é transmitida por contato sexual. A sífilis primária é caracterizada pela presença de um cancro indolor endurecido, que cicatriza em 7-10 dias. Uma erupção secundária, envolvendo a pele e membranas mucosas, aparece em 4-6 semanas. Depois de um longo período de latência, lesões tardias de sífilis terciária envolvem olhos, pele, ossos, vísceras, SNC e sistema cardiovascular.

A sífilis congênita resulta de infecção transplacentária. A infecção pode resultar em morte fetal, ou produzir doença no recém-nascido, em lactentes jovens, ou mais tarde na infância. A sífilis que ocorre no recém-nascido e lactente jovem é comparável à doença secundária no adulto, mas é mais grave e potencialmente fatal. A sífilis congênita tardia (que se desenvolve em crianças maiores) é comparável à doença terciária.

A sífilis congênita está aumentando nos EUA devido ao crescimento da sífilis primária e secundária em mulheres na faixa etária reprodutiva, e talvez em razão de diagnóstico e tratamento inadequados da sífilis nos programas de assistência pré-natal.

Prevenção

Um teste sorológico para sífilis deve ser realizado no início da assistência pré-natal e repetido no parto. Em mães em alto risco para sífilis, testes repetidos podem ser necessários. Os testes sorológicos podem ser negativos, tanto na mãe como no neonato por ocasião do nascimento, se a mãe adquirir a sífilis perto do termo. O tratamento adequado de mães com sífilis secundária antes do último mês de gestação reduz a incidência de sífilis congênita de 90 para menos de 2%. O exame físico e testes sorológicos de parceiros sexuais e irmãos também devem ser feitos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Sífilis congênita

a. Recém-nascidos — A maioria dos recém-nascidos com sífilis congênita é assintomática. Se a infecção não for detectada e tratada, os sintomas se desenvolvem dentro de semanas a meses. Quando sinais clínicos estão presentes, eles geralmente consistem em icterícia, anemia, com ou sem trombocitopenia, aumento de eritrócitos nucleados, hepatoesplenomegalia e edema. Sinais francos de meningite (fontanela abaulada ou opistótono) podem estar presentes, mas é mais provável a infecção subclínica com anormalidades do LCS.

b. Lactentes jovens (3-12 semanas) — O lactente pode parecer normal pelas primeiras semanas de vida, apenas por desenvolver lesões mucocutâneas e pseudoparalisia dos braços e pernas. Micropoliadenia pode ser palpada. A hepatomegalia é universal, com esplenomegalia em 50% dos pacientes. Outros sinais de doença similares aos vistos no recém-nascido podem estar presentes. Anemia tem sido relatada como a única manifestação de apresentação neste grupo etário. Rinorreia (rinite sifilítica), caracterizada por uma secreção mucopurulenta profusa, está presente em 25% dos pacientes. Um exantema sifilítico é comum nas áreas palmoplantares, mas pode ocorrer em qualquer parte do corpo. A erupção consiste em lesões maculopapulares elevadas, de cor vermelho vivo, que esmaecem gradualmente. Lesões úmidas ocorrem nas junções mucocutâneas (nariz, boca, ânus e genitália) e levam a fissuras e sangramento.

A sífilis no lactente jovem pode provocar estigmas reconhecíveis mais tarde na infância, tais como rágades (cicatrizes) em volta do nariz ou da boca, uma ponte nasal deprimida (nariz em sela) e uma fronte elevada (secundária à hidrocefalia leve associada à meningite de baixo grau e periostite frontal). Os incisivos centrais superiores permanentes podem ter forma de estacas com uma chanfradura central (dentes de Hutchinson), e as cúspides dos molares dos seis anos podem ter um aspecto lobulado de amora.

c. Crianças — Ceratite intersticial bilateral (na idade de 6-12 anos) é caracterizada por fotofobia, lacrimejamento e vascularização da córnea associada à exsudação. Coriorretinite e atrofia óptica também podem ser vistas. A sífilis meningovascular (na idade de 2-10 anos) de um modo geral é lentamente progressiva, com retardo mental, espasticidade, resposta pupilar anormal, defeitos da fala e LCS anormal. Algumas vezes ocorre surdez. O espessamento do periósteo da face anterior das tíbias produz canelas em sabre. Pode ocorrer um derrame bilateral nas articulações dos joelhos, mas não está associado a sequelas. Crescimentos inflamatórios moles chamados de gomas podem se desenvolver no septo nasal, palato, ossos longos e tecidos subcutâneos.

2. Sífilis adquirida — O cancro primário na genitália, boca, ou ânus pode decorrer do contato sexual genital, oral ou anal. Se o cancro não for percebido, sinais de sífilis secundária, tais como exantema, febre, cefaleia e mal-estar geral, podem ser as primeiras manifestações.

B. Achados laboratoriais

1. Microscopia de campo escuro — Os treponemas podem ser vistos em raspados de um cancro e de lesões úmidas.

2. Testes sorológicos para sífilis — Há dois tipos gerais de testes sorológicos para sífilis: treponêmicos e não treponêmicos. Há dois tipos de testes não treponêmicos: o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e a reagina plasmática rápida (RPR). O VDRL e o RPR são testes rápidos, de baixo custo, que são úteis para triagem e acompanhamento da atividade da doença ou eficácia do tratamento. Esses testes fornecem resultados quantitativos se o exame for positivo. Testes não treponêmicos falso-positivos podem acontecer em pacientes com sarampo, hepatite, mononucleose, linfoma, tuberculose, endocardite, gravidez e abuso de drogas intravenosas. Ao se avaliar um lactente recém-nascido com suspeita de sífilis, não devem ser usados espécimes de sangue do cordão umbilical para testes não treponêmicos: um teste falso-positivo pode resultar de contaminação da geleia de Wharton da amostra. Inversamente, um teste falso-negativo pode ser visto em um cenário onde a infecção materna ocorreu no final da gravidez.

Testes não treponêmicos positivos devem ser confirmados com um teste treponêmico mais específico, tais como o teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-ABS), ou o teste de aglutinação de partículas do *T. pallidum* (TP-PA). Testes FTA-ABS falso-positivos são incomuns, exceto com outras doenças por espiroquetas, como leptospirose, febre da mordedura de rato e doença de Lyme.

Uma ou duas semanas depois do início da sífilis primária (cancro), o teste FTA-ABS torna-se positivo. O VDRL, ou um teste não treponêmico similar, geralmente torna-se positivo poucos dias mais tarde. No momento em que a fase secundária tenha sido alcançada, praticamente todos os pacientes mostram testes

positivos, tanto FTA-ABS como não treponêmicos. Durante a sífilis latente e terciária, o VDRL pode se tornar negativo, mas o teste FTA-ABS geralmente permanece positivo. O teste VDRL quantitativo, ou um teste não treponêmico similar, deve ser usado para acompanhamento dos casos tratados (ver discussão seguinte).

Em neonatos, testes sorológicos positivos em soros do cordão podem representar anticorpos transferidos passivamente, em vez de infecção congênita e, portanto, devem ser suplementados por uma combinação de dados clínicos e laboratoriais. A IgM total elevada no cordão é um achado útil, porém inespecífico. Uma IgM específica FTA-ABS está disponível, mas os resultados negativos não são conclusivos e não devem ser confiáveis. A demonstração de treponemas característicos por exame de campo escuro de material de uma lesão úmida (de pele, nasal, ou de outras membranas mucosas) é definitiva. As lesões orais seriam examinadas melhor por anticorpo fluorescente direto, para distinguir *T. pallidum* de treponemas não patogênicos comumente encontrados na boca. A dosagem seriada quantitativa de RPR ou VDRL também é muito útil, porque os anticorpos transferidos passivamente, na ausência de infecção ativa, devem declinar com uma vida-média normal de cerca de 18 dias (ver discussão da avaliação de lactentes para sífilis congênita na secção sobre Avaliação Inicial e Tratamento, sob Sífilis Congênita).

Para avaliação de possível neurossífilis, o LCS deve ser examinado para contagem de células, glicose, proteína e um VDRL no LCS. Um VDRL negativo no LCS não afasta neurossífilis.

C. Estudos de imagem

Anormalidades radiográficas estão presentes em 90% dos lactentes com sintomas de sífilis congênita, e em 20% de lactentes assintomáticos. Faixas transparentes metafisárias, periostite e uma zona alargada de calcificação provisional podem estar presentes. Osteomielite simétrica bilateral com fraturas patológicas das metáfises tibiais mediais (sinal de Wimberger) é quase patognomônica.

Diagnóstico diferencial

A. Sífilis congênita

1. Recém-nascidos — Sepse, insuficiência cardíaca congestiva, rubéola congênita, toxoplasmose, herpes simples disseminado, infecção por citomegalovírus e doença hemolítica do recém-nascido têm de ser diferenciados. Um teste de Coombs positivo e incompatibilidade de grupo sanguíneo distinguem a doença hemolítica.

2. Lactentes jovens — Lesão do plexo braquial, poliomielite, osteomielite aguda e artrite séptica devem ser diferenciadas da pseudoparalisia. A coriza devido à infecção viral frequentemente responde ao tratamento sintomático. Dermatite amoniacal e escabiose podem ser confundidas com uma erupção sifilítica.

3. Crianças maiores — Ceratite intersticial e lesões ósseas de tuberculose são distinguidas pela reação tuberculínica positiva e radiografia de tórax. A artrite associada à sífilis não é acompanhada de sinais sistêmicos, e as articulações não são dolorosas à palpação. Demonstra-se que retardo mental, espasticidade e hiperatividade são de origem sifilítica por testes sorológicos fortemente positivos.

B. Sífilis adquirida

Herpes genital, lesões traumáticas e outras doenças venéreas devem ser diferenciadas.

Tratamento

A. Medidas específicas

A penicilina é o fármaco de escolha para infecção por *T. pallidum*. Se o paciente for alérgico à penicilina, pode ser usada a eritromicina ou uma das tetraciclinas.

1. Sífilis congênita

A. Avaliação inicial e tratamento — Os recém-nascidos não devem ter alta do hospital até que tenha sido determinado o estado sorológico materno para sífilis. Lactentes nascidos de mães soropositivas precisam de exame físico cuidadoso e testes antitreponêmicos quantitativos (VDRL, RPR) para sífilis. O mesmo teste antitreponêmico quantitativo usado para avaliação da mãe deve ser utilizado no neonato, de modo que os títulos possam ser comparados. Registros maternos com relação ao diagnóstico de sífilis, tratamento e títulos de acompanhamento devem ser revistos. Os lactentes devem ter avaliação adicional para sífilis congênita em qualquer das seguintes circunstâncias:

- O título materno aumentou quatro vezes.
- O título do lactente é pelo menos quatro vezes maior que o materno.
- Sinais de sífilis são encontrados ao exame.
- A sífilis materna não foi tratada, ou foi inadequadamente tratada, durante a gravidez.
- A sífilis materna foi tratada com um esquema sem penicilina, ou não há documentação do esquema ou dose da medicação.
- A sífilis materna foi tratada durante a gravidez, mas a terapia foi concluída menos de quatro semanas antes do parto.
- A sífilis materna foi tratada apropriadamente durante a gravidez, mas sem a diminuição esperada dos títulos não treponêmicos maternos após o tratamento.

A avaliação completa de um lactente para possível sífilis congênita inclui hemograma completo, provas de função hepática, radiografias de ossos longos, exame do LCS (contagens de células, glicose e proteína), VDRL no LCS e testes sorológicos quantitativos. Além disso, deve ser feito o exame anatomopatológico da placenta e cordão umbilical, usando-se anticorpo fluorescente antitreponema, se disponível. Um exame oftalmológico também pode ser realizado.

O tratamento para sífilis congênita está indicado em lactentes com sinais físicos; cordão umbilical ou placenta positivos para coloração com DFA-TP (anticorpo fluorescente direto para *Treponema pallidum*) ou exame de campo escuro; radiografias anormais; proteína ou contagem de células elevada no LCS; VDRL reativo no LCS; ou título não treponêmico quantitativo no soro que seja mais de quatro vezes maior que o título materno

(usando-se o mesmo teste). Lactentes com sífilis congênita comprovada ou suspeita devem receber ou (1) penicilina G cristalina aquosa, 50.000 U/kg por dose via intravenosa a cada 12 h (se < 1 semana de idade) ou (2) a cada 8 h (se 1-4 semanas de idade), durante 10 dias. Todos os lactentes diagnosticados depois da idade de 4 semanas devem receber 50.000-60.000 U/kg por dose de penicilina cristalina aquosa via intravenosa a cada 6 h, por 10 dias.

Além disso, tratamento deve ser dado a lactentes cujas mães tiveram sífilis tratada inadequadamente, receberam tratamento menos de um mês antes do parto, tiveram resposta sorológica não documentada ou inadequada à terapia, ou foram tratadas para sífilis com fármacos que não penicilina. Nestes exemplos, se o lactente estiver assintomático, tiver um exame físico normal, parâmetros normais de LCS, VDRL não reativo no LCS, radiografias ósseas normais, título não treponêmico quantitativo menor que quatro vezes o título materno e certeza de um bom acompanhamento, alguns especialistas dariam uma dose única de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg por via intramuscular. Se houver alguma anormalidade na avaliação precedente, ou se o teste no LCS não for interpretável, devem ser administrados os 10 dias completos de penicilina intravenosa. Acompanhamento próximo clínico e sorológico mensal é necessário.

Lactentes assintomáticos soropositivos, com exames físicos normais, nascidos de mães que receberam tratamento adequado para sífilis (completado > 4 semanas antes do parto), e cujas mães tiveram uma resposta sorológica adequada (diminuição de título de quatro vezes ou mais) ao tratamento podem estar em risco mais baixo para sífilis congênita. Alguns especialistas acreditam que avaliação laboratorial e radiológica completa (LCS e radiografias de ossos longos) nestes lactentes não seja necessária. Lactentes que satisfaçam os critérios precedentes, que tenham títulos não treponêmicos menos de quatro vezes mais altos que os títulos maternos, e para os quais haja certeza de acompanhamento, podem receber penicilina G benzatina, 50.000 U/kg, administrada por via intramuscular em dose única. Os lactentes devem ser seguidos com testes sorológicos quantitativos e exames físicos até que o teste sorológico não treponêmico seja negativo (ver discussão sobre acompanhamento, a seguir). Títulos crescentes ou sinais clínicos geralmente ocorrem dentro de quatro meses nos lactentes infectados, requerendo uma avaliação completa (inclusive estudos de LCS e radiografias de ossos longos) e instituição de terapia intravenosa com penicilina.

b. Acompanhamento para sífilis congênita — As crianças tratadas para sífilis congênita precisam de exames físicos com um e dois meses depois do término da terapia, e tanto exames físicos como testes quantitativos VDRL ou RPR devem ser feitos aos 4, 6 e 12 meses depois do fim do tratamento, ou até que os testes se tornem não reativos. Exame repetido do LCS, inclusive com teste VDRL, a cada seis meses até normalização, está indicado para lactentes com uma reação de VDRL positiva no LCS, ou com anormalidades da contagem de células ou proteína no LCS. Um teste reativo de VDRL no LCS no intervalo de seis meses é uma indicação para repetição do tratamento. Os títulos declinam com o tratamento e geralmente são negativos pelos seis meses. A repetição do tratamento está indicada para crianças com títulos crescentes, ou títulos estáveis que não declinam.

2. Sífilis adquirida com menos de um ano de duração — Penicilina G benzatina (50.000 U/kg, dada por via intramuscular, até um máximo de 2,4 milhões de unidades) é administrada em adolescentes com doença primária, secundária, ou latente, com menos de um ano de duração. Todas as crianças devem ter um exame do LCS (com VDRL) antes de iniciar a terapia, para excluir neurossífilis. Os adolescentes e adultos precisam de um exame de LCS se sinais ou sintomas clínicos sugerirem envolvimento neurológico ou se estiverem infectados com HIV.

3. Sífilis com mais de um ano de duração (doença latente tardia) — A sífilis com mais de um ano de duração (sem evidência de neurossífilis) requer terapia com penicilina G benzatina intramuscular semanal por três semanas. Exame do LCS com teste de VDRL deve ser feito em todas as crianças e pacientes com infecção coexistente por HIV, ou sintomas neurológicos. Além disso, os pacientes com falha do tratamento, ou que foram tratados previamente com outro agente que não a penicilina, precisam de um exame do LCS com VDRL.

4. Neurossífilis — Recomenda-se a penicilina G cristalina aquosa, 200.000-300.000 U/kg/dia em quatro a seis doses fracionadas, dada por via intravenosa durante 10-14 dias. A dose máxima de adulto é de 4 milhões de unidades por dose. Alguns especialistas recomendam dar sequência a este esquema com um curso intramuscular de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg dada uma vez por semana durante três semanas consecutivas, até uma dose máxima de 2,4 milhões de unidades.

B. Medidas gerais

O tratamento com penicilina da sífilis congênita precoce ou da sífilis secundária pode resultar em uma doença febril sistêmica impressionante, denominada reação de Jarisch-Herxheimer. O tratamento é sintomático, com acompanhamento cuidadoso. Transfusão pode ser necessária em lactentes com anemia hemolítica grave.

Prognóstico

A doença grave no recém-nascido pode ser fatal, se não tratada. Cura completa pode ser esperada se o lactente jovem receber penicilina. A reversão sorológica geralmente ocorre dentro de um ano. O tratamento da sífilis primária com penicilina é curativo. Sequelas neurológicas permanentes podem ocorrer na sífilis meningovascular.

Chakraborty R, Luck S: Managing congenital syphilis again? The more things change. Curr Opin Infect Dis 2007;20:247 [PMID: 17471033].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et al.: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11):1 [PMID: 16888612].

Walker GJ,Walker DG: Congenital syphilis: A continuing but neglected problem. Semin Fetal Neonat Med 2007;12:198 [PMID: 17336171].

Woods CR. Congenital syphilis-persisting pestilence. Pediatric Infectious Disease Journal 2009;28(6):536–537 [PMID: 19483520].

FEBRE RECORRENTE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Episódios de febre, calafrios, mal-estar geral.
- Exantema ocasional, artrite, tosse, hepatoesplenomegalia, conjuntivite.
- Diagnóstico confirmado por identificação microscópica direta de espiroquetas em esfregaços de sangue periférico.

Considerações gerais

A febre recorrente é uma doença veiculada por vetor, causada por espiroquetas do gênero *Borrelia*. A febre recorrente epidêmica é transmitida a seres humanos por piolhos do corpo (*Pediculus humanus*), e a febre recorrente endêmica por carrapatos de corpo mole (gênero *Ornithodoros*). A febre recorrente veiculada por carrapatos é endêmica no oeste dos EUA. Embora várias centenas de casos sejam notificados anualmente, ocorre subdiagnóstico substancial. A transmissão geralmente tem lugar durante os meses quentes, quando carrapatos estão ativos e a recreação ou o trabalho põe as pessoas em contato com os carrapatos *Ornithodoros*. A infecção frequentemente é adquirida em áreas de acampamento e cabanas em montanhas. Os carrapatos se alimentam à noite e ficam grudados por apenas 5-20 minutos. Em consequência, o paciente não se lembra de uma picada de carrapato. Raramente, febre recorrente neonatal resulta da transmissão transplacentária de *Borrelia*. Tanto a febre recorrente veiculada por piolhos como por carrapatos podem ser adquiridas durante viagem ao estrangeiro.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O período de incubação é de 4-18 dias. O ataque é súbito, com febre alta, calafrios, taquicardia, náusea e vômitos, cefaleia, mialgia, artralgia, bronquite e uma tosse seca, não produtiva. Hepatomegalia e esplenomegalia aparecem mais tarde. Irritação meníngea pode estar presente. Um exantema eritematoso pode ser visto no tronco e extremidades e petéquias podem surgir. Depois de 3-10 dias, a febre cede. Icterícia, irite, conjuntivite, paralisias de nervos cranianos e hemorragia ocorrem mais comumente durante as recaídas.

A doença é caracterizada por recaídas a intervalos de 1-2 semanas, durando 3-5 dias. As recaídas reproduzem o ataque inicial, mas se tornam progressivamente menos intensas. Na febre recorrente veiculada por piolhos, geralmente só há uma recaída. Na infecção veiculada por carrapatos, ocorrem duas a seis recaídas.

B. Achados laboratoriais

Durante os episódios febris, a urina do paciente contém proteína, cilindros e, ocasionalmente, hemácias; uma leucocitose polimorfonuclear marcante está presente; e cerca de 25% dos pacientes têm um teste sorológico para sífilis falso-positivo. O exame de esfregaço do sangue periférico é o teste diagnóstico de escolha. Espiroquetas podem ser encontradas no sangue periférico por microscopia direta em aproximadamente 70% dos casos, por exame de campo escuro ou por colorações Wright, Giemsa, ou laranja de acridina de esfregaços espessos e finos. As espiroquetas não são encontradas nos períodos sem febre. Anticorpo imunofluorescente (ou Elisa confirmado por *Western blot*) pode ajudar algumas vezes a estabelecer o diagnóstico sorológico. Entretanto, títulos altos de *Borrelia hermsii* podem ter reação cruzada com *Borrelia burgdorferi* (o agente da doença de Lyme) em ensaio de anticorpo imunofluorescente, Elisa e *Western blot*. Os espécimes sorológicos podem ser enviados para Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, CO 80522.

Diagnóstico diferencial

A febre recorrente pode ser confundida com malária, leptospirose, dengue, tifo, febre por mordida de rato, febre dos carrapatos do Colorado, febre maculosa das Montanhas Rochosas, doença vascular do colágeno ou qualquer febre de origem obscura.

Complicações

As complicações incluem paralisia facial, iridociclite, atrofia óptica, anemia hipocrômica, pneumonia, nefrite, miocardite, endocardite e convulsões. Envolvimento do SNC ocorre em 10-30% dos pacientes.

Tratamento

Para crianças com idade inferior a 8 anos que têm febre recorrente veiculada por carrapatos, doses padrão de penicilina ou eritromicina devem ser dadas por 10 dias. Às crianças mais velhas pode ser administrada a doxiciclina. O cloranfenicol também é eficaz, e foi usado no passado, frequentemente.

Os pacientes gravemente enfermos devem ser hospitalizados. Pacientes podem sofrer uma reação de Jarisch-Herxheimer (geralmente notada nas primeiras horas depois do começo dos antibióticos). Precauções de isolamento não são necessárias para a febre recorrente. Precauções de contato são recomendadas para os pacientes com infestações por piolhos.

Prognóstico

A taxa de letalidade nos casos tratados de febre recorrente é muito baixa, exceto em crianças debilitadas ou muito jovens. Com o tratamento, o ataque inicial é encurtado e as recaídas são prevenidas. A resposta à terapia antimicrobiana é drástica.

Dworkin MS et al.: Tick-borne relapsing fever. Infect Dis Clin North Am 2008;22(3):449–468, [PMID: 18755384].

Roscoe C, Epperly T: Tick-borne relapsing fever. Am Fam Physician 2005;72:2046 [PMID: 16342835].

LEPTOSPIROSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Curso bifásico durando 2-3 semanas.
- Fase inicial: febre alta, cefaleia, mialgia e conjuntivite.
- Recuperação aparente por 2-3 dias.
- Retorno da febre associado à meningite.
- Icterícia, hemorragias e insuficiência renal (casos graves).
- Cultura do microrganismo no sangue e LCS (cedo) e na urina (mais tarde), ou microscopia direta da urina ou LCS.
- Teste de aglutinação de leptospiras positivo.

Considerações gerais

A leptospirose é uma zoonose causada por muitas espiroquetas antigenicamente distintas, mas morfologicamente semelhantes. O microrganismo penetra através da pele ou do trato respiratório. Classicamente, a forma grave (doença de Weil), com icterícia e uma taxa de mortalidade alta, era associada à infecção com *Leptospira icterohaemorrhagiae* após imersão em água contaminada com urina de rato. Sabe-se hoje que uma variedade de animais (p. ex., cães, ratos e gado) podem servir como reservatórios para leptospiras patogênicas, que um dado sorogrupo pode ter múltiplas espécies animais como hospedeiros e que a doença grave pode ser causada por muitos sorogrupos diferentes.

Nos EUA, a leptospirose geralmente ocorre depois de contato com cães. Gado bovino, suínos ou roedores podem transmitir o microrganismo. Trabalhadores em esgotos, fazendeiros, trabalhadores em abatedouros, aqueles que manuseiam animais e soldados estão em risco de exposição ocupacional. Surtos têm resultado de nadar em riachos contaminados e da colheita de safras agrícolas. Nos EUA, cerca de 100 casos são relatados anualmente, em torno de um terço deles em crianças.*

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Fase inicial — O período de incubação é de 4-19 dias (média, 10 dias). Calafrios, febre, cefaleia, mialgia, conjuntivite (congestão episcleral), fotofobia, linfadenopatia cervical e faringite ocorrem comumente. A fase leptospirêmica inicial dura de 3-7 dias.

2. Fase de recuperação aparente — Tipicamente (mas nem sempre), os sintomas regridem por 2-3 dias.

3. Fase sistêmica — A febre reaparece e está associada à cefaleia, dor muscular e dor à palpação do abdome e das costas, e náusea e vômitos. Ocasionalmente, ocorre envolvimento dos pulmões, coração e articulações. Estas manifestações são causadas por vasculite extensa.

a. Envolvimento do SNC — O SNC é envolvido em 50-90% dos casos. Cefaleia intensa e discreta rigidez de nuca são comuns, mas delírio, coma e sinais neurológicos focais podem ser vistos.

b. Envolvimento renal e hepático — Em cerca de 50% dos casos, o rim ou fígado é afetado. Hematúria macroscópica e oligúria ou anúria são vistas algumas vezes. Icterícia pode estar associada a um fígado aumentado e doloroso à palpação.

c. Envolvimento da vesícula biliar — A leptospirose pode causar colecistite sem cálculos em crianças, demonstrável por ultrassonografia abdominal como uma vesícula dilatada, não funcional. Pancreatite é incomum.

d. Hemorragia — Petéquias, equimoses e sangramento gastrintestinal podem ser graves.

e. Exantema — Um exantema é visto em 10-30% dos casos. Ele pode ser maculopapular e generalizado, ou petequial ou purpúrico. Ocasionalmente, é visto eritema nodoso. Pode ocorrer descamação periférica da erupção. Áreas gangrenosas são notadas, algumas vezes, na parte distal das extremidades. Em tais casos, a biópsia de pele demonstra a presença de vasculite intensa, envolvendo tanto a circulação arterial como venosa.

B. Achados laboratoriais

As leptospiras estão presentes no sangue e LCS somente durante os primeiros 10 dias de doença. Elas aparecem na urina durante a segunda semana, onde podem persistir por 30 dias ou mais. A cultura é difícil e requer meios e condições especiais. A contagem de leucócitos frequentemente está elevada, em especial quando há envolvimento do fígado. Os níveis séricos de bilirrubina geralmente permanecem abaixo de 20 mg/dL. Outras provas de função hepática podem estar anormais, embora a aspartato transaminase em geral só esteja levemente elevada. Uma creatinocinase sérica aumentada é encontrada frequentemente. O LCS mostra pleocitose moderada (< 500/μL) — predominantemente células mononucleares — proteína aumentada (50-100 mg/dL) e glicose normal. Com frequência, a urina mostra piúria microscópica, hematúria e, menos frequentemente, proteinúria moderada (++ ou mais). A VHS está elevada acentuadamente. A radiografia de tórax pode revelar pneumonite.

Anticorpos sorológicos dosados por imunoensaio enzimático podem ser demonstrados durante ou depois da segunda semana de doença. O teste sorológico de escolha é o de aglutinação microscópica usando microrganismos vivos (realizado no CDC). As aglutininas da leptospira geralmente atingem níveis pico pela terceira a quarta semana. Um título de 1:100 é considerado suspeito; um aumento de quatro vezes ou maior é diagnóstico. Um ensaio de PCR pode estar disponível em centros de pesquisa especializados, ou por meio do CDC.

* N. de T. No Brasil, a maior incidência da leptospirose ocorre nos meses chuvosos, em associação a inundações em áreas urbanas.

Diagnóstico diferencial

Febre e mialgia, associadas à congestão episcleral característica, devem sugerir leptospirose. Durante os pródromos, malária, febre tifoide, tifo, artrite reumatoide, brucelose e *influenza* podem ser suspeitas. Mais tarde, dependendo dos sistemas orgânicos envolvidos, uma variedade de outras doenças precisam ser diferenciadas, inclusive encefalite, meningite viral ou tuberculosa, hepatite viral, glomerulonefrite, pneumonia viral ou bacteriana, febre reumática, endocardite infecciosa subaguda, abdome agudo cirúrgico e doença de Kawasaki (ver Quadro 38-3).

Prevenção

As medidas preventivas incluem a evitação de água e solo contaminados, controle de roedores, imunização de cães e outros animais domésticos e bom saneamento. A imunização, ou a profilaxia antimicrobiana com doxiciclina podem ter valor em certos grupos ocupacionais de alto risco.

Tratamento

A. Medidas específicas

Penicilina G aquosa (150.000 U/kg/dia, dada em quatro a seis doses fracionadas por via intravenosa durante 7-10 dias) deve ser dada quando o diagnóstico for suspeito. Agentes alternativos incluem cefotaxima parenteral, ceftriaxona ou doxiciclina. Os estudos em pacientes gravemente enfermos indicam um benefício, mesmo que o tratamento seja iniciado quatro dias depois. Pode ocorrer uma reação de Jarisch-Herxheimer. A doxiciclina oral pode ser usada para pacientes levemente enfermos.

B. Medidas gerais

Assistência sintomática e de suporte está indicada, particularmente para insuficiência renal e hepática e hemorragias. O isolamento de contato é recomendado, devido à transmissão potencial por contato com a urina.

Prognóstico

A leptospirose geralmente é autolimitada e não se caracteriza por icterícia. A doença habitualmente dura 1-3 semanas, mas pode ser mais prolongada. Pode ocorrer recaída. Geralmente não há sequelas permanentes associadas à infecção do SNC, embora a cefaleia possa persistir. A taxa de letalidade nos EUA é de 5%, geralmente por insuficiência renal. A taxa de letalidade pode atingir 20% ou mais, em indivíduos idosos que tenham comprometimento renal e hepático grave.

Palaniappan RU et al.: Leptospirosis: Pathogenesis, immunity, and diagnosis. Curr Opin Infect Dis 2007;20:284 [PMID: 17471039].

Pavli A, Maltezou HC: Travel-acquired leptospirosis. J Travel Med 2008;15(6):447–453 [PMID: 19090801].

DOENÇA DE LYME

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Lesão de pele característica (eritema migratório) 3-30 dias depois da picada de carrapato.
- Artrite, geralmente pauciarticular, ocorrendo cerca de quatro semanas depois do aparecimento da lesão de pele. Cefaleia, calafrios e febre.
- Residência ou viagem em área endêmica durante o fim da primavera ao início do verão.

Considerações gerais

A doença de Lyme é uma infecção subaguda ou crônica por espiroquetas, causada por *B. burgdorferi* e transmitida pela picada de um carrapato de veado infectado (espécies de *Ixodes*). A doença era conhecida na Europa por muitos anos como encefalomielite veiculada por carrapato, frequentemente associada a um exantema característico (eritema migratório). A descoberta do agente e do vetor seguiu-se à investigação de um surto de artrite pauciarticular em Lyme, Connecticut, em 1977.

Embora sejam relatados casos em muitos países, as áreas endêmicas mais proeminentes nos EUA incluem Nordeste, Centro-Oeste superior e Costa Oeste. Os países do norte da Europa também têm taxas altas de infecção. Mais de 20.000 casos foram notificados nos EUA em 2005. A doença está se propagando como um resultado do aumento da infecção no carrapato vetor, e da distribuição deste. A maioria dos casos com exantema é reconhecida na primavera e no verão, quando ocorre a maioria das picadas de carrapato; contudo, como o período de incubação para doença articular e neurológica pode ser de meses, os casos podem se apresentar em qualquer tempo. Os carrapatos *Ixodes* são muito pequenos e sua picada muitas vezes não é reconhecida.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Eritema migratório crônico, o aspecto mais característico da doença de Lyme, se desenvolve em 60-80% dos pacientes. Entre três e 30 dias depois da picada, um anel de eritema surge no sítio e se espalha durante dias. Ele pode atingir um diâmetro de 20 cm. O centro da lesão pode clarear (parecendo *tinha corporis*), permanecer vermelho, ou se tornar elevado (sugerindo uma celulite química ou infecciosa). Muitos pacientes, afora isso, são assintomáticos. Alguns têm febre (geralmente baixa), cefaleia e mialgias. Lesões cutâneas satélites múltiplas, urticária, ou eritema difuso podem ocorrer. Não tratado, o exantema pode durar de dias a três semanas.

Em até 50% dos pacientes, a artrite se desenvolve várias semanas a meses depois da picada. Ocorrem ataques recorrentes de artrite migratória, monoarticular ou pauciarticular, envolvendo os joelhos e outras articulações grandes. Cada ataque dura de

dias a poucas semanas. A febre é comum e pode ser alta. É típica a resolução completa entre ataques. Artrite crônica se desenvolve em menos de 10% dos pacientes, com maior frequência naqueles com o haplótipo DR4.

Manifestações neurológicas se desenvolvem em até 20% dos pacientes e consistem, geralmente, em paralisia de Bell, meningite asséptica (que pode ser indistinguível de meningite viral), ou polirradiculite. Neurite periférica, síndrome de Guillain-Barré, encefalite, ataxia, coreia e outras neuropatias cranianas são menos comuns. Convulsões sugerem outro diagnóstico. Não tratados, os sintomas neurológicos são geralmente autolimitados, mas podem ser crônicos ou permanentes. Embora fadiga e sintomas neurológicos inespecíficos possam ser prolongados em poucos pacientes, a doença de Lyme não é uma causa da síndrome de fadiga crônica. Bloqueio cardíaco autolimitado ou disfunção miocárdica ocorrem em cerca de 5% dos pacientes.

B. Achados laboratoriais

A maioria dos pacientes com apenas exantema tem exames laboratoriais normais. As crianças com artrite podem ter VHS e contagens de leucócitos moderadamente elevadas; os testes de anticorpos antinucleares e fator reumatoide são negativos ou inespecíficos; anticorpos estreptocócicos não estão elevados. Crioglobulinas IgM circulantes podem estar presentes. Líquido articular pode mostrar até 100.000 células com um predomínio de polimorfonucleares, glicose normal e proteína elevada, e complexos imunes; a coloração de Gram e culturas são negativas. Em pacientes com envolvimento do SNC, o LCS pode mostrar pleocitose linfocítica e proteína elevada; a glicose e todas as culturas e colorações são normais ou negativas. Condução nervosa anormal pode estar presente na neuropatia periférica.

C. Diagnóstico

A doença de Lyme é um diagnóstico clínico. É importante considerar a anamnese, o exame físico e os aspectos laboratoriais. O microrganismo causal é difícil de cultivar. Testes sorológicos podem dar suporte ao diagnóstico clínico. Testes de anticorpos devem ser realizados em laboratórios experientes. O diagnóstico sorológico da doença de Lyme baseia-se em uma abordagem de dois testes: um Elisa e um imunoblot para confirmar um Elisa positivo ou indeterminado. Os anticorpos podem não ser detectáveis até várias semanas depois que a infecção tenha ocorrido; portanto, testes sorológicos em crianças com um exantema típico não são recomendados. A terapia no início da doença pode amortecer os títulos de anticorpos. Estudos recentes têm mostrado uma considerável variabilidade em títulos relatados intra e interlaboratórios. Diagnóstico excessivo de doença de Lyme, com base em sintomas atípicos e sorologia positiva, parece ser comum. Soros de pacientes com sífilis, HIV e leptospirose podem dar resultados falso-positivos. Pacientes que recebem tratamento apropriado para doença de Lyme podem permanecer soropositivos por anos. O diagnóstico de doença do SNC requer anormalidades objetivas ao exame neurológico, estudos laboratoriais ou radiológicos e sorologia positiva compatível.

Diagnóstico diferencial

Além das doenças já mencionadas, o exantema pode se assemelhar à pitiríase, ao eritema multiforme, à erupção medicamentosa ou a eritema nodoso. O eritema migratório crônico é não escamoso, minimamente doloroso ou indolor, e persiste por mais tempo no mesmo lugar que muitas das erupções eritematosas mais comuns na infância. A artrite pode se assemelhar à artrite reumatoide juvenil, artrite reativa, artrite séptica, derrame reativo por uma osteomielite contígua, febre reumática, artrite leucêmica, lúpus eritematoso sistêmico e púrpura de Henoch-Schönlein. A resolução espontânea em poucos dias ajuda a diferenciar a doença de Lyme da artrite reumatoide juvenil, na qual uma artrite durando um mínimo de seis semanas é necessária para o diagnóstico. Os sinais neurológicos podem sugerir paralisia de Bell idiopática, meningite ou meningoencefalite viral ou parainfecciosa, envenenamento pelo chumbo, doença psicossomática, e muitas outras condições.

Prevenção

A prevenção consiste em evitar zonas endêmicas, usar mangas e calças compridas, verificações frequentes para carrapatos e aplicações de repelentes de carrapatos. Os carrapatos geralmente ficam aderidos por 24-48 h antes que ocorra a transmissão da doença de Lyme. Os carrapatos devem ser removidos com uma pinça puxando-se suavemente, sem torcer ou espremer o carrapato excessivamente. A permetrina aspergida com *spray* nas roupas diminui a fixação de carrapatos. Repelentes contendo concentrações altas de *N, N*-Dietil-meta-toluamida (DEET) podem ser neurotóxicos e devem ser usados cuidadosamente e lavados quando terminar a exposição aos carrapatos. O CDC não recomenda antibióticos profiláticos para picadas de carrapatos em indivíduos assintomáticos.

Tratamento

A terapia antimicrobiana é benéfica na maioria dos casos de doença de Lyme. Ela é mais efetiva se iniciada logo. O tratamento prolongado é importante em todas as formas. Recaídas ocorrem em alguns pacientes, em todos os esquemas.

A. Exantema, infecções iniciais

Amoxicilina, 50 mg/kg/dia via oral em duas doses divididas (até um máximo de 2 g/dia) durante 14-21 dias, pode ser usada em crianças de todas as idades. A doxiciclina (10 mg VO duas vezes/dia) durante 14-21 dias pode ser usada em crianças com mais de 8 anos de idade. Eritromicina (30 mg/kg/dia), ou cefuroxima, é usada em crianças alérgicas à penicilina, embora a eritromicina possa ser menos efetiva que a amoxicilina.

B. Artrite

O esquema de amoxicilina ou doxiciclina (mesma dosagem que para o exantema) deve ser usado, mas o tratamento deve continuar por quatro semanas. Ceftriaxona parenteral (75-100 mg/kg/dia) ou penicilina G (300.000 U/kg/dia, por via intravenosa em

quatro doses fracionadas durante 2-4 semanas), é usada para artrite persistente.

C. Paralisia de Bell

Os mesmos esquemas de medicamentos orais podem ser usados por 3-4 semanas.

D. Outra doença neurológica ou doença cardíaca

A terapia parenteral por 2-3 semanas é recomendada, ou com ceftriaxona (75-100 mg/kg/dia em uma dose diária), ou com penicilina G (300.000 U/kg/dia via intravenosa em quatro doses fracionadas).

Halperin JJ et al.: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:91 [PMID: 17522387].

Skogman BH et al.: Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis and outcome. Pediatr Infect Dis J 2008p;27(12):1089 [PMID: 19008771].

Tuerlinckx D et al.: Prediction of lyme meningitis based on a logistic regression model using clinical and cerebrospinal fluid analysis: A European study. Pediatr Infect Dis J 2009;28(5):394 [PMID: 19295463].

Wormser GP et al.: The clinical assessment, treatment and prevention of lyme disease by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43(11):1089 [PMID: 17029130].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Lyme disease. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/index.htm

Infecções parasitárias e fúngicas

41

Samuel R. Dominguez, MD, PhD
Myron J. Levin, MD

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

As doenças parasitárias são comuns e podem se apresentar clinicamente de várias maneiras (Quadro 41-1). Embora a viagem a áreas endêmicas sugira infecções em particular, muitas são transmitidas através de fômites, ou adquiridas por meio contato com portadores humanos, ocorrendo em qualquer lugar. Algumas das infecções parasitárias menos comuns, e aquelas vistas primariamente no mundo em desenvolvimento, são apresentadas de forma abreviada no Quadro 41-2.

Seleção de pacientes para avaliação

A incidência de infecções parasitárias varia grandemente com a área geográfica. Crianças que viajaram ou moraram em áreas onde infecções parasitárias são endêmicas estão em risco de infestação com uma variedade de parasitas intestinais e teciduais. As crianças que só residiram em países desenvolvidos geralmente estão livres de parasitas (exceto *Toxoplasma*). A pesquisa por parasitas intestinais é dispendiosa para o paciente e consome tempo do laboratório. Mais de 90% dos exames parasitológicos realizados na maioria dos laboratórios nos EUA são negativos; muitos foram solicitados inapropriadamente. Uma abordagem para determinar que crianças com diarreia precisam de tais exames é apresentada na Figura 41-1. Pode ser mais custo-efetivo tratar os imigrantes sintomáticos nos EUA com albendazol ou nitazoxanida — um fármaco antiparasitário de largo espectro — e investigar somente aqueles cujos sintomas persistem.

Crianças imunodeficientes são muito suscetíveis a infecções intestinais por protozoários. Múltiplos oportunistas são identificados frequentemente, e o limiar para solicitação de exames deve ser baixo para estas crianças.

Processamento de espécimes

Para parasitas teciduais, entrar em contato com o laboratório sobre procedimentos de coleta apropriados. Fezes diarreicas podem conter trofozoítos que morrem rapidamente durante o transporte. O espécime deve ser examinado imediatamente, ou colocado em um fixador de fezes, tal como álcool polivinílico. Ampolas com fixador para coleta doméstica de fezes estão disponíveis comercialmente. Elas podem conter compostos tóxicos, de modo que devem ser armazenadas com segurança. Os espécimes fixados são estáveis à temperatura ambiente. As fezes formadas, em geral, contêm cistos, que são mais estáveis. É melhor fixá-las depois da coleta, embora elas possam ser examinadas de modo confiável depois de transporte à temperatura ambiente.

Eosinofilia e infecções parasitárias

Embora parasitas comumente causem eosinofilia, nos países desenvolvidos, outras causas são muito mais comuns, incluindo alergias, fármacos e outras infecções. Infecções intestinais intensas com nematoides causam eosinofilia; eles são facilmente detectados em um só exame parasitológico. Infestações leves com nematoides e infecções comuns por protozoários — giardíase, criptosporidiose e amebíase — raramente causam eosinofilia. A eosinofilia também é incomum ou mínima em infecções mais sérias, como abscesso amebiano do fígado e malária.

A infecção parasitária mais comum nos EUA que causa eosinofilia com exame de fezes negativo é a toxocaríase. Em uma criança de pouca idade com eosinofilia inexplicável e um exame de fezes negativo, um teste sorológico para *Toxocara* pode ser o próximo teste apropriado. A triquinose é uma causa rara de eosinofilia acentuada; a estrongiloidíase é uma causa de eosinofilia que pode ser difícil de diagnosticar com exames de fezes. O diagnóstico diferencial de eosinofilia é largo para pacientes que tenham estado em países em desenvolvimento (Quadro 41-1).

Quadro 41-1 Sinais e sintomas de infecção parasitária

Sinal/Sintoma	Agente	Comentários[a]
Dor abdominal	*Anisakis*	Pouco depois da ingestão de peixe cru.
	Ascaris	Infecção maciça pode obstruir intestino, trato biliar.
	Clonorchis	Infecção intensa, precoce. Hepatomegalia mais tarde.
	Entamoeba histolytica	Hematoquezia, febre variável, diarreia.
	Fasciola hepatica	Diarreia, vômitos.
	Ancilostomídeos	Anemia ferropriva com a infecção intensa.
	Strongyloides	Eosinofilia, prurido. Pode parecer com doença péptica.
	Trichinella	Mialgia, edema periorbitário, eosinofilia.
	Trichuris	Diarreia, disenteria com infecção intensa.
Tosse	*Ascaris*	Sibilos, eosinofilia durante a fase de migração.
	Paragonimus westermani	Hemoptise; crônica. Pode simular tuberculose.
	Strongyloides	Sibilos, prurido, eosinofilia durante migração ou disseminação.
	Toxocara	Afeta idades 1-5 anos; hepatoesplenomegalia; eosinofilia.
	Eosinofilia tropical	Infiltrados pulmonares, eosinofilia.
Diarreia	*Blastocystis*	Possivelmente com infecção intensa em indivíduos imunossuprimidos ou imunocompetentes.
	Cyclospora	Aquosa; grave em indivíduos imunossuprimidos.
	Cryptosporidium	Aquosa; crônica em indivíduos imunossuprimidos.
	Dientamoeba fragilis	Somente com infecção maciça.
	E. histolytica	Hematoquezia, febre variável; sem eosinofilia.
	Giardia	Afebril, crônica; anorexia.
	Schistosoma	Crônica; hepatoesplenomegalia (algumas formas).
	Strongyloides	Dor abdominal; eosinofilia.
	Trichinella	Mialgia, edema periorbitário, eosinofilia.
	Trichuris	Com infecção intensa.
Disenteria	*Balantidium coli*	Contato com suínos.
	E. histolytica	Poucos ou sem leucócitos nas fezes; febre; hematoquezia.
	Schistosoma	Durante infecção aguda.
	Trichuris	Com infecção intensa.
Disúria	*Enterobius*	Geralmente meninas com vermes na uretra, na bexiga; noturna, prurido perianal.
	Schistosoma (S. haematobium)	Hematúria. Excluir bacteriúria, cálculos (alguns tipos).
Cefaleia (e outros sintomas cerebrais)	*Angiostrongylus*	Meningite eosinofílica.
	Naegleria	Natação em água doce; meningoencefalite rapidamente progressiva.
	Plasmodium	Febre, calafrios, icterícia, esplenomegalia. Isquemia cerebral (com *P. falciparum*).
	Taenia solium	Cisticercose. Convulsões focais, deficits; hidrocefalia, meningite asséptica.
	Toxoplasma	Meningoencefalite (especialmente em lactentes e nos imunossuprimidos); lesões focais em imunossuprimidos; hidrocefalia em lactentes.
	Trypanosoma	Formas africanas. Letargia crônica (doença do sono).
Prurido	*Ancylostoma braziliense*	Erupção migratória; sulco dérmico serpiginoso.
	Enterobius	Perianal, noturno.
	Filaria	Variável; visto em muitas doenças por filárias.
	Ancilostomídeos	Local no sítio de penetração na exposição intensa.
	Strongyloides	Difuso com a migração; pode ser recorrente.
	Trypanosoma	Formas africanas; um de muitos sintomas inespecíficos.

(continua)

Quadro 41-1 Sinais e sintomas de infecção parasitária (*continuação*)

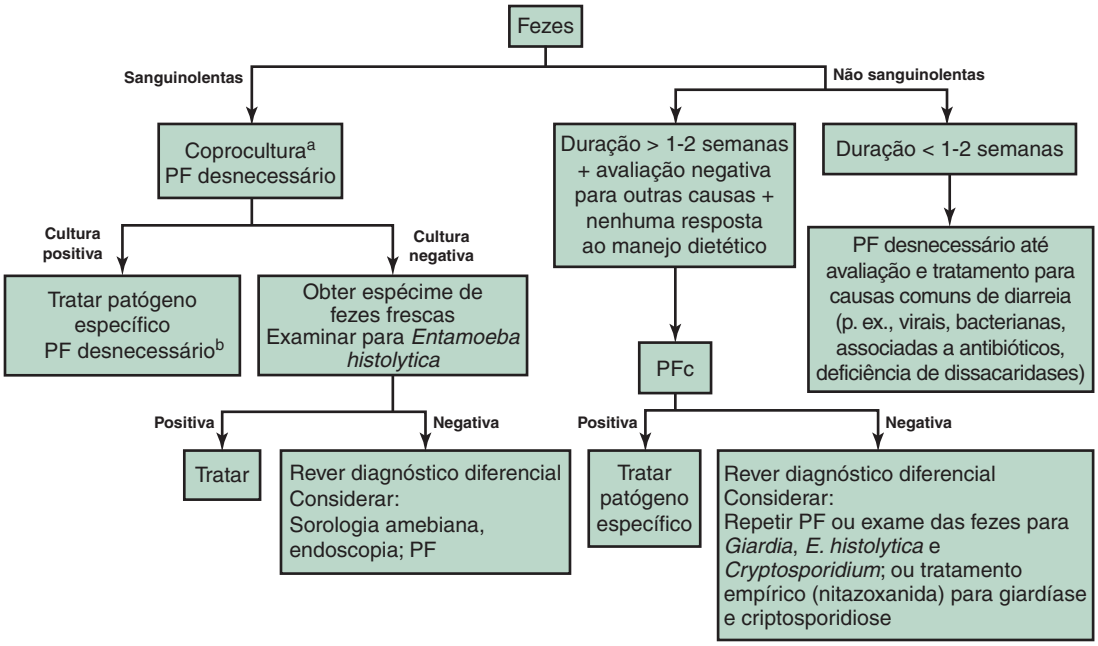
Sinal/Sintoma	Agente	Comentários[a]
Febre	*E. histolytica*	Com disenteria aguda ou abscesso hepático.
	Leishmania donovani	Hepatesplenomegalia, anemia, leucopenia.
	Plasmodium	Calafrios, cefaleia, icterícia; periódica.
	Toxocara	Tosse, hepatoesplenomegalia, eosinofilia.
	Toxoplasma	Adenopatia generalizada; esplenomegalia.
	Trichinella	Mialgia, edema periorbitário, eosinofilia.
	Trypanosoma	Fase inicial, formas africanas; linfadenopatia.
Anemia	*Diphyllobotrium*	Megaloblástica por deficiência de vitamina B_{12}; rara.
	Ancilostomídeos	Deficiência de ferro.
	L. donovani	Febre, hepatoesplenomegalia, leucopenia (calazar).
	Plasmodium	Hemólise.
	Trichuris	Infecção maciça; devido à perda de ferro.
Eosinofilia	*Angiostrongylus*	Meningite eosinofílica.
	Fasciola	Dor abdominal.
	Filária	Microfilárias no sangue; linfadenopatia.
	Onchocerca	Nódulos cutâneos, ceratite.
	Schistosoma	Crônica; sintomas intestinais ou geniturinários.
	Strongyloides	Dor abdominal, diarreia.
	Toxocara	Hepatoesplenomegalia, tosse; afeta idades 1-5 anos.
	Trichinella	Mialgia, edema periorbitário.
	Eosinofilia pulmonar tropical	Tosse; infiltrados pulmonares.
	T. solium (cisticercose)	Eosinófilos no LCS.
Hematúria	*Schistosoma*	*S. haematobium*. Granulomas na bexiga, na uretra. Excluir cálculos, bacteriúria.
Hemoptise	*P. westermani*	Fascíola pulmonar. Dor torácica variável; crônica.
Hepatomegalia	*Clonorchis*	Infecção intensa. Dor à palpação no início; cirrose tardia.
	Echinococcus	Crônica; cistos.
	E. histolytica	Hepatite tóxica ou abscesso. Sem eosinofilia.
	L. donovani	Esplenomegalia, febre, pancitopenia.
	Schistosoma (não haematobium)	Crônica; fibrose hepática, esplenomegalia (algumas formas).
	Toxocara	Esplenomegalia, eosinofilia, tosse; sem adenopatia.
Esplenomegalia	*L. donovani*	Hepatomegalia, febre, anemia.
	Plasmodium	Febre, calafrios, icterícia, cefaleia.
	Schistosoma (não haematobium)	Hepatomegalia.
	Toxocara	Eosinofilia, hepatomegalia.
	Toxoplasma	Linfadenopatia, outros sintomas.
Linfadenopatia	Filária	Típica inguinal; crônica.
	L. donovani	Hepatoesplenomegalia, pancitopenia, febre.
	Schistosoma	Infecção aguda; febre, erupção cutânea, artralgia, hepatoesplenomegalia.
	Toxoplasma	Cervical comum; pode envolver grupo isolado de gânglios; esplenomegalia.
	Trypanosoma	Localizada perto da picada ou generalizada; hepatoesplenomegalia (doença de Chagas); generalizada (especialmente cervical posterior) nas formas africanas.

[a]Sintomas geralmente relacionados ao grau de infestação. A infestação com número pequeno de parasitas com frequência é assintomática.

Quadro 41-2 Algumas infecções parasitárias vistas menos comumente em regiões desenvolvidas

Agente (Doença)	Região geográfica	Vetor	Sinais e sintomas	Achados laboratoriais	Diagnóstico	Terapia e comentários
Angiostrongylus cantonensis (meningite eosinofílica)	Havaí, Ásia, Ilhas do Pacífico	Caramujos, lesmas	Ingestão (geralmente inadvertida) seguida em 1-4 semanas por meningite de grau variável. Parestesias.	Eosinófilos no LCS e sangue.	Sorologia. Larvas podem estar presentes no LCS.	Febre ausente ou baixa. Nenhuma lesão focal nos estudos de imagem do SNC. Nenhuma terapia específica. Esteroides podem ser benéficos. Mebendazol pode ajudar.
Clonorchis sinensis (infecção por fascíola hepática)	Ásia	Peixe cru	Os trematódeos adultos obstruem a árvore biliar. Aguda: hepatomegalia, febre, icterícia, urticária. Tardia: cirrose, carcinoma.	Anormalidades variáveis da função hepática.	Ovos nas fezes.	Praziquantel. A doença avançada não é tratável. Transplante de fígado.
Leishmania braziliensis, L. mexicana (úlcera dos chicleiros)	América do Sul	Mosquito palha	Úlceras mucocutâneas dolorosas ou granulomas. Lesões nasolabiais comuns.	—	Biópsia de pele. Teste cutâneo positivo, sorologia.	Estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina, pentamidina, anfotericina; cetoconazol.
Leishmania donovani (calazar)	Oriente Médio, Índia, Mediterrâneo, América do Sul e Central.	Mosquito palha	Febre, adenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia semanas a meses depois da infecção.	Pancitopenia, hipergamaglo-bulinemia	Parasitas na biópsia de pele. Teste cutâneo positivo, sorologia.	Estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina, pentamidina, anfotericina B.
Leishmania tropica (úlcera oriental)	Ásia, Índia, África do Norte	Mosquito palha	Pápula no sítio da picada (geralmente na face, nos membros) se desenvolve depois de semanas a meses; então, ulcera e cicatriza.	—	Parasitas na biópsia de pele. Teste cutâneo positivo, sorologia.	Estibogluconato de sódio, antimoniato de meglumina, pentamidina, anfotericina.
Paragonimus westermani (infecção por trematódeo pulmonar)	Ásia, América do Sul, África	Caranguejos crus, crustáceos	Tosse, hemoptise. Raramente convulsões, outros sinais do SNC se ocorrer migração para o cérebro.	—	Ovos grandes em espécimes fecais concentrados. Lesões nodulares císticas na radiografia do tórax, ou estudo de imagem do SNC.	Parece tuberculose pulmonar. Praziquantel muito efetivo.
Trypanosoma brucei (doença do sono)	África	Mosca tsé-tsé	Hepatoesplenomegalia, adenopatia. Nódulo no sítio da picada (resolve). Febre recorrente, cefaleia, mialgia, encefalite progressiva.	VHS elevada, anemia, pleocitose no LCS	Parasitas na medula, nos gânglios. Sorologia positiva.	Suramina, eflornitina, pentamidina, melarsoprol.
Trypanosoma cruzi (doença de Chagas)	América do Sul e Central, México	Percevejo reduvídeo	Aguda: nódulo vermelho doloroso no sítio da picada, conjuntivite, edema periorbitário (sinal de Romaña), febre, adenite local ± generalizada. Tardia: miocardite, megaesôfago, megacólon.	Leucocitose mononuclear	Parasitas no sangue periférico. Sorologia positiva.	Nifurtimox ou benznidazol pode ajudar no início. Nenhuma terapia para doença tardia. Pode ser transmitida por transfusão de sangue ou de modo congênito.
Wuchereria, Brugia (filaríase)	Trópicos, subtrópicos	Mosquito	Adenopatia crônica, frequentemente inguinal. Linfedema obstrutivo.	Eosinofilia	Esfregaços de sangue concentrados para larvas. Sorologia positiva.	Dietilcarbamazina mata larvas. Cirurgia para obstrução linfática.

SNC, sistema nervoso central; LCS, líquido cerebrospinal; VHS, velocidade de hemossedimentação.



PF = Parasitológico de fezes.
[a]*Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli* O 157, *Yersinia*: ensaio para toxina do *Clostridium difficile* se uso recente de antimicrobiano.
[b]A menos que criticamente enfermo, de área endêmica para amebíase, ou falta de resposta à terapia padrão.
[c]Incluir exame para *Cryptosporidium* e *Cyclospora*; necessária fixação imediata de fezes se elas forem diarreicas.

▲ **Figura 41-1** Avaliação parasitológica de diarreia aguda.

INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS

INFECÇÕES SISTÊMICAS

1. Malária

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em uma área endêmica.
- Paroxismos cíclicos de calafrios, febre e sudorese intensa.
- Cefaleia, dor nas costas, tosse, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia.
- Coma, convulsões.
- Esplenomegalia, anemia.
- Parasitas da malária em esfregaço de sangue periférico.

Considerações gerais

A malária mata um milhão de crianças em todo o mundo a cada ano e está passando por um ressurgimento em áreas onde era previamente controlada. Aproximadamente 1.000 casos importados são diagnosticados nos EUA todos os anos; ocasionalmente, a transmissão local pode ter lugar a partir de casos importados. O mosquito anofelino fêmea transmite os parasitas — *Plasmodium vivax* (mais comum), *Plasmodium falciparum* (mais virulento), *Plasmodium ovale* (semelhante ao *P. vivax*) e *Plasmodium malariae*. Os gametócitos ingeridos de seres humanos infectados formam esporozoítos no mosquito; quando estes são inoculados em um hospedeiro suscetível, eles infectam hepatócitos. A fase hepática inicial (pré-eritrocítica) tem cerca de 1-2 semanas em todas as infecções, exceto as por *P. malariae* (3-5 semanas), mas os sintomas iniciais podem ser retardados por até um ano em *P. falciparum*, quatro anos, em *P. vivax*, e décadas nas infecções por *P. malariae*. Os merozoítos liberados na circulação a partir de hepatócitos infectam eritrócitos (células jovens por *P. vivax* e *P. ovale*, células velhas por *P. malariae* e todas as células por *P. falciparum*) e iniciam os ciclos eritrocíticos sincrônicos, rompendo as células infectadas em intervalos regulares de 48 ou 72 h. Ciclos assincrônicos causando febres diárias são mais comuns nas fases iniciais de infecção. A sobrevivência está associada a uma diminuição progressiva da intensidade dos ciclos. Anos mais tarde podem ocorrer recaídas por infecção hepática persistente, o que acontece nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*. A infecção congênita, ou por transfusões ou picadas de agulha, não resulta em uma fase hepática.

A susceptibilidade varia geneticamente; certos fenótipos de células vermelhas são parcialmente resistentes à infecção por

P. falciparum (hemoglobina S, hemoglobina F, talassemia e, possivelmente, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD]). A distribuição mundial das quatro espécies é determinada, em alguma extensão, por fatores genéticos do hospedeiro. A ausência de *P. vivax* da África reflete a falta de substâncias específicas do grupo sanguíneo Duffy entre a maioria dos nativos africanos. As infecções recorrentes resultam em alguma imunidade natural específica para espécie, que não previne a infecção, mas diminui a parasitemia e os sintomas. A função esplênica normal é um fator importante devido às funções imunes e de filtro do baço. As pessoas com asplenia desenvolvem malária rapidamente progressiva, com muitos eritrócitos infectados circulantes (inclusive formas maduras de *P. falciparum*). A imunidade materna protege o neonato.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas variam de acordo com a espécie, a cepa e a imunidade do hospedeiro. O lactente apresenta-se com episódios recorrentes de febre, irritabilidade, má alimentação, vômitos, icterícia e esplenomegalia. O exantema geralmente está ausente, o que ajuda a distinguir a malária de infecções virais em pacientes se apresentando com sintomas semelhantes. Em crianças maiores, a constelação patognomônica de cefaleia, dor nas costas, calafrios, mialgia e fadiga é verificada mais facilmente. A febre pode ser cíclica (a cada 48 h para todas as infecções, exceto *P. malariae*, na qual ela ocorre a cada 72 h), ou irregular (observada mais comumente com *P. falciparum*). Entre ataques, os pacientes podem aparentar estar bem. Se a doença não for tratada, as recaídas cessam dentro de um ano com o *P. falciparum*, e dentro de vários anos nas infecções por *P. vivax*, mas podem recorrer décadas mais tarde com a infecção por *P. malariae*. A infecção durante a gravidez causa, em geral, retardo do crescimento intrauterino, ou parto prematuro, mas raramente infecção fetal verdadeira.

O exame físico em pacientes com casos não complicados pode mostrar apenas leve esplenomegalia e anemia.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de malária baseia-se na detecção de um ou mais dos quatro plasmódios humanos em esfregaços de sangue. A maioria das infecções agudas é causada por *P. vivax, P. ovale,* ou *P. falciparum*, embora 5-7% sejam causadas por espécies múltiplas. Esfregaços espessos corados pelo Giemsa propiciam a acurácia diagnóstica mais alta para os parasitas da malária. A identificação das espécies de *Plasmodium* baseia-se em critérios morfológicos (Quadro 41-3) e requer um observador experiente.

Técnicas alternativas de precisão diagnóstica para *P. falciparum* similar ou mais alta incluem ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Elisa), hibridização de DNA e reação em cadeia da polimerase (PCR). Testes de detecção rápida de antígeno (RDT) foram desenvolvidos recentemente e estão sendo usados em áreas endêmicas de malária na África. Um aspecto peculiar do exame microscópico é uma estimativa semiquantitativa da parasitemia, o que é feito melhor em esfregaços finos. Esta informação é particularmente útil no manejo de infecções causadas por *P. falciparum*, nas quais a parasitemia elevada (> 10% de eritrócitos infectados, ou > 500.000 eritrócitos infectados/μL) está associada à alta morbidade e mortalidade, requerendo hospitalização. A resposta ao tratamento de infecções por *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes à cloroquina é monitorada melhor por ensaios diários de parasitemia. Número constante ou aumentado de eritrócitos infectados após 48 h de tratamento, ou depois da segunda crise hemolítica, sugere uma resposta terapêutica inadequada. Outros achados laboratoriais que refletem a gravidade da hemólise incluem diminuição dos níveis de hematócrito, hemoglobina e haptoglobina; contagem de reticulócitos aumentada; hiperbilirrubinemia e desidrogenase láctica aumentada. Trombocitopenia é comum, mas a incidência de leucocitose é variável.

Quadro 41-3 Diferenciação dos parasitas da malária em esfregaços de sangue

	Plasmodium falciparum	*P. vivax, P. ovale*
Múltiplos eritrócitos infectados	Comuns	Raros
Trofozoítos maduros ou esquizontes	Ausentes[a]	Comuns
Pontos de Schuffner	Ausentes	Comuns
Eritrócitos aumentados	Ausentes	Comuns
Gametócitos em forma de banana	Comuns	Ausentes

[a]Geralmente sequestrados na microcirculação. Os casos raros com formas circulantes têm parasitemia extremamente alta e um prognóstico ruim.

Diagnóstico diferencial

Febre recorrente pode estar associada a borreliose, brucelose, infecções comuns em sequência, doença de Hodgkin, artrite reumatoide juvenil, febre da mordedura de rato, ou uma das febres periódicas idiopáticas. Outras causas comuns de febre alta e cefaleia incluem *influenza*, infecção por *Mycoplasma pneumoniae* ou enterovírus, sinusite, meningite, febre entérica, tuberculose, pneumonia oculta ou bacteriemia. Febre, cefaleia e icterícia em um paciente retornando de áreas tropicais indicam que leptospirose e febre amarela devam ser incluídas no diagnóstico diferencial. A malária também pode coexistir com outras doenças.

Complicações e sequelas

As complicações graves limitam-se à infecção por *P. falciparum* e resultam de obstrução microvascular e isquemia tecidual. Prejuízo da consciência e convulsões são as complicações mais comuns da malária em crianças. Além disso, insuficiência respiratória, dificuldades renais, sangramento grave e choque estão associados a um mau prognóstico. Entre as anormalidades laboratoriais, hipoglicemia, acidose, aminotransferases elevadas e parasitemia maior que 10% caracterizam a malária grave.

Prevenção

A quimioprofilaxia da malária deve ser instituída duas semanas (esquemas semanais) a dois dias (esquemas diários) antes de viajar a uma área de infecção endêmica, para permitir alternativas se o fármaco não for tolerado. Visto que os fármacos antimaláricos recomendados para profilaxia não matam esporozoítos, a terapia deve ser continuada por uma semana (atovaquona-proguanil) ou quatro semanas (todos os outros esquemas) após o retorno de uma área endêmica, a fim de cobrir para infecção adquirida na partida.

Nenhum esquema farmacológico garante proteção contra malária. Se febre se desenvolver dentro de um ano (particularmente dentro de dois meses) depois de viagem a uma área endêmica, os pacientes devem ser aconselhados a buscar atenção médica. Repelentes de insetos, mosquiteiros impregnados com inseticida e vestuário adequado são adjuvantes importantes para profilaxia da malária.

Para uma discussão completa com relação a medicamentos recomendados atualmente para profilaxia da malária, favor ver a seção correspondente no Capítulo 43.

Tratamento

O tratamento para malária inclui uma variedade de estratégias de suporte além dos fármacos antimaláricos. É aconselhável hospitalizar os pacientes não imunes infectados com *P. falciparum* até que seja demonstrada uma diminuição da parasitemia, indicando que o tratamento é efetivo e que é improvável que ocorram complicações graves.

Os pacientes parcialmente imunes com infecção não complicada por *P. falciparum* e pessoas não imunes infectadas com *P. vivax, P. ovale* ou *P. malariae* podem receber tratamento ambulatorial, se o acompanhamento for confiável. Para crianças, a hidratação e o tratamento da hipoglicemia são de importância capital. Anemia, convulsões, edema pulmonar e insuficiência renal requerem manejo convencional. Os corticosteroides são contraindicados para malária cerebral em razão do aumento da mortalidade. Na malária grave, a exsanguineotransfusão pode salvar vidas, particularmente em pessoas não imunes com parasitemia maior que 15%.

A escolha do tratamento antimalárico depende do estado imune da pessoa, da espécie de plasmódio, do grau de parasitemia e da região geográfica de aquisição. Um algoritmo para o tratamento da malária é mostrado na Figura 41-2, e uma descrição dos fármacos antimaláricos recomendados disponíveis nos EUA é fornecida no Quadro 41-4. Derivados da artemisinina, que eliminam os parasitas de modo muito rápido e são largamente empregados como componentes-chave no tratamento da malária em todo mundo, estão disponíveis nos EUA somente para a terapia da malária grave pelo CDC (www.cdc.gov/malaria/features/artesunate_now_available.htm).

Chen LH et al.: Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. JAMA 2007;297:2251 [PMID: 17519415].

Griffith KS et al.: Treatment of malaria in the United States. JAMA 2007;297:2264 [PMID: 17519416].

Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829–1836 [PMID: 18434652].

2. Babesiose

A *Babesia microti* é um protozoário semelhante à malária, que infecta e lisa eritrócitos de animais selvagens e domésticos na América do Norte e Europa. Nos EUA, a babebiose humana ocorre nas áreas litorâneas da Nova Inglaterra, Califórnia setentrional e Estado de Washington e na região dos lagos do Centro-Oeste superior. Seres humanos entram no ciclo acidentalmente quando picados por *Ixodes scapularis* (carrapato de veado), um dos hospedeiros intermediários e vetores de *B. microti*. Após a inoculação, o protozoário penetra nos eritrócitos e começa um ciclo assincrônico, que causa hemólise. A infecção por babésia também é uma doença transmissível por transfusão.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

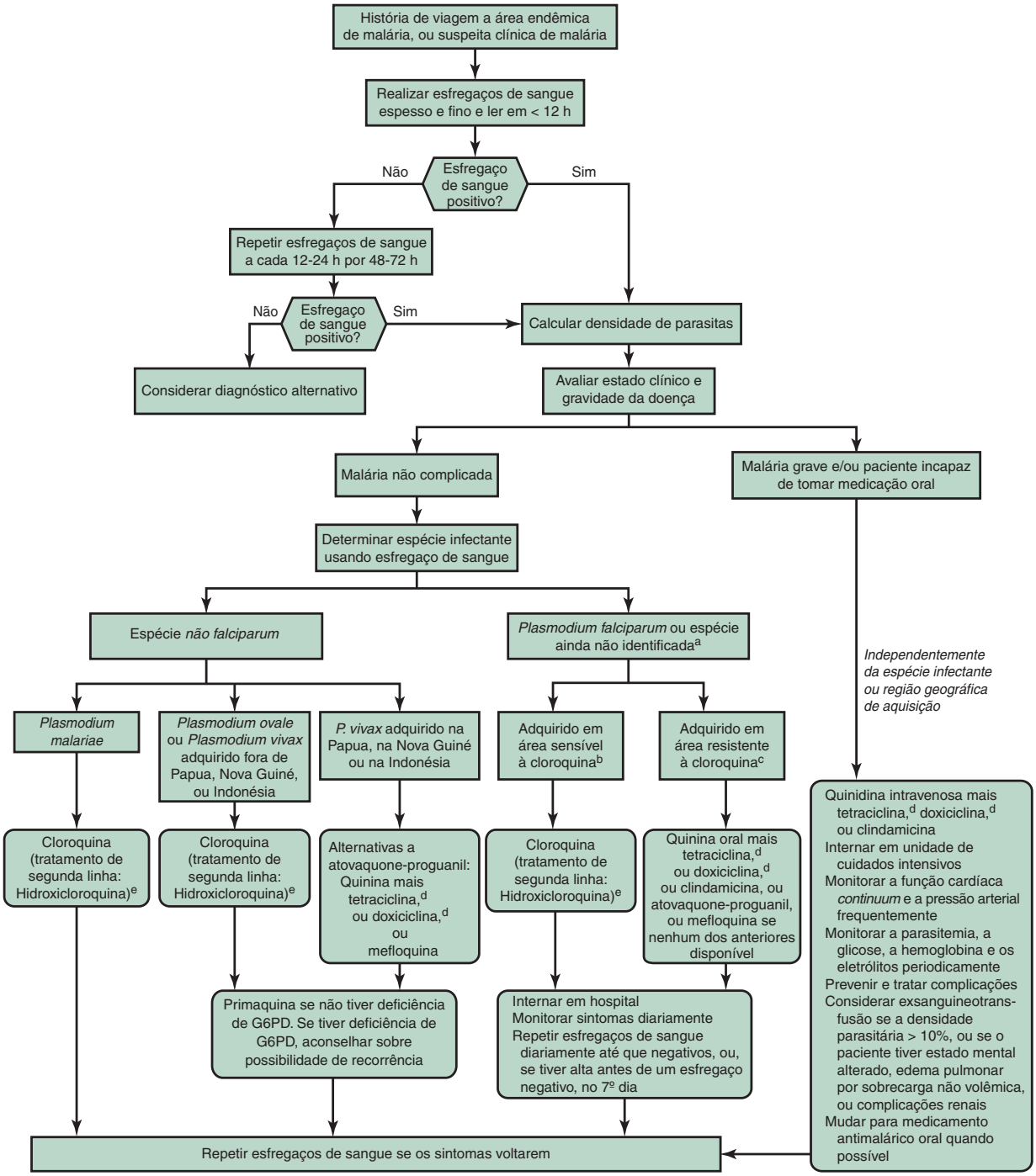
O período de incubação é de 1-3 semanas, mas pode se estender até seis semanas. Muitas vezes, a picada do carrapato passa despercebida. Os sintomas são inespecíficos e incluem febre mantida ou cíclica de até 40ºC, calafrios com tremores, mal-estar geral, mialgias, cefaleia e urina escura. Hepatoesplenomegalia é um achado incomum. A doença geralmente é autolimitada, mas casos graves têm sido descritos em pacientes com asplenia e hospedeiros imunocomprometidos. Visto que eles compartilham um vetor comum, os médicos devem considerar a possibilidade de coinfecção com *Borrelia burgdorferi* ou *Anaplasma phagocytophilum* em qualquer paciente diagnosticado com infecção por *Babesia*.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito em um paciente com sintomas semelhantes à virose, pela identificação de parasitas do gênero *Babesia* na avaliação de esfregaços de sangue finos ou espessos, ou pela amplificação de PCR do DNA da babésia. Os parasitas *Babesia* são microrganismos intraeritrocitários que se assemelham às formas em anel do *P. falciparum*. Testes sorológicos específicos também são disponíveis por meio do CDC.

Tratamento

A clindamicina (7-10 mg/kg, até 600 mg, a cada 8 h) em combinação com quinina (8 mg/kg, até 650 mg, a cada 8 h), ou azitromicina (10 mg/kg até 500 mg no primeiro dia, seguidos por 5 mg/kg até 250 mg/dia) em combinação com atovaquone (20 mg/kg, até 750 mg, duas vezes/dia) por 7-10 dias, são os tratamentos de escolha. Para doença leve a moderada, prefere-se azitromicina mais atovaquone, porque é eficaz e causa menos efeitos colaterais adversos. Outros fármacos antimaláricos, inclusive cloroquina, têm sido malsucedidos. Exsanguineotransfusão parcial ou completa está indicada para pessoas com



[a]Se a espécie ainda não identificada for diagnosticada subsequentemente como infecção não *falciparum*, completar o tratamento conforme as recomendações para a espécie identificada. G6PD significa glicose-6-fosfato desidrogenase.
[b]América Central a oeste do Canal do Panamá, México, Hispaniola, partes da China e Oriente Médio.
[c]Todos os países endêmicos para malária, exceto aqueles listados na segunda nota de rodapé.
[d]Contraindicada em mulheres grávidas e crianças com idade inferior a 8 anos.
[e]Opções de fármacos para *P. falciparum* resistente à cloroquina também podem ser usadas se cloroquina ou hidroxicloroquina não puderem ser utilizadas.

▲ **Figura 41-2** Algoritmo de tratamento da malária. (Reproduzida, com permissão, de Griffiths KS et al.: Treatment of malaria in the United States. *JAMA* 2007;297:2264-2277.)

Quadro 41-4 Fármacos antimaláricos disponíveis nos EUA recomendados para uso no tratamento da malária

Fármaco	Indicação	Dosagem de adulto	Dosagem pediátrica[a]	Efeitos adversos potenciais	Comentários
Atovaquone-proguanil (oral)	*Plasmodium falciparum* de áreas resistentes à cloroquina	Comprimido de adulto = 250 mg atovaquone/100 mg proguanil Comprimidos de adulto via oral por dia, × 3 dias	Comprimido pediátrico = 62,5 mg atovaquone/25 mg proguanil 5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos via oral por dia × 3 dias > 8-10 kg: 3 comprimidos pediátricos via oral por dia × 3 dias > 10-20 kg: 1 comprimido de adulto via oral por dia × 3 dias > 20-30 kg: 2 comprimidos de adulto via oral por dia × 3 dias > 30-40 kg: 3 comprimidos de adulto via oral por dia × 3 dias > 40 kg: 4 comprimidos de adulto via oral por dia × 3 dias	Dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, exantema, leves elevações reversíveis dos níveis de aminotransferases hepáticas	Não indicado para uso em gestantes devido a dados limitados Contraindicado em caso de hipersensibilidade a atovaquone ou proguanil; insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) Deve ser tomado com alimento para aumentar absorção de atovaquone
Fosfato de cloroquina	*P. falciparum* de áreas sensíveis à cloroquina *P. vivax* de áreas sensíveis à cloroquina Todos *P. ovale;* todos *P. malariae*	600 mg de base (= 1.000 mg do sal) via oral imediatamente, seguidos por 300 mg de base (= 500 mg do sal) via oral às 5, 24 e 48 h Dose total: 1.500 mg de base (= 2.500 mg do sal)	10 mg de base/kg por via oral imediatamente, seguidos por 6 mg de base/kg via oral às 6, 24 e 48 h Dose total: 25 mg de base/kg	Náusea, vômitos, exantema, cefaleia, tontura, urticária, dor abdominal, prurido	Segura em crianças e gestantes Dar para quimioprofilaxia (500 mg do sal por via oral a cada semana) em mulheres grávidas com *P. vivax* sensível à cloroquina Contraindicada se houver alteração da retina ou campo visual; hipersensibilidade a 4-aminoquinolinas Usar com cautela naqueles com deficiência da função hepática, pois o fármaco se concentra no fígado
Clindamicina (oral ou IV)	*P. falciparum* de áreas resistentes à cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes à cloroquina (em combinação com quinina-quinidina)	Oral: 20 mg de base/kg/dia via oral divididos 3 vezes por dia × 7 dias IV: dose de ataque 10 mg de base/kg IV seguidos por 5 mg de base/kg IV a cada 8 h; trocar para clindamicina oral (dose oral como indicado) assim que o paciente possa tomar medicamentos orais; curso de tratamento = 7 dias	Oral: 20 mg de base/kg/dia via oral divididos 3 vezes por dia × 7 dias IV: dose de ataque 10 mg de base/kg IV seguidos por 5 mg de base/kg IV a cada 8 h; trocar para clindamicina oral (dose oral como indicado) assim que o paciente possa tomar medicamentos orais; curso de tratamento = 7 dias	Diarreia, náusea, exantema	Sempre usar em combinação com quinina-quinidina Segura em crianças e gestantes

(continua)

Quadro 41-4 Fármacos antimaláricos disponíveis nos EUA recomendados para uso no tratamento da malária (*continuação*)

Fármaco	Indicação	Dosagem de adulto	Dosagem pediátrica[a]	Efeitos adversos potenciais	Comentários
Doxiciclina (oral ou IV)	*P. falciparum* de áreas resistentes à cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes à cloroquina (em combinação com quinina-quinidina)	Oral: 100 mg via oral 2 vezes/dia ≥ 7 dias IV: 100 mg IV a cada 12 h e então trocar para doxiciclina oral (como indicado) assim que o paciente possa tomar medicação oral; curso do tratamento = 7 dias	Oral: 2,2 mg/kg via oral a cada 12 h ≥ 7 dias IV: IV somente se o paciente não for capaz de tomar medicação oral; para crianças com < 45 kg, administrar 2,2 mg/kg IV a cada 12 h, e então trocar para doxiciclina oral (dose como acima) assim que o paciente possa tomar medicação oral; para crianças com × 45 kg, usar a mesma dosagem que para adultos; curso do tratamento = 7 dias	Náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, fotossensibilidade, cefaleia, esofagite, odinofagia Raramente, hepatotoxicidade, pancreatite e hipertensão intracraniana benigna vista com os fármacos da classe das tetraciclinas	Usar sempre em combinação com quinina-quinidina Contraindicada em crianças com idade — 8 anos, gestantes e pessoas com hipersensibilidade a tetraciclinas Conquanto alimentos, leite e cátions bivalentes e trivalentes diminuam a absorção de tetraciclinas, a doxiciclina pode ser tomada com alimentos, inclusive laticínios, o que ajuda a diminuir distúrbios gastrintestinais Para prevenir esofagite, as tetraciclinas devem ser tomadas com grandes quantidades de líquidos, e os pacientes não devem se deitar por 1 h após tomar os fármacos O tratamento concomitante com barbitúricos, carbamazepina ou fenitoína pode causar uma redução nas concentrações séricas de doxiciclina
Hidroxicloroquina (oral)	Alternativa de segunda linha para tratamento de: *P. falciparum* de áreas sensíveis à cloroquina *P. vivax* de áreas sensíveis à cloroquina Todos os *P. ovale;* todos os *P. malariae*	620 mg de base (= 800 mg do sal) via oral imediatamente, seguidos por 310 mg de base (= 400 mg do sal) via oral às 6, 24 e 48 h Dose total: 1.550 mg de base (= 2.000 mg do sal)	10 mg de base/kg via oral imediatamente, seguidos por 5 mg de base/kg via oral às 6, 24 e 48 h Dose total: 25 mg de base/kg	Náusea, vômitos, exantema, cefaleia, tontura, urticária, dor abdominal, prurido[b]	Segura em crianças e gestantes Dar para quimioprofilaxia (310 mg de base via oral a cada semana) em gestantes com *P. vivax* sensível à cloroquina Contraindicado se houver alteração da retina ou campo visual; hipersensibilidade a 4-aminoquinolinas Usar com cautela naqueles com prejuízo da função hepática

(continua)

Quadro 41-4 Fármacos antimaláricos disponíveis nos EUA recomendados para uso no tratamento da malária (*continuação*)

Fármaco	Indicação	Dosagem de adulto	Dosagem pediátrica[a]	Efeitos adversos potenciais	Comentários
Mefloquina[c]	*P. falciparum* de áreas resistentes à cloroquina, exceto regiões de fronteira Tailândia-Birmânia e Tailândia-Camboja *P. vivax* de áreas resistentes à cloroquina	684 mg de base (= 750 mg do sal) via oral como dose inicial, seguidos por 456 mg de base (= 500 mg do sal) via oral, dados 6-12 h depois da dose inicial Dose total = 1.250 mg do sal	13,7 mg de base/kg (= 15 mg do sal/kg) por via oral como dose inicial, seguidos por 9,1 mg de base/kg (= 10 mg do sal/kg) via oral, dados 6-12 h depois da dose inicial Dose total = 25 mg do sal/kg	Queixas gastrintestinais (náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal), queixas neuropsiquiátricas leves (tontura, cefaleia, sonolência, distúrbios do sono), mialgia, erupção cutânea leve e fadiga; reações neuropsiquiátricas moderadas a graves, alterações eletrocardiográficas, inclusive arritmia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, prolongamento do intervalo QTc e ondas T anormais Não administrar se o paciente tiver recebido fármacos correlatos (cloroquina, quinina, quinidina) < 12 h mais cedo	Contraindicada se houver hipersensibilidade ao fármaco ou compostos correlatos; anormalidades de condução cardíaca; distúrbios psiquiátricos; distúrbios convulsivos Pode ser usada para quimioprofilaxia (250 mg do sal via oral semanalmente) em gestantes com *P. vivax* resistente à cloroquina
Fosfato de primaquina	Cura radical de *P. vivax* e *P. ovale* (para eliminar hipnozoítas)	30 mg de base via oral por dia × 14 dias	0,5 mg de base/kg via oral por dia × 14 dias	Distúrbios gastrintestinais, metemoglobinemia (autolimitada), hemólise em pessoas com deficiência de G6PD	Deve ser feita triagem para deficiência de G6PD antes do uso Contraindicada em pessoas com deficiência de G6PD; gestantes Deve ser tomada com alimento para minimizar efeitos adversos gastrintestinais
Sulfato de quinina (oral)	*P. falciparum* de áreas resistentes à cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes à cloroquina	542 mg de base (= 650 mg do sal)[d] via oral 3 vezes por dia × 3 dias (infecções adquiridas fora do Sudeste Asiático) a 7 dias (infecções adquiridas no Sudeste Asiático)	8,3 mg de base/kg (= 10 mg do sal/kg) via oral 3 vezes por dia × 3 dias (infecções adquiridas fora do Sudeste Asiático) a 7 dias (infecções adquiridas no Sudeste Asiático)	Cinchonismo,[e] arritmia sinusal, ritmos juncionais, bloqueio atrioventricular, prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular (estas são raras e vistas mais comumente com a quinidina), hipoglicemia	Combinar com tetraciclina, doxiciclina, ou clindamicina, exceto em infecções por *P. vivax* em crianças de idade — 8 anos ou gestantes Contraindicada em hipersensibilidade, inclusive febre da água negra, púrpura trombocitopênica, ou trombocitopenia associada ao uso de quinina ou quinidina; muitos defeitos de condução cardíaca e arritmias[f]; miastenia grave; neurite óptica

(continua)

Quadro 41-4 Fármacos antimaláricos disponíveis nos EUA recomendados para uso no tratamento da malária (*continuação*)

Fármaco	Indicação	Dosagem de adulto	Dosagem pediátrica[a]	Efeitos adversos potenciais	Comentários
Gliconato de quinidina (IV)	Malária grave (todas as espécies, independentemente de resistência à cloroquina) Paciente incapaz de tomar medicação oral Parasitemia > 10%	Dose de ataque de 6,25 mg de base/kg (= 10 mg do sal/kg) IV durante 1-2 h, então 0,0125 mg de base/kg/minuto (= 0,02 mg do sal/kg/minuto) em infusão contínua por pelo menos 24 h Esquema alternativo: dose de ataque de 15 mg de base/kg (= 24 mg do sal/kg) IV em infusão durante 4 h, seguidos por 7,5 mg de base/kg (= 12 mg do sal/kg) em infusão durante 4 h a cada 8 h, começando 8 h depois da dose de ataque (ver bula); uma vez que densidade de parasitas < 1% e o paciente possa tomar medicação oral, completar tratamento com quinina oral, dose como indicado Curso de quinidina-quinina = 7 dias no Sudeste Asiático (3 dias na África ou América do Sul)	A mesma de adultos	Cinchonismo, taquicardia, prolongamento dos intervalos QRS e QTc, achatamento da onda T (os efeitos frequentemente são transitórios) Arritmias ventriculares, hipotensão, hipoglicemia	Combinar com tetraciclina, doxiciclina, ou clindamicina Contraindicado em hipersensibilidade; púrpura trombocitopênica ou trombocitopenia associada ao uso de quinina ou quinidina; muitos defeitos de condução cardíaca e arritmias[g], miastenia grave; neurite óptica
Tetraciclina (oral ou IV)	*P. falciparum* de áreas resistentes à cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes à cloroquina (em combinação com quinina-quinidina)	Oral: 250 mg via oral 4 vezes por dia × 7 dias IV: dosagem igual à oral	25 mg/kg/dia via oral divididos 4 vezes por dia × 7 dias IV: dosagem igual à oral	Ver doxiciclina	Ver doxiciclina

[a]A dosagem pediátrica nunca deve exceder à de adultos.
[b]Extrapolado da literatura sobre cloroquina.
[c]A mefloquina não deve ser usada para tratar infecções por *P. falciparum* adquiridas nas seguintes áreas: fronteiras da Tailândia com a Birmânia (Miamar) e Camboja, províncias ocidentais do Camboja, estados orientais da Birmânia (Miamar), fronteira entre Birmânia e China, Laos ao longo das fronteiras de Laos e Birmânia (e partes adjacentes da fronteira Tailândia-Camboja) e sul do Vietnam, devido a cepas resistentes.
[d]A cápsula de sulfato de quinina fabricada nos EUA tem uma dose de 324 mg; portanto, duas cápsulas devem ser suficientes para dose de adulto.
[e]Náusea, vômitos, cefaleia, zumbido, surdez, tontura e distúrbios visuais.
[f]Consultar a bula do sulfato de quinina (Mutual Pharmaceutical Inc, Philadelphia, PA, agosto de 2005).
[g]Consultar a bula do gliconato de quinidina (Eli Lily Co, Indianapolis, Ind, fevereiro de 2002).
G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; IV, intravenosa.
Reproduzido, com permissão, de Griffiths KS et al.: Treatment of Malaria in the United States. JAMA 2007;297:2264-2277. Copyright © 2007, American Medical Association. Todos os direitos reservados.

babesiose grave, conforme indicado pelo alto grau de parasitemia (≥ 10%), hemólise significante, ou comprometimento renal, hepático, ou pulmonar.

Gubernot DM et al.: Babesia infection through blood transfusion: Reports received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. Clin Infect Dis 2009;48:25–30 [PMID: 19035776].

Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ: Human babesiosis. Infect Dis Clin North Am 2008;22:469–488 [PMID: 18755385].

Vannier E, Krause PJ: Update on babesiosis. Interdiscip Perspect Infect Dis 2009;2009:984568 [Epub 2009 Aug 27] [PMID: 19727410].

3. Toxoplasmose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Toxoplasmose congênita: coriorretinite, microftalmia, estrabismo, microcefalia, hidrocefalia, convulsões, retardo psicomotor, calcificações intracranianas, icterícia, hepatoesplenomegalia, contagens de células do sangue anormais.
- Toxoplasmose adquirida em um hospedeiro imunocompetente: linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, exantema.
- Toxoplasmose adquirida ou reativada em um hospedeiro imunocomprometido: encefalite, coriorretinite, miocardite e pneumonite.
- Toxoplasmose ocular: coriorretinite.
- Evidência sorológica de infecção com *Toxoplasma gondii* ou demonstração do agente em tecido ou líquido corpóreo.

Considerações gerais

T. gondii é um parasita mundial de mamíferos e aves. Os felinos, hospedeiros definitivos, excretam oocistos em suas fezes. Oocistos maduros ou cistos teciduais ingeridos levam à invasão das células intestinais por taquizoítos. A replicação intracelular dos taquizoítos causa lise celular e disseminação da infecção a células adjacentes, ou a outros tecidos pela corrente sanguínea. Na infecção crônica, *T. gondii* aparece como cistos teciduais contendo bradizoítos, que não desencadeiam uma reação inflamatória. Em hospedeiros imunocomprometidos, taquizoítos são liberados dos cistos e começam um novo ciclo de infecção.

As duas vias principais de transmissão do *Toxoplasma* a seres humanos são oral e congênita. Os oocistos sobrevivem por até 18 meses em solo úmido. A infecção oral ocorre depois da ingestão de cistos sobre superfícies contaminadas (inclusive por perversão do apetite) e em carne malcozida ou outros produtos alimentares. A sobrevida do oocisto é limitada em condições secas, muito frias ou muito quentes, o que provavelmente explica a incidência mais baixa de toxoplasmose em tais regiões climáticas. Nos EUA, menos de 1% do gado bovino e 25% dos carneiros e porcos estão infectados com toxoplasmose. Em seres humanos, dependendo da área geográfica, a soropositividade aumenta com a idade de 0-10%, em crianças mais jovens que 10 anos, para 3-70%, em adultos.

A transmissão congênita ocorre durante a infecção aguda de gestantes. Raramente, a infecção fetal tem sido documentada em mães imunocomprometidas que têm toxoplasmose crônica. O tratamento durante a gravidez diminui a transmissão em 60%.

Achados clínicos

A toxoplasmose clínica pode ser dividida em quatro grupos: (1) infecção congênita, (2) adquirida no hospedeiro imunocompetente, (3) adquirida ou reativada no hospedeiro imunocomprometido, e (4) doença ocular.

A. Toxoplasmose congênita

A toxoplasmose congênita é o resultado de infecção aguda durante a gravidez e ocorre em 1 em 3.000 a 1 em 10.000 nascimentos vivos nos EUA. A taxa de transmissão e a gravidade da doença no bebê variam de acordo a quando uma mulher adquire sua infecção durante a gestação. As infecções no primeiro trimestre levam a infecções congênitas cerca de 10-20% das vezes, mas a doença clínica é grave, com ocorrência comum de microcefalia ou hidrocefalia, coriorretinite intensa, perda auditiva, convulsões, líquido cerebrospinal (LCS) anormal (xantocromia e pleocitose mononuclear), calcificações cerebrais e retardo mental. Outros achados incluem estrabismo, paralisia ocular, exantema maculopapular, pneumonite, miocardite, hepatoesplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, linfocitose e monocitose e uma síndrome semelhante à eritroblastose. A infecção de uma mãe no terceiro trimestre resulta em uma taxa de infecção congênita de 70-90%, mas a maioria destas crianças é assintomática ao nascer. Muitas delas, entretanto, desenvolverão doença ocular mais tarde e algumas terão deficiências neurológicas sutis.

B. Infecção por *toxoplasma* adquirida no hospedeiro imunocompetente

Tipicamente, a infecção adquirida no hospedeiro imunocompetente é assintomática. Contudo, cerca de 10-20% dos pacientes podem desenvolver linfadenopatia e uma doença semelhante à gripe. Os gânglios são discretos, variavelmente dolorosos à palpação, e não supuram. Gânglios linfáticos cervicais são os mais frequentemente envolvidos, mas qualquer gânglio pode estar aumentado. Achados menos comuns incluem febre, mal-estar geral, mialgias, fadiga, hepatoesplenomegalia, baixas contagens de linfócitos (geralmente < 10%) e elevações de enzimas hepáticas. Coriorretinite unilateral pode ocorrer. A doença é autolimitada, embora o aumento de gânglios linfáticos possa persistir, ou possa crescer e diminuir por poucos meses a um ou mais anos.

A linfadenite por *toxoplasma* deve ser distinguida de outras causas de síndromes semelhantes à mononucleose (< 1% são causadas por *Toxoplasma*). A recuperação tipicamente ocorre sem qualquer tratamento antiparasitário específico.

C. Toxoplasmose aguda no hospedeiro imunodeficiente

Os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aqueles com linfoma, leucemia ou transplante estão em alto risco de desenvolver doença grave (mais comumente doença do SNC, mas também coriorretinite, miocardite, ou pneumonite) subsequente à infecção aguda ou reativação. A encefalite por *Toxoplasma* é uma das causas mais comuns de tumores nos cérebros de pessoas com HIV/Aids.

D. Toxoplasmose ocular

A toxoplasmose ocular é uma causa importante de coriorretinite nos EUA e pode resultar de infecção congênita, mas se acredita que a infecção adquirida é a causa da maioria dos casos de toxoplasmose ocular. Os indivíduos com infecção congênita geralmente são assintomáticos até a segunda ou terceira década de vida, quando ocorre a doença ocular sintomática devido à ruptura de cistos teciduais e liberação de bradizoítos e taquizoítos na retina. Tipicamente, a infecção aguda se apresentará como doença ocular unilateral, ao passo que a infecção congênita terá apresentação bilateral. O aspecto da lesão ocular não é específico e simula outras doenças oculares granulomatosas.

E. Achados diagnósticos

Testes sorológicos constituem o meio primário de diagnóstico, mas os resultados devem ser interpretados cuidadosamente. Laboratórios de referência com experiência especial em ensaios sorológicos para *Toxoplasma* e sua interpretação são essenciais para se estabelecer um diagnóstico e devem ser usados sempre que possível. A infecção ativa também pode ser diagnosticada por PCR do sangue ou líquidos corporais; por visualização de taquizoítos em secções histológicas ou preparações citológicas, ou de cistos na placenta ou tecidos fetais; ou pela histologia característica dos gânglios linfáticos. Os anticorpos IgG tornam-se detectáveis 1-2 semanas depois da infecção, atingem o pico com 1-2 meses e daí em diante persistem por toda a vida. Os anticorpos IgM, mensurados por Elisa ou aglutinação de partículas, aparecem mais cedo e declinam mais rápido que os anticorpos IgG, mas podem durar 12-18 meses depois da infecção aguda. A ausência tanto de IgG como de IgM no soro afasta o diagnóstico de toxoplasmose. A toxoplasmose aguda em um hospedeiro imunocompetente é mais bem documentada pela análise de IgG e IgM em amostras sanguíneas pareadas, colhidas com três semanas de intervalo. Como os altos títulos de anticorpos (IgM ou IgG) podem persistir por vários meses após a infecção aguda, uma determinação isolada de um título elevado não é diagnóstica; a soroconversão, ou um aumento de quatro vezes no título, confirma o diagnóstico. No hospedeiro imunocomprometido, os testes sorológicos não são sensíveis, e a infecção ativa é documentada por PCR, ou pelo achado de taquizoítos pelo exame histológico.

O diagnóstico de toxoplasmose na criança mais velha com queixas visuais geralmente é feito pelo achado de anticorpos IgG ou IgM para *T. gondii* no soro, combinado com uma lesão ocular típica. O diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de altos títulos de anticorpo ou pela detecção do DNA de *T. gondii* por PCR no humor aquoso.

O diagnóstico da infecção congênita, que pode ser difícil, é feito por uma combinação de testes sorológicos, isolamento do parasita e achados clínicos. A avaliação do bebê deve incluir IgG, IgM, IgA e IgE específicos para *Toxoplasma* do recém-nascido e da mãe. Espécimes de sangue, LCS e líquido amniótico devem ser analisados por PCR para a presença de *T. gondii* em um laboratório de referência. Além disso, a criança deve ter uma avaliação oftalmológica, auditiva e neurológica minuciosa; uma punção lombar; e tomografia computadorizada da cabeça (para detecção de calcificações do SNC). Uma infecção congênita é confirmada sorologicamente pela detecção de níveis de anticorpo IgG persistentes ou crescentes em comparação com a mãe, anticorpos IgG persistentemente positivos além do primeiro ano de vida e/ou um teste positivo de anticorpo IgM ou IgA específico para *T. gondii*.

Diagnóstico diferencial

A toxoplasmose congênita deve ser diferenciada de infecção por citomegalovírus, rubéola, herpes simples, sífilis, doença de Lyme, listeriose, eritroblastose e das encefalopatias que acompanham doenças degenerativas. A infecção adquirida simula doenças virais, bacterianas ou linfoproliferativas.

Prevenção

A prevenção primária da toxoplasmose em gestantes (e em pacientes imunocomprometidos) é uma meta essencial de saúde pública, sendo que diretrizes já foram publicadas pelo CDC. Estas incluem (1) cozinhar carne em temperaturas seguras (de vaca, carneiro e vitela a pelo menos 65ºC; de porco, carne moída e de caças a 75ºC; aves a 85ºC), (2) descascar e/ou lavar frutas e hortaliças meticulosamente antes de comê-las, (3) lavar as mãos e tábuas de cortar, pratos e outros utensílios, depois do contato com carne crua, (4) usar luvas em tarefas de jardinagem ou ao entrar em contato com solo ou areia, pois as fezes de gatos podem contaminá-los, e (5), se possível, as gestantes devem evitar a limpeza de dejetos de gatos. Se elas não puderem evitar esta tarefa, devem fazer a limpeza destes detritos diariamente, pois os oocistos precisam de 48-72 h para esporular e se tornarem infecciosos. A triagem sorológica de gestantes permanece uma ferramenta controvertida na prevenção da toxoplasmose congênita, mas provavelmente é custo-efetiva e indicada em áreas de alta prevalência.

Tratamento

O tratamento da toxoplasmose aguda no hospedeiro imunocompetente não requer terapia específica, a menos que a infecção ocorra durante a gravidez. A coriorretinite por *Toxoplasma* apresentando-se além da primeira infância é tratada da mesma maneira, quer seja reativação, ou infecção primária. O tratamento consiste em pirimetamina oral (dose de ataque de 2 mg/kg, máximo de 200 mg, seguida por 1 mg/kg diariamente, máximo de 75 mg) mais sulfadiazina (100 mg/kg diariamente, máximo de 1.500 g), dados com leucovorin (10-20 mg três vezes por

semana). Além disso, corticosteroides (prednisona, 1 mg/kg diariamente) são administrados quando as lesões ameaçam a visão. O tratamento é dado por 1-2 semanas depois da resolução dos sintomas. A duração da terapia adicional deve ser guiada por exames oftalmológicos frequentes. A pirimetamina pode causar distúrbio gastrintestinal, leucopenia, trombocitopenia e, raramente, agranulocitose; hemogramas completos semanais devem ser verificados enquanto durar o tratamento.

Um ano de tratamento é recomendado para todos os lactentes com infecção congênita. As crianças tratadas com pirimetamina (dose de ataque 2 mg/kg diariamente por dois dias, seguida por 1mg/kg diariamente por seis meses, depois 1 mg/kg toda segunda, quarta e sexta-feira durante seis meses) mais sulfadiazina (100 mg/kg em doses fracionadas por 12 meses) mais leucovorin (10 mg três vezes por semana) têm melhores resultados de desenvolvimento neurológico e visuais que os controles históricos. Quando estão em terapia, os lactentes devem ser monitorados para toxicidade na medula óssea.

Na infecção primária durante a gravidez, a espiramicina é iniciada imediatamente. Pirimetamina mais sulfadiazina, alternando-se a cada três semanas com espiramicina, são usadas quando é documentada infecção fetal.

Dubey JP, Jones JL: *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol 2008;38:1257–1278 [PMID: 18508057].

McAuley JB: Toxoplasmosis in children. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:161–162 [PMID: 18227714].

Petersen E: Toxoplasmosis. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12:214 [PMID: 17321812].

INFECÇÕES GASTRINTESTINAIS

1. Amebíase

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Disenteria aguda: diarreia com sangue e muco, dor abdominal, tenesmo.

  Ou

- Diarreia crônica não disentérica.

  Ou

- Abscesso hepático.
- Amebas ou cistos nas fezes ou em abscessos; antígeno amebiano nas fezes.
- Evidência sorológica de infecção amebiana.

Considerações gerais

Amebíase é definida como uma infecção com *Entamoeba histolytica*, independentemente da sintomatologia. Este parasita é encontrado mundialmente, mas tem uma prevalência muito alta em áreas com condições socioeconômicas e sanitárias pobres. Nos EUA, as infecções são vistas em viajantes e imigrantes provenientes de áreas endêmicas. A maioria das infecções é assintomática (> 90%), mas a invasão tecidual pode resultar em colite amebiana, abscesso hepático e disseminação hematogênica para outros órgãos. A transmissão geralmente é fecal-oral. Infecções com duas outras espécies de *Entamoeba*, *E. dispar* e *E. moshkovskii*, que são indistinguíveis morfologicamente da *E. histolytica*, são reconhecidas em seres humanos. Pensa-se que as infecções com estas espécies sejam cerca de 10 vezes mais comuns que a infecção por *E. histolytica*, mas não se acha que elas causem doença humana.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com amebíase intestinal podem ter eliminação assintomática de cistos, ou ser sintomáticos com proctocolite amebiana aguda, colite não disentérica crônica, ou ameboma. Como todas as infecções por *E. dispar* e *E. moshkovskii* e até 90% das infecções por *E. histolytica* são assintomáticas, o estado de portador é a manifestação mais comum da amebíase. Tipicamente, os pacientes com colite amebiana aguda têm uma história de 1-2 semanas de fezes aquosas contendo sangue e muco, dor abdominal e tenesmo. Uma minoria de pacientes está febril ou com desidratação. O exame do abdome pode revelar dor nos quadrantes abdominais inferiores. Colite fulminante é uma complicação incomum da disenteria amebiana, que está associada a um prognóstico grave (> 50% de letalidade). Os pacientes com colite fulminante se apresentam com diarreia sanguinolenta intensa, febre e dor abdominal difusa. As crianças com idade inferior a 2 anos estão em risco aumentado para esta condição. A colite amebiana crônica é clinicamente indistinguível da doença intestinal inflamatória idiopática; os pacientes se apresentam com episódios recorrentes de diarreia sanguinolenta durante um período de anos. Ameboma é uma infecção amebiana localizada, geralmente no ceco ou cólon ascendente, que se apresenta como uma tumoração abdominal dolorosa.

A complicação mais comum da amebíase intestinal é a perfuração intestinal com peritonite. Úlceras perianais, uma complicação menos comum, são lesões dolorosas, escavadas, que geralmente respondem ao tratamento médico. De modo infrequente, adelgamentos do cólon podem se desenvolver subsequentemente à colite.

A amebíase extraintestinal pode resultar em abscessos do fígado, do pulmão e do cérebro e, raramente, doença geniturinária. Os pacientes com abscesso amebiano do fígado, a forma mais comum de amebíase extraintestinal, apresentam-se com febre de início recente e dor à palpação do quadrante superior direito. A dor pode ser surda ou pleurítica, ou irradiada para o ombro direito. O exame físico revela aumento do fígado em menos de 50% dos pacientes afetados. Alguns pacientes têm uma apresentação subaguda, durando duas semanas a seis meses. Nestes pacientes, hepatomegalia, anemia e perda de peso são achados comuns, e febre é menos comum. Icterícia e diarreia raramente são associadas a um abscesso amebiano do fígado. Em crianças com febre de origem desconhecida que residem ou viajam em áreas endêmicas, o abscesso hepático amebiano deve ser considerado no diagnóstico diferencial.

A complicação mais comum do abscesso hepático amebiano é a amebíase pleuropulmonar causada por ruptura de um abscesso do lobo direito do fígado. Abscessos pulmonares podem ocorrer por disseminação hematogênica. Tosse, dispneia e dor pleural também podem ser causadas pelos derrames pleurais serosos e atelectasias que acompanham, frequentemente, os abscessos amebianos do fígado. A ruptura de abscessos hepáticos pode levar à peritonite e, mais raramente, à pericardite. Amebíase cerebral é uma manifestação pouco frequente. A amebíase geniturinária, que também é incomum, resulta da ruptura de um abscesso do fígado, disseminação hematogênica ou linfática.

B. Achados diagnósticos

O diagnóstico diferencial da colite amebiana aguda inclui causas de disenteria bacterianas (p. ex., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *E. coli* sp., *Mycobacterium tuberculosis*), parasitárias (p. ex., *Schistosoma mansoni*, *Balantidium coli*) e não infecciosas (p. ex., doença intestinal inflamatória, diverticulite, colite isquêmica). A colite amebiana crônica deve ser diferenciada da doença intestinal inflamatória, *Cyclospora* e, talvez, *B. coli*. Sangue oculto está presente em todos os casos de colite amebiana e pode ser usado como um teste de triagem barato. Leucócitos fecais são incomuns. A presença de trofozoítos hematófagos nas fezes indica infecção por *E. histolytica* patogênica.

A amebíase intestinal é diagnosticada pela detecção do parasita no exame de fezes ou na biópsia de mucosa. Idealmente, um preparado líquido das fezes deve ser examinado dentro de 20 minutos depois da coleta, para detecção de trofozoítos móveis. Caso contrário, os espécimes devem ser fixados com álcool polivinílico, ou refrigerados, para evitar a desintegração dos trofozoítos. O exame de três espécimes de fezes separados, em três dias diferentes, tem 90% de sensibilidade para o diagnóstico de disenteria amebiana. Entretanto, a infecção do cólon ascendente, amebomas e infecções extraintestinais geram, frequentemente, exames de fezes negativos. O teste de detecção de antígeno nas fezes é muito sensível e mais específico, porque ele detecta antígenos específicos da *E. histolytica* que não têm reação cruzada com *E. dispar*. A colonoscopia e biópsia são muito úteis no diagnóstico da colite amebiana, quando não há cistos ou parasitas nas amostras de fezes. Enemas com bário são contraindicados em pacientes com suspeita de colite amebiana aguda, em razão do risco de perfuração.

A presença de anticorpos contra *E. histolytica* pode diferenciar as infecções por *E. histolytica* das por *E. dispar*. Os anticorpos específicos são induzidos tanto pela amebíase invasiva intestinal como extraintestinal. Dosagens por Elisa e hemaglutinação indireta são positivas em 85-95% dos casos de colite amebiana ou abscesso por *E. histolytica* invasiva. Contudo, estes anticorpos persistem por anos, e um resultado positivo não distingue entre infecção aguda e pregressa, mas são úteis em um viajante de uma área não endêmica que está retornando de uma viagem à área endêmica. Estudos de imagem não invasivos têm melhorado muito o diagnóstico de abscessos hepáticos. Ultrassonografia e TC são técnicas sensíveis que podem guiar a aspiração com agulha fina, a fim de se obter espécimes para o diagnóstico definitivo. Visto que um abscesso amebiano pode levar até dois anos para resolução completa em exames de TC, as técnicas de imagem não são recomendadas para avaliação da terapêutica. Testes com base em PCR têm a sensibilidade e especificidade mais altas para o diagnóstico de *E. histolytica*, mas só são disponíveis em certos laboratórios de pesquisa e de referência.

Prevenção e tratamento

Os viajantes a áreas endêmicas precisam seguir as precauções para prevenção de doenças entéricas — beber água engarrafada ou fervida e comer hortaliças e frutas cozidas ou descascadas.

O tratamento da infecção amebiana é complexo, porque agentes diferentes são necessários para erradicar o parasita do intestino ou de tecidos (Qaudro 41-5). Se o tratamento de eliminadores de cistos assintomáticos está indicado é um assunto controvertido. A opinião prevalente é de que a infecção assintomática com *E. histolytica*, como evidenciado por cistos de ameba nas fezes e um teste sorológico positivo, deva ser tratada em áreas não endêmicas. Se os testes sorológicos são negativos, é mais provável que os cistos representem infecção com a *E. dispar* não patogênica, que não requer tratamento. Infecções não invasivas podem ser tratadas com paromomicina, um aminoglicosídeo não absorvível que pode ser usado com segurança durante a gravidez, e tem somente efeitos colaterais intestinais leves, inclusive flatulência e aumento do número de dejeções. O furoato de diloxanida é relativamente atóxico e usado largamente fora dos EUA. O tratamento da amebíase requer metronidazol. O metronidazol tem um efeito semelhante ao dissulfiram e deve ser evitado em pacientes recebendo medicamentos contendo etanol. O tinidazol, um nitroimidazólico mais potente contra infecção amebiana, pode ser usado para cursos de tratamento e é bem tolerado em crianças.

Quadro 41-5 Tratamento da amebíase

Tipo de infecção	Fármaco de escolha	Dosagem
Assintomática	Paromomicina	25-35 mg/kg/dia em três doses por sete dias
	ou	
	Iodoquinol	30-40 mg/kg/dia (máximo, 2 g) em três doses por 20 dias
	ou	
	Furoato de diloxanida[a]	20 mg/kg/dia até 1,5 g/dia em três doses por 10 dias
Doença intestinal e abscesso hepático[b]	Metronidazol	35-50 mg/kg/dia até 2,25 g/dia em três doses por 10 dias
	ou	
	Tinidazol[c]	50 ou 60 mg/kg até 2 g/dia por três dias

[a]O furoato de diloxanida é disponível no CDC Drug Service: (404) 639-3670.
[b]O tratamento deve ser seguido por iodoquinol ou paromomicina.
[c]Não é comercializado nos EUA; dosagem mais alta.

O tratamento da amebíase invasiva sempre deve ser seguido com um agente cisticida intralume, mesmo que o exame de fezes seja negativo. Metronidazol e paromomicina não devem ser dados concomitantemente, porque a diarreia, que é um efeito colateral comum da paromomicina, pode tornar difícil a avaliação da resposta ao tratamento. Os pacientes com abscessos hepáticos grandes, de paredes finas, podem necessitar de aspiração terapêutica para evitar ruptura do abscesso. Os pacientes com amebíase devem ser colocados sob precauções entéricas.

Fotedar R et al.: Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. Clin Micro Rev 2007;20:511–532 [PMID: 17630338].

Haque R et al.: Amebiasis. N Engl J Med 2003;348:16 [PMID: 12700377].

Pritt BS, Clark CG: Amebiasis.Mayo Clin Proc 2008;83:1154–1160 [PMID: 18828976].

2. Giardíase

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Diarreia recorrente crônica, flatulência, empachamento, anorexia, ganho de peso insuficiente.
- Sem febre ou hematoquezia.
- Detecção de trofozoítos, cisto ou antígenos de *Giardia* nas fezes.

Considerações gerais

A giardíase, causada por *Giardia lamblia*, é a infecção intestinal por protozoários mais comum em crianças nos EUA e na maior parte do mundo. Mundialmente endêmica, a infecção está classicamente associada a beber água contaminada, ou em áreas rurais, ou em áreas com sistemas de purificação falhos. Mesmo suprimentos urbanos de água ostensivamente limpa podem ser contaminados de forma intermitente, e a infecção tem sido adquirida em piscinas. A contaminação fecal-oral permite a propagação pessoa a pessoa. As creches representam uma fonte importante de infecção, com uma incidência relatada de até 50% em alguns centros. Nenhum sintoma ocorre em 25% das pessoas infectadas, facilitando a disseminação a contatos domiciliares. Surtos veiculados por alimentos também ocorrem. Embora a infecção seja rara em neonatos, a giardíase pode ocorrer em qualquer idade.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção por *Giardia* é seguida por eliminação assintomática de cistos, diarreia aguda autolimitada, ou uma síndrome crônica de diarreia, má absorção e perda de peso. A diarreia aguda ocorre 1-2 semanas depois da infecção e é caracterizada pelo início abrupto de diarreia com fezes gordurosas, mal cheirosas; mal-estar geral; flatulência; empachamento e náusea. Febre e vômitos ocorrem em uma minoria dos pacientes. Urticária, artrite reativa, doença do trato biliar, infecção gástrica e obstipação têm sido relatados ocasionalmente. A doença tem um curso protraído (> 1 semana) e, frequentemente, leva à perda de peso. Os pacientes que desenvolvem diarreia crônica queixam-se de mal-estar geral profundo, lassidão, cefaleia e dor abdominal difusa associada a episódios de diarreia — mais tipicamente fezes gordurosas, fétidas — intercalados com períodos de obstipação, ou de hábitos intestinais normais. Esta síndrome pode persistir por meses até que terapia específica seja administrada, ou até que regrida espontaneamente. A diarreia crônica frequentemente leva à má absorção, esteatorreia, deficiências de vitaminas A e B_{12}, e depleção de dissacaridase. A intolerância à lactose, que se desenvolve em 20-40% dos pacientes e pode persistir por várias semanas depois do tratamento, precisa ser diferenciada da giardíase recidivante ou da reinfecção.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de giardíase baseia-se no encontro do parasita, ou na detecção do antígeno de *Giardia*, nas fezes. Para o exame parasitológico de fezes, fezes frescas dão os melhores resultados. Fezes liquefeitas têm a maior presença de trofozoítos, que são encontrados mais prontamente em montagens líquidas. Com as fezes semiformadas, o examinador deve procurar cistos em espécimes frescos ou fixados, preferivelmente se usando uma técnica de concentração. Quando tais técnicas são aplicadas cuidadosamente, um exame tem uma sensibilidade de 50-70%; três exames aumentam a sensibilidade para 90%. A detecção de antígeno de *Giardia* por meio de Elisa, imunoensaios não enzimáticos e testes de anticorpos de fluorescência direta são os exames diagnósticos padrão nos EUA. Eles são comparáveis em custo ao exame parasitológico,* têm um retorno mais rápido dos resultados e são 85-90% sensíveis e 95-100% específicos. Com um exame parasitológico cuidadoso, ou com o uso de um dos novos testes de antígeno, a amostragem direta de aspirados duodenais ou a biópsia, que eram utilizadas no passado, atualmente são restritas a casos particularmente difíceis.

Prevenção

A prevenção de giardíase requer tratamento apropriado dos suprimentos de água e interrupção da transmissão pessoa a pessoa. Onde a água possa estar contaminada, viajantes, acampados e caminhantes devem usar métodos para tornar a água segura para consumo. A fervura é o método mais confiável; o tempo de fervura (1 minuto ao nível do mar) depende da altitude. Desinfecção química com iodo ou cloro e filtração são métodos alternativos de tratamento da água.

A transmissão sexual é prevenida pela evitação de sexo oral-anal e oral-genital. A interrupção da transmissão fecal-oral requer lavagem de mãos rigorosa. Contudo, surtos de diarreia em creches podem ser particularmente difíceis de erradicar. Reforçar a lavagem das mãos e tratar a doença em portadores, tanto sintomáticos como assintomáticos, pode ser necessário.

* N. de T. No Brasil, o exame parasitológico é muito mais barato.

Tratamento

Metronidazol, tinidazol e nitazoxanida são os fármacos de escolha para tratamento da giardíase. Quando administrado como 5 mg/kg (até 250 mg) três vezes por dia durante cinco dias, o metronidazol tem 80-95% de eficácia. O fármaco é bem tolerado em crianças. Ele tem um efeito semelhante ao dissulfiram e deve ser evitado em pacientes recebendo medicação contendo etanol. O metronidazol pode ser administrado com segurança durante a gravidez. O tinidazol tem uma eficácia próxima de 90% quando dado como uma dose única de 50 mg/kg (até 2 g). A nitazoxanida está disponível em formulação líquida e requer apenas três dias de tratamento. As doses recomendadas são de 100 mg (5 mL) a cada 12 h para crianças de 12-47 meses de idade, e 200 mg (10 mL) para as de 4-11 anos. A furazolidona é usada algumas vezes em crianças, porque é disponível em suspensão. Administrada como 1,5 mg/kg (até 100 mg) quatro vezes por dia durante 7-10 dias, ela tem apenas 80% de eficácia. A furazolidona pode causar efeitos colaterais gastrintestinais, tornar a urina vermelha e causar hemólise leve em pacientes com deficiência de G6PD. Para os pacientes que não respondem ao tratamento, ou que sofrem recidiva, um segundo curso com o mesmo fármaco, ou trocar por outro, são igualmente efetivos. Em casos de falha repetida do tratamento, o albendazol (400 mg/dia durante 5-10 dias), embora não recomendado especificamente para terapia da giardíase nos EUA, é uma opção efetiva.

Huang DB et al.: An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:291 [PMID: 16880067].

3. Criptosporidiose

Os *Cryptosporidium* são protozoários intracelulares que têm ganho importância porque causam diarreia grave e devastadora em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) e em outras pessoas imunodeficientes. Este parasita onipresente infecta e se reproduz no trato digestório e respiratório de seres humanos e da maioria de outros animais vertebrados. Os seres humanos adquirem a infecção a partir de suprimentos de água contaminados, inclusive piscinas e água de lagos, ou por contato direto com seres humanos ou animais infectados. A maioria das infecções em seres humanos é causada por *C. parvum* ou *C. hominis*, embora outras espécies tenham sido relatadas como causa de doença humana.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As pessoas imunocompetentes infectadas com *Cryptosporidium* sp. geralmente desenvolvem diarreia autolimitada (2-26 dias), com ou sem cólicas abdominais. A diarreia é intermitente e escassa, ou contínua, aquosa e volumosa. Febre baixa, náusea, vômitos, perda de apetite e mal-estar geral podem acompanhar a diarreia. As crianças com menos de 2 anos de idade são mais suscetíveis à infecção que as crianças mais velhas. Os pacientes imunocomprometidos (quer deficiência celular, quer humoral) tendem a desenvolver uma diarreia intensa, prolongada, crônica, a qual, frequentemente, resulta em desnutrição grave, que em geral só regride depois que a imunodeficiência é corrigida. Outras manifestações clínicas associadas à criptosporidiose em hospedeiros imunocomprometidos incluem colecistite, pancreatite, hepatite e sintomas respiratórios.

B. Achados laboratoriais

A criptosporidiose não tem aspectos laboratoriais característicos além da identificação do microrganismo nas fezes ou em biópsia. Os testes de Elisa e PCR são mais sensíveis que a coloração de espécimes ou concentrados de fezes.

Prevenção e tratamento

A prevenção da infecção por *Cryptosporidium* é limitada pela resistência do oocisto a alguns dos procedimentos padrão de purificação da água e aos desinfetantes comuns. Precauções entéricas são recomendadas para pessoas infectadas. Água de beber fervida ou engarrafada pode ser considerada para aqueles em alto risco de desenvolver infecção crônica (p. ex., pacientes com Aids tratados inadequadamente).

Os pacientes imunocompetentes e aqueles com imunodeficiências temporárias respondem ao tratamento com nitazoxanida, agentes antidiarreicos e hidratação. Os pacientes imunocomprometidos geralmente precisam de assistência de suporte mais intensa, com nutrição parenteral em adição à hidratação e agentes antidiarreicos inespecíficos. O acetato de octreotida, um análogo sintético da somatostatina que inibe a diarreia secretória, tem sido associado à melhora sintomática, mas não à cura parasitológica. Entre os agentes antiparasitários, nitazoxanida, paromomicina-azitromicina, rifabutina e colostro bovino hiperimune, nesta ordem, têm tido algum sucesso. Para os pacientes com Aids, a instituição de terapia antirretroviral efetiva resulta na eliminação da criptosporidiose sintomática.

Chen X et al.: Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002;346:1723 [PMID: 12037153].

Huang DB et al.: An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. Gastroenterol Clin North Am 2006;35:291 [PMID: 16880067].

4. Ciclosporíase

Cyclospora sp. são parasitas coccidianos onipresentes, que infectam tanto seres humanos como uma variedade de animais no mundo inteiro. *Cyclospora cayetanensis* é a única espécie conhecida a infectar seres humanos. A ciclosporíase é vista em três cenários epidemiológicos principais: casos esporádicos em áreas endêmicas (particularmente Haiti, Guatemala, Peru e Nepal), viajantes a áreas endêmicas e em surtos veiculados por alimentos ou água em áreas não endêmicas, particularmente relacionados com a importação de produtos frescos. O período de incubação é de 1-14 dias (média, sete dias). A infecção pode ser assintomática, causar diarreia autolimitada leve a moderada, ou causar diarreia protraída ou grave. No hospedeiro imunocompetente, a diarreia geralmente dura 10-25 dias, mas pode ser seguida por um padrão recorrente que pode durar

vários meses. A diarreia geralmente é aquosa, algumas vezes explosiva, e é acompanhada, frequentemente, por náusea, vômitos, cólicas abdominais e empachamento. Fadiga profunda e mialgia também têm sido relatadas. A infecção pode ser incomumente grave em pacientes imunocomprometidos. Embora a enfermidade seja autolimitada, ela pode durar várias semanas. O diagnóstico baseia-se no achado de oocistos com 8-10 mm de diâmetro ao exame de espécimes fecais corados para microrganismos ácido-resistentes. O tratamento de escolha é sulfametoxazol-trimetoprima por sete dias.

Warren CA: Cyclosporiasis: An Update. Cur Infect Dis Rep 2009:11:108–112 [PMID: 19239800].

5. Amebas de vida livre

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Meningoencefalite aguda: febre, cefaleia, meningismo, deterioração mental aguda.
- Nadar em água doce, morna, em uma área endêmica.
- Encefalite granulomatosa crônica: início insidioso de deficits neurológicos focais.
- Ceratite: dor, fotofobia, conjuntivite, visão borrada.

Considerações gerais

As infecções por amebas de vida livre são incomuns. Espécies de *Naegleria*, espécies de *Acanthamoeba* e amebas *Balamuthia* têm sido associadas à doença humana, primariamente infecções do SNC.

A meningoencefalite aguda, causada por *Naegleria fowleri*, ocorre principalmente em crianças e adultos jovens. Os pacientes apresentam-se com febre abrupta, cefaleia, náusea e vômitos, meningismo e estado mental diminuído, poucos dias a duas semanas depois de nadar em lagos de água doce morna. A história de natação pode estar ausente. A invasão do SNC ocorre depois da inoculação nasal de *N. fowleri*. A doença é rapidamente progressiva e a morte se segue dentro de uma semana do início.

A encefalite granulomatosa crônica, causada por *Acanthamoeba* ou *Balamuthia*, ocorre mais comumente em pacientes que estão imunocomprometidos por uso de corticosteroide, quimioterapia ou Aids. Não há associação com natação em água doce. Esta doença tem um início insidioso de deficits neurológicos focais, e aproximadamente 50% dos pacientes apresentam cefaleia. Infecções da pele, seios paranasais, ou pulmões com *Acanthamoeba* precedem muitas das infecções do SNC e podem ainda estar presentes no início da doença neurológica. A encefalite granulomatosa progride para um desfecho fatal ao longo de um período de semanas a meses (média de seis semanas).

A ceratite por *Acanthamoeba* é uma infecção da córnea associada a traumatismos pequenos, ou ao uso de lentes de contato moles, em pessoas sadias, afora isso. Os achados clínicos da ceratite por *Acanthamoeba* incluem ceratoneurite radial e infiltrado em anel do estroma. A ceratite amebiana geralmente segue um curso indolente, e, no início, pode se assemelhar à ceratite por herpes simples ou à bacteriana; o atraso no diagnóstico está associado a piores resultados.

Achados clínicos e diagnóstico diferencial

Encefalite amebiana deve ser incluída no diagnóstico diferencial de meningoencefalite aguda, em crianças com uma história de natação recente em água doce. O LCS geralmente é hemorrágico, com contagens de leucócitos que podem ser normais no início da doença, mas que mais tarde variam de 400-2.600/mL com predomínio de neutrófilos, glicose baixa a normal e proteína elevada. O diagnóstico etiológico baseia-se no achado de trofozoítos em um preparado líquido de LCS.

A encefalite granulomatosa é diagnosticada por biópsia de cérebro de áreas radiotransparentes não ampliadas identificadas na TC. O LCS destes pacientes geralmente não é diagnóstico, com uma pleocitose linfocitária, elevação leve a intensa de proteína (> 1.000 mg/dL) e glicose normal ou baixa. Amebas dos gêneros *Acanthamoeba* e *Balamuthia* só foram encontradas no LCS raramente; entretanto, elas podem ser visualizadas em biópsias de cérebro, ou cultivadas do cérebro ou outros tecidos infectados. Ensaios diagnósticos com base em imunofluorescência e PCR estão disponíveis pelo CDC.

A ceratite por *Acanthamoeba* é diagnosticada pelo achado dos trofozoítos em raspados de córnea, ou pelo isolamento da parasita em espécimes de córnea ou culturas de lente de contato.

Prevenção

Visto que a meningite amebiana primária ocorre com baixa frequência, a vigilância ativa de lagos para *N. fowleri* não se justifica. Contudo, na presença de um caso documentado, é aconselhável interditar o lago usado para natação. A ceratite por *Acanthamoeba* pode ser prevenida pela desinfecção pelo calor de lentes de contato, pela armazenagem de lentes em soluções estéreis e pela evitação de usar lentes ao nadar em água doce.

Tratamento

O tratamento da meningoencefalite amebiana aguda causada por *N. fowleri* deve ser tentado com anfotericina B intravenosa em alta dose, com a possível adição de miconazol e rifampicina. O tratamento bem-sucedido da encefalite por *Balamuthia* tem sido relatado pelo uso de uma combinação de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina e um macrolídeo. A encefalite por *Acanthamoeba* deve ser tratada com uma combinação de pentamidina, um composto azólico, flucitosina e sulfadiazina.

A ceratite por *Acanthamoeba* responde bem ao desbridamento cirúrgico, seguido por 3-4 semanas de miconazol tópico a 1% ; isetionato de propamidina a 0,1%; e sulfato de polimixina B, neomicina e bacitracina (Neosporin).

Khan NA: Acanthamoeba: Biology and increasing importance in human health. FEMS Microbiol Rev 2006;30:564 [PMID: 16774587].

Visvesvara GS et al.: Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;50:1–26 [PMID: 17428307]

TRICOMONÍASE

A infecção por *Trichomonas vaginalis* é discutida no Capítulo 42.

INFECÇÕES POR METAZOÁRIOS

INFECÇÕES POR NEMATOIDES

1. Enterobíase (Oxiúros)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Prurido anal.
- Vermes nas fezes ou ovos na pele perianal.

Considerações gerais

Esta infecção mundial é causada por *Enterobius vermicularis*. Os vermes adultos têm cerca de 5-10 mm de comprimento e vivem no cólon; as fêmeas depositam ovos na área perianal, primariamente à noite, o que causa prurido intenso. Coçar contamina os dedos e permite a transmissão de volta para o hospedeiro (autoinfestação) ou para contatos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Embora culpados por muitos tipos de sintomas, os oxiúros só estão definidamente associados ao prurido localizado. Os vermes adultos podem migrar dentro do cólon, ou subindo a uretra ou vagina nas meninas. Eles podem ser encontrados dentro da parede intestinal, no lúmen do apêndice (geralmente um achado incidental pelo patologista), na bexiga e até mesmo na cavidade peritoneal de meninas. A reação granulomatosa que pode estar presente em volta desses vermes ectópicos geralmente é assintomática. A erradicação do verme pode corresponder à cura de infecções recorrentes do trato urinário em algumas meninas.

B. Achados laboratoriais

O teste diagnóstico usual consiste em pressionar um pedaço de fita adesiva transparente sobre o ânus da criança, pela manhã antes do banho, e então colocá-lo sobre uma gota de xileno encima de uma lâmina. O exame microscópico em baixo aumento em geral demonstra os ovos. Ocasionalmente, ovos ou vermes adultos são vistos em espécimes fecais. Os pais também podem notar vermes adultos.

Diagnóstico diferencial

Irritação inespecífica ou vaginite, celulite perianal estreptocócica (geralmente dolorosa, com eritema acentuado) e infecções bacterianas vaginais ou urinárias podem, às vezes, se assemelhar à infecção por oxiúros, embora os sintomas de enterobíase frequentemente sejam tão sugestivos que um teste terapêutico é justificado sem um diagnóstico confirmado.

Tratamento

A. Medidas específicas

Tratar todos os membros do domicílio ao mesmo tempo, para prevenir reinfecções. Como os fármacos não são ativos contra os ovos, a terapia deve ser repetida depois de duas semanas, para matar os vermes adultos recentemente eclodidos.

O pamoato de pirantel é dado como uma dose única (11 mg/kg; máximo de 1 g); ele é seguro e muito efetivo. Mebendazol (100 mg) e albendazol (400 mg) em uma dose única são altamente efetivos para esta infecção, em todas as idades.

B. Medidas gerais

A higiene pessoal deve ser enfatizada. As unhas devem ser mantidas curtas e limpas. As crianças devem usar roupas de baixo para dormir, a fim de diminuir a contaminação dos dedos; as roupas de cama devem ser lavadas frequentemente; as pessoas infectadas devem se banhar pela manhã, removendo, assim, uma grande proporção dos ovos. Embora os ovos possam estar largamente dispersos na casa e múltiplos membros da família infectados, a doença é leve e tratável.

Brown MD: *Enterobius vermicularis*. N Engl J Med 2006;354:e12 [PMID: 16571876].

2. Ascaridíase

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Cólicas abdominais e desconforto.
- Vermes cilíndricos, grandes, brancos ou avermelhados, ou ovos nas fezes.

Considerações gerais

Juntamente com tricocéfalos e ancilostomídeos (ver adiante), *Ascaris* compõe o grupo dos chamados "helmintos transmitidos pelo solo". Este grupo de parasitas causa infecção humana através do contato com ovos ou larvas que sobrevivem no solo úmido dos trópicos e subtrópicos. Mundialmente, mais de um

bilhão de pessoas estão infectadas com uma espécie destes parasitas; em especial nos países menos desenvolvidos; não é incomum que crianças estejam infectadas cronicamente com todos os três vermes. As crianças infestadas com estes helmintos estão em risco aumentado de desnutrição, atraso do crescimento, retardo intelectual e deficits cognitivos e de educação. Juntos, os helmintos transmitidos pelo solo representam uma das causas mundiais mais importantes de retardo do crescimento físico e intelectual.

O *Ascaris lumbricoides* é um parasita humano de distribuição mundial. Ovos eliminados pelos portadores podem permanecer viáveis por meses sob as condições apropriadas do solo. Os ovos contaminam alimentos ou dedos e são ingeridos, subsequentemente, por um novo hospedeiro. As larvas eclodem, penetram a parede intestinal, entram no sistema venoso, atingem os alvéolos são tossidas para cima, deglutidas, e retornam ao intestino delgado, onde amadurecem. A fêmea põe milhares de ovos diariamente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria das infecções com *A. lumbricoides* é assintomática, embora infestações moderadas a maciças estejam associadas a dor abdominal, perda de peso, anorexia, diarreia e vômitos e possam levar à desnutrição. Durante a fase migratória das larvas, pode ocorrer uma pneumonite eosinofílica transitória aguda (síndrome de Löffler). Obstrução intestinal aguda tem sido associada a infestações maciças, o que é mais comum em crianças, devido a seu diâmetro intestinal menor e maior carga de vermes. Raramente, a migração dos vermes pode causar peritonite ou apendicite, secundariamente à perfuração da parede intestinal, e obstrução do ducto biliar, resultando em cólica biliar, colangite ou pancreatite.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito pela observação de vermes grandes (1,5-4 cm), cilíndricos, nas fezes, ou pela detecção microscópica dos ovos.

Tratamento

Como os vermes adultos vivem menos de um ano, a infecção assintomática não precisa ser tratada. Mebendazol (100 mg duas vezes/dia por três dias, ou 500 mg uma vez), pamoato de pirantel (dose única de 11 mg/kg; no máximo 1 g) e albendazol (400 mg em dose única, ou 200 mg em crianças de 1-2 anos de idade) são alta e igualmente efetivos. Nos casos de obstrução intestinal ou biliar, a piperazina (150 mg/kg inicialmente, seguidos por seis doses de 65 mg/kg a cada 12 h por sonda nasogástrica) é recomendada, porque narcotiza os vermes e ajuda a aliviar a obstrução. Contudo, a remoção cirúrgica ocasionalmente é necessária.

Bethony J et al.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521 [PMID: 16679166].

Keiser J er al: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. JAMA 2008;299:1937–1948 [PMID: 18430913].

3. Tricuríase (Tricocéfalos)

Trichuris trichiura é um parasita humano e animal disseminado, comum em crianças vivendo em áreas quentes e úmidas, favoráveis à sobrevivência dos ovos. Os ovos infectantes ingeridos eclodem no intestino delgado superior. Os vermes adultos habitam o ceco e o cólon; os ovos são eliminados e se tornam infecciosos depois de várias semanas no solo. Ao contrário do *Ascaris*, *Trichuris* não tem uma fase tecidual migratória. Sintomas não estão presentes, a menos que a infecção seja intensa, caso em que dor, diarreia, anemia ferropriva e distensão abdominal discreta estejam presentes. Infestações maciças também podem causar prolapso retal e disenteria. A detecção nas fezes dos ovos com a forma característica de barril confirma o diagnóstico. Vermes adultos podem ser vistos no reto em prolapso, ou na proctoscopia; suas cabeças finas permanecem enterradas na mucosa, e as porções posteriores, mais grossas, ficam protrusas. Eosinofilia leve a moderada pode estar presente.

O tratamento da tricuríase com os agentes anti-helmínticos disponíveis atualmente não é satisfatório. Não obstante, o mebendazol (100 mg VO duas vezes/dia durante três dias, ou 500 mg uma vez), ou o albendazol (400 mg em dose única por três dias, ou 200 mg em crianças de 1-2 anos de idade), tende a melhorar os sintomas gastrintestinais.

Bethony J et al.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521 [PMID:16679166].

Keiser J et al.. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. JAMA 2008;299:1937–1948 [PMID: 18430913].

4. Ancilostomose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Anemia ferropriva.
- Desconforto abdominal, perda de peso.
- Ovos nas fezes.

Considerações gerais

Os ancilostomídeos humanos comuns são *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*. Ambos estão disseminados nos trópicos e subtrópicos. O *A. duodenale*, maior, é mais patogênico porque consome mais sangue, até 0,5 mL por verme por dia.

Os adultos habitam o jejuno. Os ovos são eliminados nas fezes e se desenvolvem e eclodem larvas infecciosas no solo quente, úmido, dentro de duas semanas. As larvas penetram a pele humana ao contato, entram no sangue, alcançam os alvéolos, são tossidas para cima e deglutidas e se desenvolvem em

vermes adultos no intestino. Os vermes adultos prendem com suas bocas partes da mucosa, das quais eles sugam sangue. A perda de sangue é a principal sequela da infestação. As taxas de infecção atingem 90% em áreas sem saneamento.

Uma espécie separada, *A. braziliense* (um ancilostomídeo de cães e gatos), causa a dermatite serpiginosa (larva *migrans* cutânea). Esta doença ocorre principalmente nos litorais americanos de águas mornas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com ancilostomose geralmente são assintomáticos; a infecção crônica, entretanto, é uma causa comum de anemia microcítica hipocrômica moderada e grave, e a infestação intensa pode causar hipoproteinemia com edema. Em crianças, a ancilostomose crônica pode levar a retardo do crescimento físico, deficits cognitivos e atraso do desenvolvimento. As larvas geralmente penetram a pele dos pés e causam uma sensação de ferroada ou queimor, seguida por um prurido local intenso e um exantema papulovesiculoso que pode persistir por 1-2 semanas. Pneumonite associada à migração das larvas é incomum e geralmente leve, exceto durante infestações intensas. Dor abdominal em cólica, náusea e/ou diarreia e eosinofilia acentuada podem ser observadas.

B. Achados laboratoriais

Os ovos grandes de ambas as espécies de ancilostomídeos são encontrados nas fezes e são indistinguíveis. Anemia microcítica, hipoalbuminemia, eosinofilia e hematoquezia ocorrem nos casos graves.

Prevenção

A contaminação fecal do solo e o contato da pele com solo potencialmente contaminado devem ser evitados.

Tratamento

A. Medidas específicas

Em uma metanálise recente, o albendazol (400 mg VO em dose única, ou 200 mg em crianças de 1-2 anos de idade) foi significativamente mais eficaz que o mebendazol ou o pamoato de pirantel e é considerado o fármaco de escolha para o tratamento da ancilostomose. Mebendazol (100 mg via oral duas vezes/dia durante três dias) e o pamoato de pirantel (11 mg/kg, até um máximo de 1 g, diariamente por três dias) são opções de segunda linha. O tiabendazol tópico, ou o albendazol ou tiabendazol oral são úteis para a larva *migrans*.

B. Medidas gerais

A terapia com ferro pode ser tão importante quanto a erradicação dos vermes.

Prognóstico

O resultado geralmente é excelente.

Bethony J et al.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521 [PMID: 16679166].

Keiser J et al.: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. JAMA 2008;299:1937–1948 [PMID: 18430913].

5. Estrongiloidíase



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor abdominal, diarreia.
- Eosinofilia.
- Larvas nas fezes e aspirados duodenais.
- Anticorpos séricos.

Considerações gerais

O *Strongyloides stercoralis* é peculiar por ter tanto formas parasitárias como de vida livre; as últimas podem sobreviver no solo por várias gerações. O parasita é encontrado na maioria das regiões tropicais e subtropicais do mundo. Os adultos habitam o tecido da submucosa do duodeno e, ocasionalmente, em outras partes dos intestinos. Os ovos depositados na mucosa eclodem rapidamente; as larvas de primeiro estágio (rabditiformes), portanto, são a forma predominante encontrada nos aspirados duodenais e fezes. As larvas amadurecem rapidamente para o estágio filariforme penetrante dos tecidos e iniciam a autoinfestação interna. As larvas filariformes também habitam o solo e podem penetrar a pele de outro hospedeiro, migrando, subsequentemente, para veias e alvéolos pulmonares, alcançando o intestino quando tossidas para cima e deglutidas.

As crianças mais velhas e os adultos são infectados mais frequentemente que as crianças menores. Mesmo cargas baixas de vermes podem resultar em sintomas clínicos significantes. Os pacientes imunossuprimidos podem desenvolver estrongiloidíase disseminada fatal, conhecida como a síndrome de hiperinfecção. A autoinfecção pode resultar em infecção persistente por décadas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

No sítio da penetração na pele, pode ocorrer uma erupção pruriginosa. Grandes números de larvas migrando podem causar sibilos, tosse e hemoptise. Embora um terço das infecções intestinais sejam assintomáticas, os aspectos mais proeminentes da estrongiloidíase incluem dor abdominal, distensão, diarreia, vômitos e, ocasionalmente, má absorção.

Os pacientes com imunodeficiências celulares e aqueles em terapia com corticosteroide podem desenvolver infecção

disseminada, envolvendo o intestino, os pulmões e as meninges. Sepse por gram-negativos pode complicar a estrongiloidíase disseminada.

B. Achados laboratoriais

O achado de larvas nas fezes, aspirados duodenais ou esputo é diagnóstico. Anticorpos IgG dosados por Elisa ou imunoblot são sensíveis e específicos para *Strongyloides*. Eosinofilia acentuada é comum. Visto que a taxa de detecção de larvas de *Strongyloides* em uma amostra fecal isolada é baixa (~25%), todos os pacientes que tenham visitado uma área endêmica e apresentem sintomas GI devem ser avaliados com três amostras seriadas de fezes (para ovos e parasitas), devendo-se fazer sorologia (Elisa) para *S. stercoralis*. Os pacientes com sintomas pulmonares também devem ter amostras de escarro avaliadas para detecção de *S. stercoralis*.

Diagnóstico diferencial

A estrongiloidíase deve ser diferenciada de doença péptica, doença celíaca, enterite regional ou tuberculosa e ancilostomose. A fase pulmonar pode simular asma ou broncopneumonia. Os pacientes com infestação grave podem apresentar um abdome agudo.

Prevenção e tratamento

Ivermectina (0,2 mg/kg/dia por um ou dois dias) é o fármaco de escolha. Albendazol (400 mg V.O. b.i.d. por sete dias) é uma alternativa sugerida. Recaídas são comuns. Na síndrome de hiperinfecção, 2-3 semanas de tratamento podem ser necessárias. Os pacientes de áreas endêmicas devem ser testados para anticorpos específicos e receber tratamento antes de sofrer imunossupressão.

Segarra-Newnham M: Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. Ann Pharmacother 2007;41:1992–2001 [PMID: 17940124].

6. Larva *migrans* visceral (Toxocaríase)

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Comprometimento visceral, inclusive hepatomegalia, eosinofilia marcante e anemia.
- Tumoração inflamatória ocular posterior ou periférica.
- Títulos elevados de anticorpo no soro ou humor aquoso; demonstração de larvas de *Toxocara* em espécime de biópsia.

Considerações gerais

A larva *migrans* visceral é uma doença mundial. O agente é um ascarídeo intestinal cosmopolita de cães e gatos, *Toxocara canis* ou *Toxocara cati*. Os ovos eliminados por animais infectados contaminam parques e outras áreas frequentadas por crianças pequenas. Crianças com perversão do apetite estão em risco aumentado. Nos EUA, a soropositividade varia de 2,8% em populações não selecionadas, a 23% nos Estados do Sul e 54% em áreas rurais. Os ovos ingeridos eclodem e as larvas penetram a parede intestinal, depois migram para o fígado, pulmões, olhos e outros órgãos, onde morrem e provocam uma reação inflamatória granulomatosa.

Achados clínicos

A. Larva *migrans* visceral

A toxocaríase geralmente é assintomática, mas crianças pequenas (idade 1-5 anos) algumas vezes se apresentam com anorexia, febre, fadiga, palidez, distensão e dor abdominal, náusea, vômitos e tosse. Hepatomegalia é comum, esplenomegalia é incomum, e adenopatia está ausente. O envolvimento pulmonar, em geral assintomático, pode ser prontamente demonstrado pelo exame radiológico. Convulsões são comuns, mas anormalidades neurológicas mais graves são incomuns. Eosinofilia com leucocitose, anemia e testes de função hepática elevados são achados laboratoriais típicos. Elisa é sensível, específico e útil para confirmar o diagnóstico clínico. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente, mas a doença pode durar até seis meses.

B. Larva *migrans* ocular

Esta condição ocorre em crianças mais velhas e em adultos, que se apresentam com uma tumoração ocular inflamatória unilateral, posterior ou periférica. Tipicamente, história de larva *migrans* visceral e eosinofilia estão ausentes. Os títulos de anticorpo contra *Toxocara* estão baixos no soro e altos nos humores vítreo e aquoso.

C. Achados diagnósticos

Hipergamaglobulinemia e iso-hemaglutininas elevadas resultam algumas vezes de reatividade cruzada entre antígenos *Toxocara* e antígenos do sangue humano grupo A e B. O diagnóstico é confirmado pelo encontro de larvas em lesões granulomatosas. A sorologia de Elisa positiva em títulos altos e a exclusão de outras causas de eosinofilia permitem que um diagnóstico presuntivo seja feito, nos casos típicos.

Diagnóstico diferencial

As doenças associadas a eosinofilia devem ser consideradas. Estas incluem triquinose (fígado aumentado não é comum; dor muscular é comum), leucemia eosinofílica (rara em crianças; os eosinófilos têm aspecto anormal), doença vascular do colágeno (aquelas associadas à eosinofilia são raras em crianças pequenas), estrongiloidíase (não há organomegalia; sintomas entéricos são comuns), ascaridíase inicial, eosinofilia tropical (ocorre principalmente na Índia), alergias e síndromes de hipersensibilidade.

Prevenção e tratamento

A. Medidas específicas

O benefício clínico da terapia anti-helmíntica específica não está definido. O tratamento com albendazol (400 mg duas vezes/dia durante cinco dias) ou mebendazol (100-200 mg duas vezes/dia durante cinco dias) está indicado para complicações graves envolvendo o cérebro, o pulmão ou o coração.

B. Medidas gerais

Tratar qualquer causa de perversão do apetite, tal como deficiência de ferro, é importante. Os corticosteroides são usados para tratar inflamação acentuada dos pulmões, olhos, ou outros órgãos. Animais de estimação devem usar vermífugos rotineiramente. Outras crianças no domicílio podem estar infectadas. Eosinofilia leve e testes sorológicos positivos podem representar a única pista da infecção. A terapia não é necessária para estes indivíduos.

7. Triquinose



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Vômitos, diarreia e dor dentro de uma semana após a ingestão de carne infectada.
- Febre, edema periorbitário, mialgia e eosinofilia acentuada.

Considerações gerais

Trichinella são vermes cilíndricos pequenos que habitam porcos e vários outros animais comedores de carne. Atualmente, há oito espécies reconhecidas de *Trichinella*, com *Trichinella spiralis* sendo a mais comumente reconhecida e mais adaptada a suínos domésticos e selvagens. A fonte mais importante de infecção humana mundialmente é o porco doméstico, mas, na Europa, a carne de javalis e cavalos causou vários surtos proeminentes. O ciclo humano começa com a ingestão de larvas viáveis na carne mal cozida. No intestino, as larvas se desenvolvem em vermes adultos, que copulam e produzem centenas de larvas. Estas entram na corrente sanguínea e migram para os músculos estriados, onde continuam a crescer e, finalmente, encistam. Os sintomas são causados pela resposta inflamatória nos intestinos ou músculos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A maioria das infecções é assintomática. A gravidade da doença clínica é fortemente correlacionada com o número de larvas ingeridas. A infecção pode ser dividida em duas fases: uma fase intestinal e uma fase muscular (ou sistêmica). A penetração inicial no intestino pode causar febre, cefaleia, calafrios e queixas gastrintestinais dentro de uma semana depois da ingestão de carne contaminada. Isto pode progredir para a forma miopática clássica, que consiste em febre, edema palpebral ou facial, mialgia e fraqueza. Complicações, inclusive miocardite, doença tromboembólica e encefalite, ocorrem ocasionalmente. O principal processo patológico da triquinose é a vasculite e pode ser manifestado por um exantema maculopapular, sangramento subungueal, conjuntivite e hemorragias subconjuntivais, cefaleias, tosse seca e movimentação dolorosa dos músculos oculares. Comprometimento cerebral grave, ou miocardite, pode ser fatal. Os sintomas geralmente atingem um pico depois de 2-3 semanas, mas podem durar meses. As crianças, tipicamente, têm achados clínicos e laboratoriais mais leves que os adultos.

B. Diagnóstico

O diagnóstico de triquinose deve basear-se em três critérios principais: (1) achados clínicos (febre, mialgias, edema palpebral e/ou facial, sintomas gastrintestinais, e hemorragias subconjuntivais, subungueais e retinianas); (2) achados laboratoriais (eosinofilia inespecífica e níveis aumentados de enzimas musculares, detecção de anticorpos e/ou detecção de larvas em uma biópsia de músculo); e (3) investigação epidemiológica.

Diagnóstico diferencial

Os sintomas clássicos são patognomônicos, se houver consciência da doença. Ela tem de ser diferenciada de patógenos gastrintestinais, glomerulonefrite, doença do soro, dermatomiosite, febre tifoide, sinusite, *influenza* com miopatia, toxocaríase e esquistossomose invasiva.

Prevenção

Como um exame microscópico precisa ser realizado, a carne nos EUA não é inspecionada para triquinose. Embora todos os Estados exijam a cocção dos alimentos para porcos, os ciclos de porco para porco e porco para rato podem continuar. Toda a carne de porco e de animais selvagens (p. ex., urso ou morsa) deve ser aquecida a pelo menos 65°C. O congelamento da carne a pelo menos –15°C por três semanas também pode prevenir a transmissão. Animais usados para alimentação não devem ser alimentados com — ou ter acesso a — carne crua.

Tratamento

O albendazol é o fármaco de escolha para o tratamento da triquinose, pois níveis plasmáticos são atingidos de forma mais confiável que com o mebendazol. A dose recomendada de albendazol é de 400 mg duas vezes/dia durante 8-14 dias. O mebendazol é uma alternativa aceitável e pode ser dado em uma dose de 200-400 mg três vezes por dia durante três dias, seguido por 400-500 mg três vezes por dia durante 10 dias. Corticosteroides concomitantes (prednisona, 30-60 mg/dia por 10-15 dias) são usados para o tratamento de sintomas graves. A administração de analgésicos às vezes é necessária.

Prognóstico

O prognóstico para os casos graves com complicações cardíacas e cerebrais é ruim, com uma taxa de letalidade em torno de 5%. Em casos mais leves, o prognóstico é bom, e a maioria dos sintomas do paciente desaparece dentro de 2-6 meses.

Gottstein B et al.: Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. Clin Micro Rev 2009;22:127–145 [PMID: 19136437].

Ozdemir D et al.: Acute trichinellosis in children compared with adults. Pediatr Infect Dis J 2005:24:897 [PMID: 16220088].

8. Infecções por Nematelminto do Guaxinim

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Meningoencefalite eosinofílica ou encefalopatia.
- Larva *migrans* ocular.
- Contato com guaxinins ou fezes de guaxinim.

Considerações gerais

As infecções humanas com *Baylisascaris procyonis* — o nematelminto do guaxinim — são reconhecidas de forma crescente, particularmente em crianças. O hospedeiro definitivo deste ascarídeo é o guaxinim. Seres humanos que ingerem os ovos excretados em fezes de guaxinim tornam-se hospedeiros intermediários, quando as larvas penetram o intestino e se disseminam pela corrente sanguínea para o cérebro, olhos, vísceras e músculos. Idade jovem, perversão do apetite e exposição a fezes de guaxinim (p. ex., ao acampar) representam os principais fatores de risco para esta infecção. A maioria das infestações é assintomática, mas ocorrem casos de encefalite grave (larva *migrans* neural) e endoftalmia (larva *migrans* ocular). Tipicamente, os sintomas começam 2-4 semanas depois da contaminação. As infecções do SNC apresentam-se, caracteristicamente, como uma encefalite aguda, rapidamente progressiva, com pleocitose eosinofílica do LCS (varia de 4-68% na pleocitose leve, entre 1 e 125 células/mm^3). Tanto as infecções do SNC como as oculares assemelham-se a outras infecções de larva *migrans*, como a toxocaríase; portanto, *B. procyonis* deve ser considerado no diagnóstico diferencial destas infecções, quando a sorologia para *Toxocara* for negativa. O diagnóstico de *B. procyonis* é estabelecido pela observação de larvas ao exame de biópsias de tecidos, ou pela sorologia (do soro ou LCS), e deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer pessoa com eosinofilia no LCS. Não se tem demonstrado que os fármacos anti-helmínticos tenham algum efeito benéfico pata o tratamento da infestação por *Baylisascaris*, pois eles carecem de efeitos larvicidas em tecidos humanos. Não obstante, o albendazol (20-40 mg/kg/dia por 1-4 semanas) tem sido usado para tratar a maioria dos casos, juntamente com fármacos anti-inflamatórios. O prognóstico é reservado, pois a resolução completa dos sintomas não foi obtida até agora. O tratamento profilático imediato com albendazol deve ser considerado para aqueles expostos a fezes ou gaiolas de guaxinins.

Gavin PJ et al.: Baylisascariasis. Clin Microbiol Rev 2005;18:703 [PMID: 16223954].

Graeff-Teixeira C et al.: Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. Clin Microbiol Rev 2009;22:322–348 [PMID: 19366917].

INFECÇÕES POR CESTOIDES (FASCÍOLAS)

1. Teníase e cisticercose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Dor abdominal leve; eliminação de segmentos de vermes (teníase).
- Convulsões focais, cefaleias (neurocisticercose).
- Cisticercos presentes em espécimes de biópsia, em radiografias simples (como massas calcificadas), ou nas imagens de TC ou ressonância magnética (RM).
- Proglótides e ovos nas fezes; anticorpos específicos no soro ou LCS.

Considerações gerais

Os porcos representam o hospedeiro intermediário habitual do platelminto *Taenia solium*. A cisticercose humana ocorre quando os ovos, que são excretados nas fezes de uma pessoa infectada com o parasita, são ingeridos. É importante assinalar que a cisticercose não pode ser adquirida pela ingestão de carne de porco. A ingestão de carne de porco infectada resulta na infestação pelo verme adulto (teníase), porque a carne de porco infectada contém os cistos larvários que se desenvolvem em vermes adultos, mas não contém os ovos que causam cisticercose.

As larvas liberadas de ovos ingeridos se encistam em uma variedade de tecidos, especialmente músculo e cérebro. A maturação larvária completa ocorre em dois meses, mas os cistos causam pouca inflamação até que morrem, meses a anos mais tarde. Segue-se edema inflamatório com calcificação ou desaparecimento do cisto. Uma tumoração lentamente expansiva de cistos estéreis na base do cérebro pode causar hidrocefalia obstrutiva (cisticercose racemosa).

O *T. solium* e o platelminto da carne bovina (*Taenia saginata*), que causa teníase, mas não cisticercose, são distribuídos mundialmente. A contaminação de alimentos por ovos em fezes humanas possibilita a propagação de pessoa a pessoa, sem exposição a carne ou viagem a áreas endêmicas. Casos assintomáticos são comuns, mas *T. solium* é a infecção do SNC por helminto mais comum e uma causa importante de epilepsia adquirida em todo o mundo.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Teníase — Na maioria das infecções por cestoides, a única manifestação clínica é a eliminação de proglótides fecais, que são fragmentos brancos, móveis, de 1-2 cm de tamanho. Ocasionalmente, eles rastejam para fora sobre a pele e perna abaixo, em especial o maior, *T. saginata*. As crianças podem albergar o verme adulto por anos e se queixar de dor abdominal, anorexia e diarreia.

2. Cisticercose — Na forma parenquimatosa, o parasita se aloja no cérebro como um cisto único, ou múltiplos cistos. A inflamação pericística resulta na formação de granuloma, que é a causa de convulsões na maioria dos pacientes. Há quatro estágios de desenvolvimento de um cisto larvário parenquimatoso: vesicular, coloide, nodular e calcificado. O cisto vesicular é viável, onde o escólex existe como um nódulo excêntrico dentro do cisto, e há pouco ou nenhum crescimento devido a uma resposta imune limitada do hospedeiro. Quando o escólex morre, ou devido à resposta imune do hospedeiro, ou ao tratamento cisticida, um líquido migra dos cistos em degeneração para o parênquima circundante e incita uma forte resposta imune, caracterizada por um crescimento forte na TC ou RM. Esse cisto, que não tem um escólex bem definido, é o coloide. À medida que o cisto se degenera mais, ele se desenvolve em cisto nodular e, finalmente, o cisto degenerado se calcifica, o que é reconhecido como uma calcificação pontilhada na TC. Cistos cerebrais podem permanecer silenciosos ou causar convulsões, cefaleia, hidrocefalia e meningite basilar. Raramente, a medula espinal é envolvida. A neurocisticercose se manifesta em uma média de cinco anos depois da exposição, mas pode causar sintomas no primeiro ano de vida. Nos olhos, os cistos causam sangramento, descolamento da retina e uveíte. O diagnóstico definitivo requer a demonstração histológica de larvas ou da membrana do cisto. Frequentemente, o diagnóstico presuntivo é feito pelas características dos cistos vistos na TC ou RM. A presença de ovos de *T. solium* nas fezes, o que é incomum na cisticercose, dá suporte ao diagnóstico.

B. Achados laboratoriais

A neuroimagem é o suporte principal do diagnóstico de neurocisticercose. O diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente que tenha morado em uma área endêmica e apresente um quadro clínico compatível e lesões sugestivas nas imagens de TC.

Ovos ou proglótides podem ser encontrados nas fezes ou na pele perianal (usando-se o método de fita gomada empregado para oxiúros). Os ovos de ambas as espécies de tênia são idênticos. As espécies são identificadas pelo exame de proglótides.

A eosinofilia periférica é mínima ou ausente. Eosinofilia no LCS é vista em 10-75% dos casos de neurocisticercose; sua presença dá suporte a um diagnóstico afora isso presuntivo.

Títulos de anticorpo por Elisa são finalmente positivos em até 98% dos espécimes de soro, e mais de 75% dos espécimes de LCS dos pacientes com neurocisticercose. Os cistos solitários estão associados à soropositividade com menor frequência que os cistos múltiplos. Títulos altos tendem a se correlacionar com doença mais grave. Os títulos no LCS são mais elevados se os cistos estiverem perto das meninges.

O diagnóstico diferencial de neurocisticercose inclui granuloma tuberculoso, microabscessos, meningoencefalite focal, cisto aracnoide, neoplasias e lesões vasculares.

Tratamento

A. Teníase

O praziquantel (5-10 mg/kg uma vez) e o albendazol são igualmente efetivos. Fezes livres de segmentos ou ovos por três meses sugerem cura.

B. Cisticercose

As modalidades de tratamento disponíveis para neurocisticercose incluem agentes cisticidas (para matar larvas), corticosteroides (para diminuir ou prevenir a resposta inflamatória), fármacos antiepilépticos e cirurgia (para remover cistos ou para colocação de uma derivação para hidrocefalia). O uso de terapia cisticida é um tanto controvertido, mas a maioria dos especialistas recomendaria tratamento com um agente cisticida na maioria dos casos de neurocisticercose, exceto em pacientes com lesões inativas, calcificadas. Em pacientes com cistos parenquimatosos viáveis, a terapia cisticida diminui a carga de parasitas e o número de convulsões. De modo semelhante, o tratamento cisticida está associado à resolução mais completa e mais rápida das imagens e menos convulsões, em pacientes com uma lesão crescente única, pequena.

O albendazol, 15 mg/kg/dia (máximo, 800 mg), dividido em duas doses diárias por oito dias, é o tratamento de escolha. A morte das larvas pode resultar em piora clínica, devido ao edema inflamatório. Uma série curta de dexametasona pode diminuir estes sintomas. Os corticosteroides são tratamento obrigatório para grandes cistos intraventriculares e encefalite (dexametasona, 4-30 mg/dia, ou prednisolona, 1 mg/kg/dia pelo tempo necessário). Cistos subaracnoideos gigantes podem requerer mais de um ciclo de terapia ou cirurgia (ou ambos). Estudos de imagem de acompanhamento a cada vários meses ajudam a avaliar a resposta ao tratamento.

Prevenção

A prevenção requer cocção apropriada da carne, lavagem cuidadosa de hortaliças e frutas cruas, tratamento de portadores intestinais, evitação do uso de excremento humano para fertilizante e provimento de instalações sanitárias apropriadas.

Prognóstico

O prognóstico é bom na teníase intestinal. Os sintomas associados a poucos cistos cerebrais podem desaparecer em poucos meses; infecções cerebrais intensas podem causar a morte ou deficiência neurológica crônica.

Del Brutto OH et al.: Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: Albendazole and praziquantel. Ann Intern Med 2006;145:43 [PMID: 16818928].

Garcia HH et al.: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. N Engl J Med 2004;350:249 [PMID: 14724304].

Graeff-Teixeira C et al.: Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. Clin Microbiol Rev 2009;22:322–348 [PMID: 19366917].

Sinha S, Sharma BS: Neurocysticercosis: A review of current status and management. J Clin Neurosci 2009;16:867–876 [PMID: 19394828].

2. Himenolepíase

Hymenolepis nana — o cestoide humano cosmopolita — é um parasita comum de crianças; *Hymenolepis diminuta* — o cestoide do rato — é raro. O primeiro é capaz de causar autoinfestação. Larvas eclodidas de ovos ingeridos penetram a parede intestinal e depois reentram no lúmen para amadurecer em formas adultas. Seus ovos são infecciosos imediatamente, para o mesmo hospedeiro ou um novo. O adulto tem apenas poucos centímetros de comprimento. O achado de ovos característicos nas fezes é diagnóstico.

H. diminuta tem um estágio intermediário em pulgas de ratos e outros insetos; as crianças se infectam quando ingerem esses insetos.

Infecções leves com qualquer dos dois cestoides geralmente são assintomáticas; a infestação intensa pode causar diarreia e dor abdominal. A terapia é com praziquantel (25 mg/kg uma vez).

3. Equinococose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Tumores císticos do fígado, pulmões, rins, ossos, cérebro e outros órgãos.
- Eosinofilia.
- Urticária e prurido se cistos romperem.
- Protoscoleces, ou cistos secundários, no cisto primário.
- Sorologia positiva.
- Evidência epidemiológica de exposição.

Considerações gerais

Cães, gatos e outros carnívoros são os hospedeiros do *Echinococcus granulosus*. A equinococose cística e alveolar (doença hidátida) causa morbidade e mortalidade significante no mundo inteiro. As áreas endêmicas incluem Austrália, Nova Zelândia e sudoeste dos EUA, inclusive reservas de nativos americanos onde o pastoreio é praticado. O verme adulto habita os intestinos de carneiros, e ovos são eliminados nas fezes. Quando ingeridos por seres humanos, os ovos eclodem e as larvas penetram a mucosa intestinal e se disseminam via corrente sanguínea para produzir cistos; os sítios primários de envolvimento são o fígado (60-70%) e os pulmões (20-25%). Um cisto unilocular é muito comum. Ao longo dos anos, o cisto pode alcançar 25 cm de diâmetro, embora a maioria seja muito menor. Os cistos de *Echinococcus multilocularis* têm múltiplos lóculos e demonstram crescimento mais rápido.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As manifestações clínicas da equinococose são variáveis e dependem primariamente do sítio, do tamanho e da condição dos cistos. As velocidades de crescimento dos cistos são variáveis e ficam entre 1 e 5 cm de diâmetro por ano. Um cisto de crescimento lento é razoavelmente bem tolerado, até que ele cause disfunção devido a seu tamanho. Os cistos do fígado podem causar hepatomegalia, dor no quadrante superior direito, náusea e vômitos. Se um cisto se rompe, a liberação súbita de seu conteúdo pode resultar em uma reação alérgica grave. Os cistos podem causar obstrução biliar. A maioria dos cistos hepáticos é do lobo direito.

A ruptura de um cisto pulmonar causa tosse, dispneia, sibilos, urticária, dor torácica e hemoptise; o cisto e resquícios do verme são encontrados no esputo. Cistos cerebrais podem causar sinais neurológicos focais e convulsões; cistos renais causam dor e hematúria; cistos ósseos causam dor.

B. Achados laboratoriais

A presença de uma tumoração com aspecto de cisto em uma pessoa com exposição epidemiológica apropriada dá suporte ao diagnóstico. TC, RM e ultrassonografia são úteis para o diagnóstico de lesões profundas. A ultrassonografia abdominal é a ferramenta diagnóstica utilizada mais largamente. Ensaios de anticorpos são úteis para confirmação de um diagnóstico presuntivo, mas alguns pacientes com equinococose não têm uma resposta imune detectável (isto é relacionado à integridade do cisto e à sequestração de antígenos de equinococos dentro do cisto). Elisa é o método mais usado para testes de anticorpos.

A confirmação pode ser obtida por aspiração com agulha fina guiada por ultrassom, acoplada com exames parasitológicos para protoscoleces, acúleos rostelares, antígenos, ou DNA. Eosinofilia está presente em apenas cerca de 25% dos pacientes. Testes sorológicos são úteis para diagnóstico e acompanhamento de terapia.

C. Estudos de imagem

Os cistos pulmonares ou ósseos podem ser visíveis em radiografias simples. Outras técnicas de imagem são preferidas para cistos em outros órgãos. A visualização de cistos secundários é altamente sugestiva de equinococose.

Diagnóstico diferencial

Tumores, abscesso piogênico ou amebiano, tuberculose cavitária (pulmonar), micoses e cistos benignos devem ser considerados.

Complicações

A pior complicação é a ruptura súbita de um cisto, com anafilaxia e morte. Se o paciente sobrevive, uma infecção secundária pela semeadura de cistos secundários pode ocorrer. Colapso

segmentar de pulmão, infecções bacterianas secundárias, efeitos da pressão intracraniana aumentada e lesão renal grave devido a cistos renais são outras complicações potenciais.

Tratamento

A terapia definitiva de *E. multilocularis* requer a remoção cirúrgica meticulosa dos cistos. Um cirurgião familiarizado com esta doença deve ser consultado. O tratamento médico pode ter benefício adicional, particularmente na doença disseminada, e tem sido mostrado que a quimioterapia isolada cura cerca de um terço dos pacientes. Albendazol (10-15 mg/kg/dia por três meses), às vezes com adição de praziquantel, é o esquema de escolha. Uma terceira opção de tratamento é um procedimento em quatro passos (PAIR; punção, aspiração, injeção e reaspiração). Este procedimento consiste em (1) punção percutânea usando guia de ultrassom, (2) aspiração do conteúdo líquido, (3) injeção de um agente protoscolicida (etanol a 95% ou solução salina hipertônica por pelo menos 15 minutos), e (4) reaspiração. PAIR está indicado para aqueles que não podem ser submetidos à cirurgia. Se o cisto vazar ou romper, os sintomas alérgicos devem ser tratados imediatamente.

Prognóstico

Os pacientes com grandes cistos hepáticos podem ser assintomáticos por anos. A cirurgia frequentemente é curativa para cistos do pulmão e fígado, mas nem sempre para cistos em outras localizações.

Moro P, Schantz PM: Echinococcosis: A review. Int J Infect Dis 2009;13:125–133.

INFECÇÕES POR TREMATÓDEOS

Esquistossomose

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Erupção pruriginosa transitória após exposição à água doce.
- Febre, urticária, artralgias, tosse, linfadenite e eosinofilia.
- Perda de peso, anorexia, hepatoesplenomegalia ou hematúria, disúria.
- Ovos nas fezes, urina, ou espécimes de biópsia retal.

Considerações gerais

A esquistossomose, uma das doenças parasitárias sérias mais comuns, é causada por várias espécies de fascíolas do gênero *Schistosoma*. *Schistosoma japonicum, Schistosoma mekongi* e *Schistosoma mansoni* envolvem os intestinos, e *Schistosoma haematobium,* o trato urinário. As duas primeiras espécies são encontradas no leste e Sudeste Asiático; *S. mansoni,* na África tropical, Caribe e partes da América do Sul; e *S. haematobium,* na África setentrional.

A infecção é causada por larvas que nadam livremente (cercárias), que emergem dos hospedeiros intermediários, certas espécies de caramujos de água doce. As cercárias penetram a pele humana, migram para o fígado e amadurecem em formas adultas, que migram, então, através da veia porta para se alojarem nas veias da bexiga (*S. haematobium*), veias mesentéricas superiores (*S. mekongi* e *S. japonicum*), ou veias mesentéricas inferiores (*S. mansoni*). A doença clínica resulta primariamente da inflamação causada pelos muitos ovos que são postos nos tecidos perivasculares, ou que embolizam o fígado. O escape de ovos para dentro do lúmen do intestino ou bexiga possibilita a visualização microscópica e o diagnóstico em espécimes de fezes ou urina, assim como a contaminação de água doce e a infecção dos caramujos hospedeiros que os ingerem.

Achados clínicos

Grande parte da população em áreas endêmicas é infectada, porém assintomática. Somente as infestações intensas produzem sintomas.

A. Sinais e sintomas

A penetração de cercárias pode causar uma erupção pruriginosa; a migração das larvas pode causar febre, urticária e tosse. A fase de maturação de algumas formas pode provocar hepatoesplenomegalia dolorosa à palpação, seguida por dias a semanas de febre e mal-estar geral, enquanto os vermes migram para seu destino final. A infestação da bexiga resulta em disúria, hematúria, refluxo, cálculos e incontinência. Pielonefrite secundária e obstrução ureteral podem ocorrer. A infecção intestinal geralmente é assintomática. Os estágios finais da doença, causados pelo parasita nas veias mesentéricas, são caracterizados por fibrose hepática, hipertensão portal, esplenomegalia, ascite e sangramento de varizes esofágicas. A inflamação crônica no trato urinário, associada a infecções por *S. haematobium*, pode resultar em uropatia obstrutiva, cálculos, infecção, câncer da bexiga, fístulas e anemia devido à hematúria crônica. Granulomas da medula espinal, e paraplegia causada por embolia de ovos no plexo de Batson têm sido relatados.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito pelo achado de ovos específicos para a espécie nas fezes (*S. japonicum, S. mekongi, S. mansoni* e, ocasionalmente, *S. haematobium*) ou urina (*S. haematobium* e, ocasionalmente, *S. mansoni*). Se não forem encontrados ovos, métodos de concentração devem ser usados. Uma biópsia retal pode revelar *S. mansoni*, e deve ser feita se outros espécimes forem negativos. A eosinofilia periférica é comum, e eosinófilos podem ser vistos na urina.

Prevenção

A melhor prevenção é evitar o contato com água doce contaminada em áreas endêmicas. Esforços para destruir os caramujos hospedeiros têm sido bem-sucedidos em áreas de desenvolvimento econômico acelerado.

Tratamento

A. Medidas específicas

Praziquantel é o tratamento de escolha para esquistossomose. Uma dosagem de 40 mg/kg/dia em duas doses fracionadas (*S. mansoni* ou *S. haematobium*), ou 20 mg/kg três vezes por dia (*S. japonicum* ou *S. mekongi*) é muito efetiva e atóxica. O praziquantel não tem efeito sobre ovos e vermes imaturos e, portanto, uma repetição da dose 4-6 semanas mais tarde às vezes é necessária. Oxamniquine (20 mg/kg/dia em duas doses uma vez por dia) é um regime alternativo para o tratamento da infecção por *S. mansoni*.

B. Medidas gerais

Terapia da deficiência nutricional ou de infecções bacterianas secundárias pode ser necessária. O trato urinário do paciente deve ser avaliado cuidadosamente na infecção por *S. haematobium*; uma cirurgia reparadora pode ser necessária. A fibrose hepática requer avaliação cuidadosa do sistema venoso portal, e manejo cirúrgico da hipertensão portal, quando for apropriado.

Prognóstico

A terapia diminui a carga de vermes e o tamanho do fígado, apesar da exposição continuada em áreas endêmicas. A doença inicial responde bem ao tratamento, mas uma vez que tenha ocorrido tecido cicatricial significante, ou inflamação grave, a erradicação dos parasitas é pouco benéfica.

Gryseels B et al.: Human schistosomiasis. Lancet 2006;368:1106 [PMID: 16997665].

INFECÇÕES FÚNGICAS

Os fungos podem ser classificados como leveduras, que são unicelulares e se reproduzem por gemulação; como bolores, que são multicelulares e consistem em estruturas tubulares (hifas) que crescem por alongamento e ramificação; ou como fungos dimórficos, que podem existir como leveduras ou como bolores, dependendo das condições ambientais. A classificação de acordo com aspectos anatômicos e epidemiológicos é mostrada no Quadro 41-6.

Nos EUA, doença sistêmica em hospedeiros normais é causada comumente por três organismos — *Coccidioides, Histoplasma* e *Blastomyces*, que são restritos a certas áreas geográficas. Residência anterior ou viagem em tais áreas, mesmo por um período curto, é um pré-requisito para inclusão no diagnóstico diferencial. Destes três, o *Histoplasma* recidiva mais frequentemente anos mais tarde em pacientes que são imunossuprimidos.

A imunossupressão (especialmente da imunidade mediada por células T), corpos estranhos (p. ex., cateteres centrais), ulceração da mucosa gastrintestinal e respiratória, queimaduras graves, terapia antimicrobiana de largo espectro, desnutrição, infecção por HIV e neutropenia ou defeitos dos neutrófilos são os principais fatores de risco para doença fúngica oportunista.

O diagnóstico laboratorial pode ser difícil, em razão do número pequeno de fungos presentes em algumas lesões, do crescimento

Quadro 41-6 Infecções fúngicas pediátricas

Tipo	Agentes	Incidência	Diagnóstico	Testes diagnósticos	Terapia	Prognóstico
Superficial	*Candida*[a] Dermatófitos *Malassezia*	Muito comum	Simples	Preparado de KOH	Tópica	Bom
Subcutânea	*Sporothrix*[a]	Incomum	Simples[b]	Cultura	Oral	Bom
Sistêmica: hospedeiro normal (endêmica)	*Coccidioides* *Histoplasma* *Blastomyces*	Comum: regional	Frequentemente presuntivo	Radiografia de tórax; sorologia, detecção de antígenos (histoplasmose; blastomicose); histologia; cultura de líquido corporais ou tecidos	Nenhuma[c] ou sistêmica	Bom
Sistêmica: infecção oportunista	*Candida*[a] *Pneumocystis*[d] *Aspergillus* Mucorales *Malassezia* *Pseudallescheria* *Cryptococcus*	Incomum	Difícil[e]	Biópsia de tecido, cultura, detecção de antígenos (criptococose)	Sistêmica, prolongada	Ruim, se a terapia for retardada e em hospedeiros gravemente imunocomprometidos

[a]*Candida* e *Sporothrix*, em pacientes imunocomprometidos, podem causar doença grave, rapidamente progressiva, e necessitar de terapia sistêmica.
[b]A esporotricose pode requerer biópsia para o diagnóstico.
[c]Frequentemente autolimitada no hospedeiro normal.
[d]Infecta muitos hospedeiros normais de modo assintomático.
[e]Exceto *Cryptococcus*, que frequentemente é diagnosticado por detecção de antígeno.
KOH, hidróxido de potássio.

lento de alguns organismos e da dificuldade de distinguir a colonização normal de superfícies mucosas da infecção. Uma biópsia de tecido com colorações para fungos e cultura é o melhor método para diagnosticar a doença sistêmica por alguns fungos. Hemoculturas repetidas podem ser negativas, mesmo na presença de infecções intravasculares. Testes sorológicos são úteis para diagnosticar coccidioidomicose e histoplasmose, e a detecção de antígeno tem utilidade para o diagnóstico de histoplasmose, criptococose e aspergilose, em circunstâncias limitadas.

As infecções fúngicas superficiais comuns do cabelo e da pele são discutidas no Capítulo 14.

BLASTOMICOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em uma área endêmica.
- Em pacientes imunocompetentes, mais frequentemente uma doença autolimitada semelhante à gripe; pneumonia aguda ocorre em uma minoria de casos.
- As complicações incluem pneumonia progressiva e doença disseminada (SNC, pele, ossos e articulações, trato geniturinário).
- Diagnóstico por cultura de espécimes de broncoscopia, pele, ou outro tecido.

Considerações gerais

O fungo causador, *Blastomyces dermatitidis*, é encontrado no solo, primariamente nos vales dos rios Mississippi e Ohio, e adicionalmente nos estados do Sudeste e Centro-Sul, e nos estados fronteiriços aos Grandes Lagos. A transmissão é por inalação de esporos. Doença subclínica é comum. Em crianças, as taxas de infecção são similares em ambos os sexos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção primária não é reconhecida ou produz pneumonia. Os sintomas agudos incluem tosse, dor torácica, cefaleia, perda de peso e febre, ocorrendo várias semanas ou meses após a inoculação. A infecção, mais frequentemente, é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Em alguns pacientes, uma doença pulmonar progressiva indolente ocorre depois de um período de incubação de 30-45 dias. As lesões cutâneas geralmente representam doença disseminada; a inoculação local primária é rara. As lesões de pele são lentamente progressivas e ulcerosas, com uma borda aguda, elevada, ou aspecto verrucoso. A doença óssea se assemelha a outras formas de osteomielite crônica. Em crianças, lesões líticas cranianas são típicas, mas ossos longos, vértebras e pelve podem estar envolvidos. Doença extrapulmonar acontece em 25-40% dos pacientes com doença progressiva. Um exame radiográfico de corpo total é aconselhável, quando a blastomicose é diagnosticada na pele ou outro sítio extrapulmonar. Gânglios linfáticos e cérebro podem estar envolvidos, mas o comprometimento do trato geniturinário característico da disseminação em adultos é raro em crianças na pré-puberdade.

B. Achados laboratoriais

Uma resposta supurativa inicial é seguida por um aumento do número de células mononucleares, e então pela formação de granulomas não caseosos. O diagnóstico requer isolamento ou visualização do fungo. Espécimes pulmonares (esputo, aspirados traqueais ou biópsia de pulmão) podem ser positivos usando-se colorações convencionais, ou colorações de parede da célula fúngica. As leveduras em gemulação têm paredes espessas, refringentes, e são muito grandes e distintas. O fungo pode ser cultivado prontamente na maioria dos laboratórios, mas são necessárias 1-2 semanas. Os espécimes de esputo são positivos em mais de 80% dos casos, e quase todos os lavados brônquicos e lesões cutâneas são positivos em 80-100%. Os testes sorológicos geralmente não são úteis para o diagnóstico. Um método Elisa de detecção de antígeno, semelhante ao usado para histoplasmose, pode detectar o antígeno *Blastomyces* na urina e em outros líquidos corpóreos; seu papel no diagnóstico ainda está para ser determinado.

C. Estudos de imagem

Consolidação radiográfica e infiltrados intersticiais fibronodulares e alveolares são típicos; derrames pleurais, gânglios hilares e cavernas são menos comuns. A escassez de cavitação distingue a blastomicose aguda da histoplasmose e tuberculose. Padrões miliares também ocorrem na infecção aguda. Doença crônica pode se desenvolver nos lobos superiores, com cavernas e infiltrações fibronodulares semelhantes às vistas na tuberculose, porém, ao contrário da tuberculose ou histoplasmose, essas lesões raramente caseificam ou calcificam.

Diagnóstico diferencial

A infecção pulmonar primária se parece com infecções agudas virais, bacterianas ou por micoplasma. A blastomicose deve ser considerada quando uma infecção pulmonar significante em uma área endêmica não responde à antibioticoterapia. A infecção subaguda simula tuberculose, histoplasmose e coccidioidomicose. A doença pulmonar crônica ou disseminada deve ser diferenciada de câncer, tuberculose ou outras infecções fúngicas.

Tratamento

A terapia recomendada para infecções moderadamente graves ou potencialmente fatais (em especial, no paciente imunocomprometido), ou do SNC, é a anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg por via intravenosa) por 1-2 semanas, ou até a melhora, ou uma formulação lipídica (3-5 mg/kg/dia via intravenosa). Isto é seguido por itraconazol oral (6-8 mg/kg/dia) durante seis meses. Os níveis do fármaco itraconazol são valiosos para monitoração da terapia

com este medicamento em pacientes gravemente enfermos. A blastomicose pulmonar leve não requer tratamento. Contudo, a blastomicose leve a moderada frequentemente é tratada com itraconazol oral (6-8 mg/kg/dia) por 6-12 meses. A doença óssea pode precisar de um ano inteiro de terapia com itraconazol. Desbridamento cirúrgico é requerido para osso desvitalizado, drenagem de abscessos grandes e lesões pulmonares que não respondem ao tratamento medicamentoso.

Chapman SW et al.: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:1801 [PMID: 18462107].

Hage CA et al.: Diagnosis of pulmonary histoplasmosis and blastomycosis by detection of antigen in bronchoalveolar lavage fluid using an improved second-generation enzyme-linked immunoassay. Respir Med 2007;101:43 [PMID: 16753290].

McKinnell JA, Pappas PG: Blastomycosis: New insights into diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chest Med 2009;30:227 [PMID: 19375630

CANDIDÍASE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Em indivíduos normais ou imunossuprimidos: infecções superficiais ("sapinho" ou ulcerações orais, vulvovaginite, erupção intertriginosa eritematosa com lesões satélites); fungemia relacionada com dispositivos intravasculares.
- Em indivíduos imunossuprimidos: infecções sistêmicas (renais, hepáticas, esplênicas, pulmonares ou abscessos cerebrais); lesões retinianas em pontos de algodão; nódulos subcutâneos.
- Em ambas as populações de pacientes: leveduras em gemulação e pseudo-hifas são vistas em espécimes de biópsia, líquidos corpóreos ou raspados de lesões; cultura positiva.

Considerações gerais

A candidíase é causada por *Candida albicans* em 60-80% dos casos; infecção sistêmica similar pode ser devido a *Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata* e poucas outras espécies de *Candida*. Conhecer a espécie é importante em razão das diferenças em patogenicidade e da resposta à terapia com azólicos. Nos tecidos, pseudo-hifas ou leveduras em gemulação (ou ambas) são vistas. *Candida* cresce em meios de rotina mais lentamente que as bactérias; o crescimento em ágar geralmente é evidente depois de 2-3 dias, e em meios de hemocultura, em 2-7 dias.

C. albicans é ubíqua e está presente em pequeno número, frequentemente, na pele, nas membranas mucosas ou no trato intestinal. A flora bacteriana normal, barreiras epiteliais intactas, neutrófilos e macrófagos em conjunto com anticorpos e complemento e função normal dos linfócitos são fatores que previnem a invasão. A infecção disseminada quase sempre é precedida por terapia prolongada com antibióticos de largo espectro, instrumentação (inclusive cateteres intravasculares) e/ou imunossupressão. Os pacientes com diabetes melito são especialmente propensos a infecções superficiais por *Candida*; "sapinho" e vaginite são muito comuns. *Candida* é o quarto isolado do sangue mais comum em hospitais nos EUA e é uma causa frequente de infecção do trato urinário relacionada com cateter.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Candidíase oral ("sapinho") — São vistas placas brancas cremosas aderentes na mucosa bucal, gengival ou lingual. Estas podem ser dolorosas. As lesões podem ser poucas e assintomáticas, ou podem ser extensas, estendendo-se para dentro do esôfago. O "sapinho" é muito comum em lactentes afora isso normais, nas primeiras semanas de vida; ele pode durar semanas apesar do tratamento tópico. Candidíase oral espontânea em crianças maiores é incomum, a menos que tenham tomado antibióticos recentemente. A inalação de corticosteroides para asma predispõe os pacientes ao "sapinho". Infecção por HIV deve ser considerada, se não houver outra razão para candidíase oral, ou se esta for persistente ou recorrente. Queilite angular é o nome dado a fissuras eritematosas dolorosas causadas por *Candida* nos cantos da boca, frequentemente em associação a uma deficiência vitamínica ou de ferro.

2. Infecção vaginal — Vulvovaginite ocorre em mulheres sexualmente ativas, em pacientes diabéticas e em mulheres recebendo antibióticos. Corrimento cremoso espesso, inodoro, com prurido intenso, é típico. A vagina e os lábios vaginais geralmente estão eritematosos e tumefeitos. Os episódios são mais frequentes antes da menstruação.

3. Infecção de pele

A. Dermatite da fralda — A dermatite da fralda, com frequência, deve-se inteiramente ou em parte à *Candida*. Eritema pronunciado, com uma margem definida agudamente e lesões satélites, é típico. Pústulas, vesículas, pápulas ou escamas podem ser observadas. Lesões exsudativas, erodidas, com uma borda elevada, são comuns. Qualquer área úmida, tal como axila ou dobra do pescoço, pode estar envolvida.

B. Lesões congênitas da pele — Estas lesões podem ser vistas em lactentes nascidos de mulheres com amnionite por *Candida*. Um exantema vermelho maculopapular ou pustuloso é visto. Disseminação pode ocorrer em neonatos prematuros ou a termo, depois de ruptura prolongada das membranas.

C. Pápulas ou nódulos vermelhos espalhados — Tais achados podem representar disseminação cutânea.

D. Paroníquia e onicomicose — Estas condições ocorrem em crianças imunocompetentes, mas estão associadas frequentemente à imunossupressão, hipoparatireoidismo ou à insuficiência suprarrenal (síndrome de endocrinopatia por *Candida*). A ausência seletiva de respostas específicas de células T à *Candida* pode levar a infecções crônicas acentuadas da pele e unhas, chamadas de candidíase mucocutânea crônica.

E. Otite média supurativa crônica — Este problema pode ocorrer em pacientes que tenham recebido múltiplas séries de antibióticos e estejam superinfectados com *Candida*.

4. Infecção gastrintestinal — O envolvimento esofágico em pacientes imunossuprimidos é a manifestação gastrintestinal mais comum. Manifesta-se por dor subesternal, disfagia, deglutição dolorosa e anorexia. Náusea e vômitos são comuns em crianças pequenas. A maioria dos pacientes não tem candidíase oral. Úlceras gástricas ou intestinais também ocorrem.

5. Infecção pulmonar — Como o organismo frequentemente coloniza o trato respiratório, ele é isolado, comumente, das secreções respiratórias. Assim, é necessária a demonstração de invasão dos tecidos para diagnosticar pneumonia ou traqueíte por *Candida*. Isto é raro, visto principalmente em pacientes imunossuprimidos e em pacientes intubados por períodos longos, em geral em uso de antibióticos. A infecção pode causar febre, tosse, abscessos, infiltrados pulmonares e derrame pleural.

6. Infecção renal — Candidúria pode ser a única manifestação de doença disseminada. Com maior frequência, a candidúria está associada à instrumentação, um cateter de permanência, ou à anormalidade anatômica do trato urinário. Massas de *Candida* podem obstruir ureteres e causar nefropatia obstrutiva. Cilindros de *Candida* na urina sugerem infecção do tecido renal.

7. Outras infecções — Miocardite, meningite e osteomielite geralmente só ocorrem em pacientes imunocomprometidos, ou em neonatos. Endocardite pode aparecer em uma valva cardíaca artificial ou anormal, especialmente quando está presente um acesso intravascular.

8. Candidíase disseminada — A colonização de pele e mucosas precede, mas não prediz, a disseminação. Com frequência demasiada, a disseminação é confundida com sepse bacteriana. Isto ocorre em neonatos — especialmente prematuros — em um cenário de unidade de cuidados intensivos e é reconhecido quando o lactente deixa de responder aos antibióticos ou quando a candidemia é documentada. Estes lactentes, frequentemente, têm uma intolerância alimentar inexplicável, instabilidade cardiovascular, apneia, insuficiência respiratória nova ou piorando, intolerância à glicose, trombocitopenia, ou hiperbilirrubinemia. Deve-se fazer uma busca cuidadosa para lesões sugestivas de candidíase disseminada (pontos de algodão na retina ou abscessos dérmicos nodulares). Se estes achados estiverem ausentes, o diagnóstico com frequência baseia-se presuntivamente na presença de uma enfermidade compatível em um paciente imunocomprometido, um paciente de queimadura ou um paciente com curso prolongado de pós-operatório ou unidade de cuidados intensivos que não tenha outra causa para os sintomas, que não responde a antimicrobianos e que geralmente tem colonização por *Candida* das superfícies mucosas. O tratamento para infecção presuntiva frequentemente é encetado porque a candidemia não é identificada *antemortem* em muitos pacientes.

A candidíase hepatoesplênica ocorre em pacientes imunossuprimidos. O caso típico consiste em um paciente gravemente neutropênico que desenvolve febre crônica, dor abdominal variável e provas de função hepática anormais. Nenhuma bactéria é isolada e não há resposta a antimicrobianos. Os sintomas persistem mesmo quando os neutrófilos retornam. Ultrassonografia ou TC do fígado e baço demonstra lesões arredondadas múltiplas. Uma biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico.

B. Achados laboratoriais

As células de levedura em gemulação são vistas facilmente em raspados ou outras amostras. Uma preparação líquida de secreções vaginais é 40-50% sensível; isto aumenta para 50-70% com a adição de hidróxido de potássio. O uso de um esfregaço corado pelo Gram é 70-100% sensível. A presença de pseudo-hifas sugere invasão tecidual. A cultura é definitiva. Noventa e cinco por cento das hemoculturas positivas serão detectadas dentro de três dias, mas poderão permanecer negativas (10-40%) mesmo na doença disseminada ou endocardite. *Candida* nunca deve ser considerada um contaminante em culturas de sítios normalmente estéreis. *Candida* em qualquer número, em urina coletada apropriadamente, sugere infecção verdadeira. Testes de antígeno não são sensíveis ou específicos o bastante para uso clínico. Testes de anticorpos não são úteis. A capacidade de a levedura formar tubos germinativos quando incubada em soro humano dá uma especificação presuntiva para *C. albicans*.

Diagnóstico diferencial

O "sapinho" pode ser parecido com fórmula láctea (que pode ser facilmente removida com um abaixador de língua ou *swab*, revelando mucosa normal sem eritema ou erosão), outros tipos de úlceras (inclusive herpes), queimaduras, ou alterações orais induzidas por quimioterapia. As lesões de pele podem ser semelhantes à dermatite de contato, alérgica, química ou bacteriana, miliária, foliculite ou eczema. Candidemia e infecção sistêmica devem ser consideradas em qualquer paciente seriamente enfermo com os fatores de risco mencionados.

Complicações

A falta de reconhecimento precoce da doença disseminada é a maior complicação. Artrite e meningite ocorrem com frequência maior em neonatos que em crianças maiores. Cegueira por retinite, êmbolos maciços por grandes vegetações de endocardite e abscessos em qualquer órgão são outras complicações. Quanto maior a duração ou extensão da imunossupressão e mais longo o atraso antes da terapia, mais complicações serão vistas.

Tratamento

A. Candidíase oral

Em lactentes, a nistatina em suspensão oral (100.000 unidades quatro a seis vezes por dia na dobra bucal após alimentação até a resolução) geralmente é suficiente. A nistatina deve entrar em contato com as lesões, porque ela não é absorvida sistemicamente. Crianças mais velhas podem usá-la como bochecho, (200.000-500.000 unidades cinco vezes por dia), embora ela seja mal tolerada em razão de seu gosto. Pastilhas de clotrimazol quatro vezes por dia representam uma alternativa para crianças maiores. Terapia prolongada com um dos dois agentes, ou doses mais frequentes, podem ser necessárias. Pintar as lesões com

um cotonete embebido em violeta de genciana (0,5-1%) é visualmente dramático e causa sujeira, mas pode ajudar nos casos refratários. A erradicação de *Candida* de chupetas, bicos de mamadeira, brinquedos ou dos mamilos maternos (se o lactente estiver sendo aleitado ao seio e houver infecção dos mamilos por cândida) pode ser útil.

Os azólicos orais, tais como fluconazol (6 mg/kg/dia), são efetivos em crianças maiores com infecção por cândida refratária à nistatina. A interrupção de antibióticos ou corticosteroides é aconselhável, quando possível.

B. Infecção cutânea

A infecção cutânea geralmente responde a um creme ou loção contendo nistatina, anfotericina B ou um azólico. Inflamação associada, tal como dermatite da fralda intensa, é ajudada pelo uso concomitante de um creme de corticosteroide tópico suave, tal como hidrocortisona a 1%. Uma abordagem é manter a área envolvida seca; uma lâmpada de aquecimento e nistatina em pó podem ser usadas. A supressão da candidíase intestinal com nistatina e a erradicação do "sapinho" podem acelerar a recuperação e prevenir a recorrência da dermatite da fralda.

C. Infecções vaginais

A candidíase vulvovaginal (ver Capítulo 42) é tratada com supositórios ou cremes de clotrimazol, miconazol, triazólicos, ou nistatina (mais barata, se for usado o genérico), geralmente aplicados uma vez à noite por 3-7 dias. Uma formulação de clotrimazol em dose alta só precisa ser aplicada em uma única noite. A balanite por *Candida* em parceiros sexuais deve ser tratada. A terapia oral com azólico é igualmente eficaz. Uma dose única oral de 150 mg de fluconazol é efetiva para vaginite. É mais cara, porém mais conveniente. Nenhum estudo controlado tem mostrado que tratar a colonização de parceiros sexuais masculinos previna a recorrência no sexo feminino. Infecções recorrentes frequentes podem requerer a eliminação de fatores de risco, o uso de terapia oral ou algum tratamento antifúngico profilático, como uma dose única semanal de fluconazol durante seis meses.

D. Infecção renal

Candidúria em um hospedeiro imunocompetente com uma sonda urinária pode responder à sua remoção. A candidúria é tratada em todos os pacientes de alto risco, geralmente com um curso de 7-14 dias de fluconazol (3-6 mg/kg/dia), o qual se concentra na urina. A anfotericina B pode ser necessária em pacientes com organismos resistentes ao fluconazol. Abscessos renais, ou bolas de fungo ureterais, requerem terapia antifúngica intravenosa. Desbridamento cirúrgico pode ser necessário. A remoção de um cateter de permanência é obrigatória.

E. Infecção sistêmica

1. Candidíase disseminada — A infecção sistêmica é perigosa e resistente ao tratamento. A drenagem cirúrgica de abscessos e a remoção de todo tecido infectado (p. ex., uma valva cardíaca) são necessárias para a cura. A candidíase hepatoesplênica deve ser tratada até que todas as lesões tenham desaparecido ou estejam calcificadas, nos estudos de imagem. Tradicionalmente, o tratamento da infecção sistêmica tem utilizado anfotericina B. Fórmulas lipídicas da anfotericina B retêm a potência antifúngica do fármaco livre, mas são muito melhor toleradas. Embora elas sejam muito mais caras que a anfotericina B, elas estão indicadas para pacientes que sejam intolerantes à terapia convencional e para aqueles cuja infecção é refratária ao tratamento, ou que tenham uma probabilidade alta de desenvolver toxicidade renal por esta terapia.

A flucitosina (50-75 mg/kg/dia via oral em quatro doses; manter níveis séricos < 75 mcg/mL) pode ser aditiva ou sinérgica à anfotericina B. Ao contrário da anfotericina B, a flucitosina penetra bem nos tecidos. Ela não deve ser usada como agente isolado em infecções sérias, porque uma resistência se desenvolve rapidamente.

O fluconazol e os novos fármacos azólicos, como itraconazol (melhor absorvido em solução líquida), voriconazol, e uma nova classe de fármacos, as equinocandinas, são usados alternativamente ou em combinação com anfotericina. Eles frequentemente são preferidos porque, em geral, são menos tóxicos. Esses fármacos mais recentes são também efetivos, frequentemente, contra infecção por cândida resistente ao fluconazol. Eles são alternativas aceitáveis para infecções sérias por *C. albicans* em pacientes não neutropênicos e, com frequência, como terapia de primeira linha em pacientes imunocomprometidos. O fluconazol é bem absorvido (a terapia oral e a intravenosa são equivalentes), razoavelmente atóxico e eficaz para uma variedade de infecções por *Candida*. A dosagem do fluconazol é de 8-12 mg/kg/dia em dose única diária, para o tratamento inicial de crianças gravemente enfermas. Pacientes selecionados com imunossupressão prolongada (p. ex., depois de transplante de medula) devem receber tratamento profilático com azólico, equinocandinas, ou profilaxia intermitente com anfotericina B. A decisão de usar terapia azólica sistêmica deve levar em consideração a experiência local com *Candida* resistente a azólicos, e se o paciente fez profilaxia ou tratamento recente com estes. Testes de sensibilidade para espécies de *Candida* estão disponíveis atualmente para guiar esta decisão. *C. glabrata* e *C. krusei* são isolados comuns que podem ser resistentes ao fluconazol; estas espécies de *Candida* frequentemente são sensíveis aos azólicos mais recentes e às equinocandinas.

A correção de fatores predisponentes é importante (p. ex., suspensão de antibióticos e imunossupressores, melhora do controle de diabetes e remoção de dispositivos e acessos infectados).

2. Candidemia — Linhas venosas centrais infectadas devem ser removidas imediatamente; com frequência, só isto já é curativo. Se a infecção é considerada limitada ao acesso e seu entorno, um curso de 14 dias (após a última cultura positiva) de um agente antifúngico sistêmico, subsequentemente à remoção do acesso, é recomendado para pacientes não neutropênicos. Isto é em razão da ocorrência tardia de infecção focal por *Candida* em alguns casos. Febre e candidemia persistentes sugerem trombo infectado, endocardite ou infecção tecidual.

Prognóstico

A doença superficial em hospedeiros normais tem um bom prognóstico; em hospedeiros anormais, ela pode ser refratária

ao tratamento. A terapia precoce da doença sistêmica frequentemente é curativa, se a resposta imune subjacente for adequada. O resultado é ruim quando o tratamento é retardado ou quando a resposta do hospedeiro é inadequada.

Fisher BT, Zaoutis TE: Treatment of invasive candidiasis in immunocompromised pediatric patients. Paediatr Drugs 2008;10:281 [PMID: 18754696].

Kalfa VC et al.: The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:259 [PMID: 12602677].

Pappas PG et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503 [PMID: 19191635].

COCCIDIOIDOMICOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em uma área endêmica.
- Forma pulmonar primária: febre, dor torácica, tosse, anorexia, perda de peso e, frequentemente, exantema macular, eritema nodoso, ou multiforme.
- Forma cutânea primária: traumatismo da pele seguido em 1-3 semanas por uma úlcera e adenopatia regional.
- Esférulas vistas em pus, esputo, LCS, líquido articular; culturas positivas.
- Aparecimento de anticorpos precipitantes (precoce) e fixadores de complemento (tardio).

Considerações gerais

A coccidioidomicose é causada pelo fungo dimórfico *Coccidioides immitis*, que é endêmico nas áreas do Deserto de Sonora de partes do oeste do Texas, no sul do Novo México e Arizona, sul da Califórnia, norte do México e América do Sul. A infecção resulta da inalação ou inoculação de artrósporos (altamente contagiosos e veiculados pelo ar no clima seco). Mesmo uma viagem curta para, ou através de, uma área endêmica, especialmente durante estações de ventanias, pode possibilitar a infecção. A transmissão de um ser humano para outro não ocorre. Mais de metade de todas as infecções são assintomáticas, e menos de 5-10% estão associadas à doença pulmonar significativa. Doença pulmonar crônica, ou disseminação, ocorre em menos de 1% dos casos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Doença primária — O período de incubação é de 10-16 dias (variação, 7-28 dias). Os sintomas variam desde uma febre e artralgia leves a uma doença grave semelhante à *influenza*, com febre alta, tosse não produtiva, pleurisia, mialgias, artralgias, cefaleia, sudorese noturna e anorexia. Sinais do trato respiratório superior não são comuns. Dor torácica pleurítica intensa sugere este diagnóstico. Os sinais variam desde nenhum, até exantema, estertores crepitantes, atritos pleurais e sinais de consolidação pulmonar. Perda de peso pode ocorrer.

2. Doença cutânea — Até 10% das crianças desenvolvem eritema nodoso ou eritema multiforme. Estas manifestações implicam uma resposta favorável do hospedeiro ao fungo. Erupções maculopapulares menos específicas ocorrem em um número maior de crianças. Lesões cutâneas podem ocorrer subsequentes à fungemia. Sítios de inoculação primária na pele desenvolvem úlceras endurecidas, com adenopatia local. Envolvimento contíguo da pele, a partir de infecção profunda em gânglios ou osso, também acontece. A presença de lesões cutâneas crônicas com este fungo deve levar a uma pesquisa por outras áreas de infecção (p. ex., pulmões).

3. Doença pulmonar crônica — Isto é incomum em crianças. A doença crônica manifesta-se por tosse crônica (ocasionalmente com hemoptise), perda de peso, consolidação pulmonar, derrame, cavitação ou pneumotórax.

4. Doença disseminada — Esta é menos comum em crianças do que em adultos. Ela é mais comum em lactentes, neonatos, gestantes (especialmente durante o terceiro trimestre), negros, filipinos, índios americanos e pacientes com HIV ou outros tipos de imunossupressão. Um ou mais órgãos podem estar envolvidos. Os sítios mais comumente envolvidos são ossos ou articulações (geralmente um só osso ou articulação; tumefação subaguda ou crônica, dor, rubor), gânglios, meninges (sinais meníngeos lentamente progressivos, ataxia, vômitos, cefaleia e neuropatias cranianas) e rins (disúria e aumento da frequência urinária). Como acontece na maioria das doenças fúngicas, a evolução da enfermidade geralmente é lenta.

B. Achados laboratoriais

O exame direto de secreções respiratórias, pus, LCS, ou tecido pode revelar esférulas grandes (30-60 μm) contendo endósporos. Estas são o produto de esporos de *Coccidioides* germinando no tecido. A microscopia de contraste de fase é útil para demonstrar estes corpos refringentes. O fungo é detectado pelo uso do reagente ácido periódico de Schiff, prata-metenamina e colorações de calcofluorado. Colônias felpudas, branco-acinzentadas, crescem dentro de 2-5 dias em meios de rotina para fungos e muitos outros. As culturas de LCS frequentemente são negativas.

Os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos. A velocidade de hemossedimentação geralmente é elevada. Pode ocorrer eosinofilia, particularmente antes da disseminação, e é mais comum na coccidioidomicose do que em outras condições com sintomas semelhantes. A meningite causa uma pleocitose mononuclear (70% com eosinófilos), com proteína elevada e leve hipoglicorraquia.

Dentro de 2-21 dias, a maioria dos pacientes desenvolve uma reação de hipersensibilidade retardada ao teste cutâneo com o antígeno coccidioidina (Spherulin, 0,1 mL por via intradérmica, deve produzir uma indução de 5 mm em 48 h). O eritema nodoso prediz reatividade forte; quando esta reação estiver presente, o antígeno deve ser diluído 10-100 vezes ante do uso.

O teste cutâneo pode ser negativo em pacientes imunocomprometidos, ou naqueles com doença disseminada. Reações positivas podem permanecer por anos e não comprovam infecção ativa.

Os anticorpos consistem em precipitinas (geralmente mensuráveis por 2-3 semanas em 90% dos casos e desaparecidos por volta de 12 semanas) e anticorpos fixadores de complemento (retardados por várias semanas; aparecem quando as precipitinas estão caindo e desaparecem em torno de oito meses, a menos que ocorra disseminação ou infecção crônica). Assim, as precipitinas séricas geralmente indicam infecção aguda. A extensão da resposta de anticorpos fixadores de complemento reflete a gravidade da infecção. Níveis altos persistentes sugerem disseminação. Dosagens de Elisa excelentes são disponíveis atualmente para detectar anticorpos IgM e IgG contra os antígenos de precipitina e fixadores de complemento. A presença de anticorpo no LCS indica infecção do SNC. Testes para detectar o antígeno de *Coccidioides* na urina estão sendo validados.

C. Estudos de imagem

Aproximadamente metade das infecções sintomáticas está associada a radiografias de tórax anormais — geralmente infiltrados com adenopatia hilar. Consolidação pulmonar, derrame pleural e cavernas com paredes finas podem ser vistos. Cerca de 5% dos pacientes infectados têm nódulos ou cistos assintomáticos depois da recuperação. Ao contrário da reativação da tuberculose, a doença apical não é proeminente. A infecção óssea causa osteólise, que é ampliada com tecnécio. Estudos de imagem cerebral podem mostrar hidrocefalia e meningite; abscessos intracranianos e calcificações são incomuns. A evolução radiográfica de todas as lesões é lenta.

Diagnóstico diferencial

A infecção pulmonar primária se parece com infecções agudas virais, bacterianas ou por micoplasma; a apresentação subaguda simula tuberculose, histoplasmose e blastomicose. A doença pulmonar crônica ou disseminada deve ser diferenciada de câncer, tuberculose, ou outras infecções fúngicas.

Complicações

A disseminação de doença pulmonar primária está associada a cenário étnico permissivo, febre prolongada (> 1 mês), um teste cutâneo negativo, título alto de anticorpo fixador de complemento e adenopatia hilar acentuada. As complicações pulmonares locais incluem derrame pleural, empiema e pneumotórax. A infecção cerebral pode causar hidrocefalia não comunicante devido à meningite basilar.

Tratamento

A. Medidas específicas

As infecções pulmonares leves, na maioria dos pacientes normais, não precisam de tratamento. Estes pacientes devem ser avaliados por 1-2 anos para documentar a resolução e identificar alguma complicação. A terapia antifúngica é usada para febre prolongada, perda de peso (> 10%), duração prolongada da sudorese noturna, pneumonite grave (especialmente se persistir por 4-6 semanas), ou qualquer forma de doença disseminada. Neonatos, gestantes e pacientes com títulos altos de anticorpo também recebem tratamento. A terapia frequentemente é utilizada para gestantes e indivíduos com origens raciais de alto risco.

A anfotericina B é usada para tratamento de doença grave (1 mg/kg/dia até a melhora, depois reduzir a dose; duração total, 2-3 meses. As formulações lipídicas são usadas em 2-5 mg/kg/dia. Em geral, quanto mais rapidamente progressiva a infecção, sendo que mais compulsiva a indicação de terapia com anfotericina B. Contudo, posaconazol e voriconazol são efetivos, seu papel como tratamento de primeira linha está sendo determinado. Para doença menos grave e para doença meníngea, fluconazol ou itraconazol são preferidos (a duração da terapia é > 6 meses e é indefinida para doença meníngea). Sugere-se a dosagem de níveis séricos para monitorar o tratamento. A pneumonia fibrocavitária crônica é tratada por pelo menos 12 meses. Terapia supressiva pelo resto da vida é recomendada após o tratamento da meningite por *Coccidioides*. O itraconazol pode ser superior ao fluconazol. A meningite refratária pode exigir terapia prolongada intratecal ou intraventricular com anfotericina B. Gestantes não devem receber azólicos.

B. Medidas gerais

A maioria das infecções pulmonares requer apenas terapia sintomática, atividade autolimitada e boa nutrição. Elas não são contagiosas.

C. Medidas cirúrgicas

A excisão de cavernas pulmonares crônicas ou abscessos pode ser necessária. Gânglios infectados, fístulas e infecções ósseas são outras lesões operáveis. Terapia azólica deve ser feita antes da cirurgia para prevenir disseminação, devendo ser continuada por quatro semanas arbitrariamente, ou até que outros critérios para cura sejam satisfeitos.

Prognóstico

A maioria dos pacientes se recupera. Mesmo com anfotericina B, entretanto, a doença disseminada pode ser fatal, em especial naqueles racialmente predispostos à doença grave. A reversão do teste cutâneo para negativo, ou um título de anticorpo fixador de complemento crescente, é um sinal ruim. Os indivíduos que mais tarde na vida são submetidos à terapia imunossupressora, ou que desenvolvem HIV, podem experimentar reativação de doença latente. Assim, alguns programas de transplante e oncologia diagnosticam infecção prévia por sorologia e, ou fazem profilaxia, ou observam de perto os pacientes durante períodos de supressão imune intensa.

Ampel NM: Coccidioidomycosis: A review of recent advances. Clin Chest Med 2009;30:241 [PMID: 19375631].

Wheat LJ: Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. Clin Chest Med 2009;30:379 [PMID: 19375642].

CRIPTOCOCOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Pneumonite aguda em indivíduos imunocompetentes.
- Os pacientes imunossuprimidos são especialmente vulneráveis à infecção do SNC (cefaleia, vômitos, paralisias de nervos cranianos, sinais meníngeos; pleocitose de células mononucleares).
- Antígeno do criptococo detectado no LCS; também no soro e na urina, em alguns pacientes.
- Prontamente isolado em meios de rotina.

Considerações gerais

O *Cryptococcus neoformans* é uma levedura ubíqua do solo. Ela parece sobreviver melhor em solo contaminado com excremento de pássaros, especialmente de pombos. Entretanto, a maioria das infecções em seres humanos não está associada a uma história de contato significativo com pássaros. A inalação é a via presumível de inoculação. As infecções em crianças são raras, mesmo em pacientes seriamente imunocomprometidos, como aqueles com infecção por HIV. Indivíduos imunocompetentes também podem ser infectados. O estado de portador assintomático não ocorre.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Doença pulmonar — A infecção pulmonar precede a disseminação para outros órgãos. Ela é, com frequência, assintomática (i.e., muitas crianças mais velhas e adultos têm evidência sorológica de infecção prévia) e clinicamente aparente com menos frequência do que a meningite por criptococo. A pneumonia é a manifestação primária em um terço dos pacientes, e a doença do SNC, em 50%; a pneumonia por criptococo pode coexistir com comprometimento cerebral. Os sintomas são inespecíficos e subagudos — tosse, perda de peso e fadiga.

2. Meningite — A doença clínica mais comum é a meningite, que é subsequente à disseminação hematogênica de um foco pulmonar. Sintomas de cefaleia, vômitos e febre ocorrem durante dias a meses. Sinais meníngeos e edema de papila são comuns. Disfunção de nervos cranianos e convulsões podem ocorrer.

3. Outras formas — As formas cutâneas geralmente são secundárias à disseminação. Pápulas, pústulas e nódulos ulcerados são típicos. Ossos (raramente articulações) podem estar infectados; áreas osteolíticas são vistas e o processo pode se assemelhar a osteossarcoma. Muitos outros órgãos, especialmente os olhos, podem ser envolvidos na disseminação.

B. Achados laboratoriais

O LCS geralmente tem uma pleocitose linfocitária; ele pode ser completamente normal em pacientes imunossuprimidos com meningite criptocócica. A microscopia direta pode revelar fungos no esputo, LCS, ou outros espécimes. O antígeno capsular pode ser detectado por aglutinação de látex ou Elisa, que são tanto sensíveis (> 90%) quanto específicos. Soro, LCS e urina podem ser testados. O soro pode ser negativo se o único órgão infectado for o pulmão. Testes falso-negativos no LCS têm sido relatados. O fungo cresce bem depois de vários dias, em muitos meios de rotina; para cultura ótima, recomenda-se colher e concentrar uma quantidade grande de LCS (10 mL), porque o número de organismos pode ser baixo.

C. Estudos de imagem

Os achados radiográficos geralmente são infiltrados do lobo inferior ou densidades nodulares; os derrames são menos frequentes; e, raramente, cavitação, adenopatia hilar, ou calcificação. Lesões tumorais focais isoladas ou múltiplas (criptococoma) podem ser detectadas na TC ou RM.

Diagnóstico diferencial

A meningite por criptococo pode simular tuberculose, meningoencefalite viral, meningite por outros fungos ou uma lesão expansiva do SNC. A infecção pulmonar é difícil de diferenciar de muitas causas de pneumonia.

Complicações

A hidrocefalia pode ser causada por meningite basilar crônica. Hipertensão intracraniana sintomática é comum. Doença pulmonar ou óssea significante pode acompanhar a infecção primária ou a disseminação.

Tratamento

Os pacientes com doença pulmonar sintomática devem receber fluconazol por 3-6 meses. Todos os pacientes imunocomprometidos com doença pulmonar por criptococo devem fazer uma punção lombar para afastar a infecção do SNC; isto também deve ser feito para pacientes imunocompetentes com antígeno criptocócico no soro. Os pacientes gravemente enfermos devem receber anfotericina B (0,7 mg/kg/dia). A meningite é tratada com anfotericina B (aumentar a dose para 1 mg/kg/dia) e flucitosina (100 mg/kg/dia). Esta combinação é sinérgica e possibilita que sejam usadas doses mais baixas de anfotericina B. Geralmente, o tratamento é de seis semanas para infecções do SNC (ou por um mês depois da esterilização) e oito semanas para osteomielite. Uma alternativa é substituir por fluconazol depois de duas semanas da terapia de combinação, mantendo o fluconazol isolado por 8-10 semanas. Fluconazol é o tratamento de manutenção preferido para prevenir recaídas em pacientes de alto risco (i.e., HIV). Os níveis de antígeno no LCS devem ser verificados depois de duas semanas de terapia. A hipertensão intracraniana é tratada por punções lombares frequentes, ou com um dreno lombar.

Prognóstico

Falha do tratamento, inclusive morte, é comum em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com Aids. Terapia de

manutenção por toda vida pode ser necessária nestes pacientes. Sinais prognósticos ruins são: presença de doença extramenín-gea, menos de 20 células/μL no LCS inicial, e título de antígeno no LCS inicial maior que 1:32.

Bicanic T et al.: High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: A randomized trial. Clin Infect Dis 2008;47:123 [PMID: 180505387].

Jarvis JN, Harrison TS: Pulmonary cryptococcosis. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:141 [PMID: 18365996].

HISTOPLASMOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Residência ou viagem em área endêmica.
- Pneumonia com doença semelhante à *influenza*.
- Hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia se disseminada.
- Antígeno de histoplasma na urina, no sangue ou no LCS.
- Detecção por coloração do fungo em esfregaços ou tecidos, ou por cultura.

Considerações gerais

O fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* é encontrado no centro e leste dos EUA (vales dos rios Ohio e Mississippi), México e na maior parte da América do Sul. A contaminação do solo é aumentada pela presença de fezes de morcegos ou pássaros. A pequena forma de levedura (2-4 μm) é vista em tecidos, especialmente dentro de macrófagos. A infecção é adquirida pela inalação de esporos que se transformam na fase de levedura patogênica. Infecções nas áreas endêmicas são muito comuns em todas as idades e geralmente são assintomáticas. Mais de dois terços das crianças estão infectadas nestas áreas. A reativação é rara em crianças, mas ocorre depois do tratamento com agentes imunossupressores, tais como modificadores da resposta biológica e quimioterapia. A reativação pode ocorrer anos depois da infecção primária. Reinfecção também acontece. A extensão dos sintomas com infecção primária ou reinfecção é influenciada pelo tamanho do inóculo infectante.

Achados clínicos

Como não ocorre a transmissão de ser humano para ser humano, a infecção requer exposição na área endêmica — geralmente dentro das últimas semanas ou meses. Não ocorre infecção congênita.

A. Sinais e sintomas

1. Infecção assintomática (90% das infecções) — A histoplasmose assintomática geralmente é diagnosticada pela presença de calcificações esparsas nos pulmões ou no baço e um teste cutâneo positivo. A calcificação pode ser parecida com a causada por tuberculose, mas pode ser mais extensa que o complexo de Ghon habitual.

2. Pneumonia — Aproximadamente 5% dos pacientes têm doença leve a moderada. A causa desta enfermidade não é reconhecida geralmente como sendo devida à histoplasmose. A doença pulmonar aguda pode ser semelhante à *influenza*, com febre, mialgia, artralgia e tosse ocorrendo 1-3 semanas depois da exposição. A forma subaguda se parece com infecções como a tuberculose, com tosse, perda de peso, sudorese noturna e pleurisia. A doença crônica é incomum em crianças. O exame físico pode ser normal, ou podem ser ouvidos estertores crepitantes. Um pequeno número de pacientes pode ter sinais imunomediados, como artrite, pericardite e eritema nodoso. A duração usual da doença é de menos de duas semanas, seguidas por resolução completa. Os sintomas podem durar vários meses e mesmo assim regredir sem terapia antifúngica.

3. Infecção disseminada (5% das infecções) — A fungemia durante a infecção primária provavelmente ocorre nas primeiras duas semanas de todas as infecções, inclusive aquelas com sintomas mínimos. Hepatoesplenomegalia transitória pode ocorrer, mas a resolução é a regra nos indivíduos imunocompetentes. Exposição intensa, doença pulmonar subjacente grave e imunossupressão são fatores de risco para infecção progressiva de células reticuloendoteliais, com anemia, febre, perda de peso, organomegalia, envolvimento da medula óssea e morte. A disseminação pode ocorrer em crianças imunocompetentes; geralmente, elas têm menos de 2 anos de idade.

4. Outras formas — O comprometimento ocular consiste em coroidite multifocal. Isto geralmente ocorre em adultos imunocompetentes que exibem outras evidências de doença disseminada. Cérebro, pericárdio, intestinos e pele (úlceras orais e nódulos) são outros sítios que podem ser envolvidos. O envolvimento de glândulas suprarrenais é comum na doença sistêmica.

B. Achados laboratoriais

Os testes de rotina são normais ou inespecíficos nas formas benignas. Pancitopenia está presente em muitos pacientes com doença disseminada. O diagnóstico pode ser feito pela demonstração do fungo por histologia ou cultura. As formas de levedura nos tecidos são pequenas e podem ser confundidas com artefatos. Elas são encontradas, geralmente, em macrófagos, às vezes em leucócitos do sangue periférico na doença grave, mas raramente no esputo, na urina ou no LCS. Culturas de líquidos ou tecidos infectados podem crescer o fungo depois de 1-6 semanas de incubação em meios apropriados, mas até mesmo culturas de lavado broncoalveolar ou de espécimes de biópsia transbrônquica frequentemente são negativas em pacientes imunocomprometidos (15%). Assim, são necessários espécimes de medula óssea e tecidos. A detecção do antígeno de histoplasma no sangue, na urina, no LCS e no líquido de lavado broncoalveolar é o teste diagnóstico mais sensível (90% de positividade na urina com a doença disseminada, 75% de positividade na pneumonia aguda). O nível de antígeno correlaciona-se com a extensão da infecção, e níveis de antígeno podem ser usados para

acompanhar a resposta ao tratamento e indicar infecção de baixo grau persistente após seu término (p. ex., em uma criança com infecção por HIV).

Anticorpos podem ser detectados por imunodifusão e fixação de complemento; a última se eleva nas primeiras 2-6 semanas de doença, e cai daí em diante, a menos que ocorra a disseminação. Reações cruzadas ocorrem com outros fungos endêmicos. Um título alto isolado, ou um título em ascensão, indica uma probabilidade alta de doença. A detecção de antígeno tem substituído a sorologia como um teste diagnóstico rápido.

C. Estudos de imagem

Calcificações pulmonares esparsas em uma criança sadia são típicas de infecção pregressa. Broncopneumonia (infiltrados focais no meio do pulmão) ocorre na doença aguda, muitas vezes com adenopatia hilar e mediastínica, ocasionalmente com nódulos, mas raramente com derrame. Cavitação apical ocorre na infecção crônica, frequentemente no cenário de infecção pulmonar preexistente.

Diagnóstico diferencial

A doença pulmonar se assemelha à infecção viral, tuberculose, coccidioidomicose e blastomicose. A doença sistêmica se parece com infecção fúngica ou micobacteriana disseminada, leucemia, histiocitose, ou câncer.

Tratamento

As infecções leves não requerem terapia. O tratamento é indicado para doença pulmonar grave (comprometimento radiográfico difuso); doença disseminada; quando está presente doença endovascular, do SNC ou pulmonar crônica; e para crianças com idade inferior a 1 ano. Tratamento também deve ser considerado para pacientes que não melhoram depois de um mês. A doença disseminada em lactentes pode responder a tão pouco como 10 dias de anfotericina B, embora 4-6 semanas (ou 30 mg/kg de dose total) seja o que é geralmente recomendado. A anfotericina B é a terapia preferida para formas moderadamente graves da doença. Os pacientes com doença grave podem se beneficiar de uma série curta de terapia com corticosteroides. A excisão cirúrgica de lesões pulmonares crônicas raramente é necessária. Itraconazol (3-5 mg/kg/dia por 6-12 semanas; alcançar nível sérico pico de > 1,0 mcg/mL) parece ser equivalente ao tratamento com anfotericina B para doença leve e pode substituir na doença grave depois de uma resposta inicial favorável à anfotericina B. Com a doença pulmonar crônica, do SNC, ou disseminada, pode ser necessário um tratamento prolongado.

A quantificação do antígeno fúngico é útil para direcionar a terapia. A histoplasmose pode reativar em indivíduos previamente infectados que, subsequentemente, se tornam imunossuprimidos. Os pacientes com imunossupressão crônica (p. ex., aqueles com HIV) podem precisar de terapia de manutenção com azólico pelo resto da vida.

Prognóstico

Os pacientes com infecções leves e moderadamente graves têm um prognóstico bom. Com diagnóstico e tratamento precoces, lactentes com doença disseminada geralmente se recuperam; o prognóstico piora se a resposta imune for pobre.

Hage CA et al.: Pulmonary histoplasmosis. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:151 [PMID: 18365997].

Kauffman CA: Histoplasmosis. Clin Chest Med 2009;30:217 [PMID: 19375629].

Wheat LJ: Approach to the diagnosis of endemic mycoses. Clin Chest Med 2009;30:379 [PMID: 19375642].

ESPOROTRICOSE

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Úlceras cutâneas subagudas.
- Novas lesões aparecendo no sentido proximal a lesões existentes ao longo de um linfático de drenagem.
- Ausência de sintomas sistêmicos.
- Isolamento de *Sporothrix schenckii* em secreção de ferida ou biópsia.

Considerações gerais

A esporotricose é causada por *Sporothrix schenckii*, um fungo dimórfico presente como bolor no solo, plantas e produtos vegetais da maioria das áreas da América do Norte e do Sul. Os esporos do fungo podem causar infecção quando atravessam a pele em áreas de traumatismos menores. A esporotricose tem sido transmitida a partir de lesões de animais de estimação.

Achados clínicos

A doença cutânea é de longe a manifestação mais comum. Tipicamente, no sítio de uma lesão cutânea inaparente, uma lesão papulosa inicial se tornará nodular lentamente, e formará uma úlcera. Novas lesões subsequentes se desenvolvem de modo semelhante no sentido proximal, ao longo dos linfáticos que drenam a lesão primária. Esta sequência de desenvolvimento de úlceras crônicas, indolores, em um padrão linear, é fortemente sugestiva do diagnóstico. Lesões solitárias podem existir, sendo que algumas lesões podem desenvolver um caráter verrucoso. Sintomas sistêmicos estão ausentes, e as avaliações laboratoriais são normais, exceto pelos reagentes de fase aguda. O fungo raramente se dissemina em hospedeiros imunocompetentes, mas têm sido descritas infecções de ossos e articulações. Pneumonia cavitária é uma manifestação incomum quando pacientes inalam os esporos. Pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles com infecção por HIV, podem desenvolver lesões cutâneas disseminadas e doença de múltiplos órgãos com pneumonia extensa.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de linfangite nodular (infecção esporotricoide) inclui outros fungos endêmicos e algumas bactérias,

especialmente micobactérias atípicas, pioderma gangrenoso e sífilis. O diagnóstico é feito por cultura. A biópsia de lesões de pele demonstrará uma resposta supurativa com granulomas e fornecerá a melhor fonte para isolamento em laboratório. Ocasionalmente, a levedura característica será vista na biópsia.

Tratamento e prognóstico

O tratamento é com itraconazol (200 mg/dia ou 5 mg/kg/dia) por 2-4 semanas depois que as lesões cicatrizam; geralmente, 3-6 meses. O prognóstico é excelente com a doença linfocutânea em crianças imunocompetentes. A doença pulmonar ou osteoarticular, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, requer terapia mais longa, e o desbridamento cirúrgico pode ser necessário.

Bonifaz A et al.: Sporotrichosis in childhood: Clinical and therapeutic experience in 25 patients. Pediatr Dermatol 2007;24:369 [PMID: 17845157].

Kauffmann CA et al.: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis. Clin Infect Dis 2007;45:1255 [PMID: 17968818].

INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS

O nome desta categoria indica que fungos que normalmente não são patogênicos, ou que não causam doença grave, podem fazê-lo quando têm a *oportunidade*, por alterações nas defesas do hospedeiro. Tais infecções ocorrem mais comumente quando pacientes são tratados com corticosteroides, fármacos antineoplásicos ou radiação, reduzindo, assim, o número ou função de neutrófilos e linfócitos competentes. Erros inatos da função imune (deficiência imune combinada ou doença granulomatosa crônica) também podem ser complicados por estas infecções fúngicas. A infecção também é facilitada pela alteração da flora normal com antibióticos e pela perda de integridade das mucosas por terapia antineoplásica, ou da pele por acessos e sondas de permanência.

O Quadro 41-7 indica que os fungos filamentosos são causas proeminentes de doença fúngica sistêmica grave em pacientes imunocomprometidos. Espécies de *Aspergillus* (geralmente *fumigatus*) e de Zigomicetos (geralmente Mucorales) causam pneumonia subaguda e sinusite, devendo ser consideradas quando estas condições não respondem a antibióticos, em pacientes imunocomprometidos. As espécies de *Aspergillus* comumente causam doença invasiva em pacientes com doença granulomatosa crônica. A mucormicose tem uma probabilidade especial de produzir sinusite grave em pacientes com acidose crônica, geralmente em razão de diabetes malcontrolado. Este fungo pode invadir a órbita e causar infecção cerebral. A mucormicose também ocorre em pacientes recebendo terapia de quelação com ferro. Estas infecções fúngicas podem se disseminar largamente. Procedimentos de imagem podem sugerir a etiologia, mas elas são diagnosticadas melhor por aspiração ou biópsia de tecidos infectados. A detecção de manose no sangue e líquido alveolar às vezes é útil para o diagnóstico de aspergilose, e a detecção de β-D-glucano no sangue e líquido alveolar deve estar disponível brevemente para o diagnóstico de outros patógenos oportunistas.

Embora o *Cryptococcus* possa causar doença nos hospedeiros imunocompetentes, ele tem maior probabilidade de ser clinicamente aparente e grave em pacientes imunocomprometidos. Esta levedura causa pneumonia e é uma causa proeminente de meningite fúngica. Espécies de *Candida* nestes pacientes causam fungemia e doença de múltiplos órgãos, com pulmões, esôfago, fígado e baço afetados frequentemente (ver seção anterior sobre candidíase disseminada).

Infecções fúngicas oportunistas sempre devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de febre inexplicável, ou infiltrados pulmonares, em pacientes imunocomprometidos. Estes patógenos devem ser pesquisados agressivamente com estudos de imagem e amostras de tecidos, quando pistas estiverem disponíveis. *Cryptococcus* e *Aspergillus* podem ser demonstrados com testes antigênicos especiais. As infecções oportunistas são difíceis de tratar, devido às deficiências na resposta imune do hospedeiro. O tratamento deve ser feito com consultores que sejam especialistas no manejo destas infecções. Anfotericina B e fármacos triazólicos apropriados (frequentemente de última geração) geralmente são indicados. As equinocandinas e o voriconazol, ou posaconazol, são usados frequentemente para tratar infecções por *Candida* e *Aspergillus*. Combinações de fármacos antifúngicos atuais estão sendo testadas para melhorar o resultado. Muitas crianças que terão função imune fagocitária e mediada por células T deprimida por longos períodos (p. ex., depois de transplantes de células-tronco hematopoiéticas) devem receber profilaxia antifúngica, com maior frequência o itraconazol.

A *Malassezia furfur* é uma levedura que causa, normalmente, a infecção cutânea superficial conhecida como pitiríase versicolor (ver Capítulo 14). Este fungo é considerado um oportunista quando está associado à terapia intravenosa prolongada, especialmente quando são usadas linhas centrais para hiperalimentação. A levedura, que precisa de lipídeos da pele para seu crescimento, pode infectar acessos quando gorduras estão presentes na infusão. Algumas espécies crescerão na ausência de lipídeos. Febre inexplicável e trombocitopenia são comuns. Infiltrados pulmonares podem estar presentes. O diagnóstico é facilitado por um aviso ao laboratório de bacteriologia para adicionar azeite de oliva ao meio de cultura. A infecção responderá à remoção do acesso ou do suplemento lipídico. Anfotericina B pode apressar a resolução.

Marty FM, Koo S: Role of (1→3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. Med Mycol 2009;47(Suppl):5233 [PMID: 18720216].

Maschmeyer G et al.: Invasive aspergillosis: Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. Drugs 2007;67:1567 [PMID: 17661528].

Silveira FP, Hussain S: Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol 2007;45:305 [PMID: 17510855].

Zaoutis TE et al.: Zygomycosis in children: A systematic review and analysis of reported cases. Ped Infect Dis J 2007;26:723 [PMID: 17848885].

Quadro 41-7 Infecções fúngicas incomuns em crianças

Fungo	Fatores predisponentes	Via de infecção	Doença clínica	Testes diagnósticos	Terapia e comentários
Espécies de *Aspergillus*	Nenhum	Inalação de esporos	Aspergilose broncopulmonar alérgica; sibilos, tosse, infiltrados migratórios, eosinofilia.	Fungos no esputo; teste cutâneo positivo; anticorpo IgE específico; níveis de IgE elevados.	Hipersensibilidade a antígenos fúngicos. Usar esteroides. Antifúngicos podem não ser necessários.
	Imunossupressão	Inalação de esporos	Doença pulmonar progressiva: consolidação, nódulos, abscessos. Sinusite. Doença disseminada: geralmente pulmão, cérebro; às vezes, intestinos, rins, coração, ossos. Invade vasos sanguíneos.	Demonstram o fungo em tecidos por coloração ou cultura; hifas septadas ramificando em ângulo de 45 graus; detecção de antígeno pode ser útil.	Anfotericina B, voriconazol e caspofungina oral são igualmente eficazes; estes podem ser usados em combinação.
Malassezia furfur, M. pachydermatis	Cateter venoso central, geralmente infusão lipídica (pode ocorrer na ausência de lipídeos)	Infecção de acesso por colonização da pele	Sepse; pneumonite, trombocitopenia.	Cultura de cateter ou sangue em meio enriquecido com lipídeo (para *M. furfur; M. pachydermatis* não precisa de lipídeos). O fungo pode ser visto na camada leucoplaquetária (*buffy coat*).	A interrupção do lipídeo pode ser suficiente. Remover o cateter. Anfotericina B em curta duração pode ser adicionada. Fungo onipresente na pele normal; requer ácidos graxos de cadeia longa para crescimento.
Mucorales (*Mucor, Rhizopus, Absidia*)	Imunossupressão, acidose diabética, sobrecarga de ferro	Inalação, colonização de mucosa	Rinocerebral: seios paranasais, nariz, vasculite necrosante; propagação para sistema nervoso central. Pulmonar. Disseminada: qualquer órgão.	Demonstram hifas asseptadas largas ramificando em ângulos de 90 graus em tecidos, por coloração. Cultura: fungo felpudo, de crescimento rápido.	Anfotericina B, desbridamento cirúrgico; voriconazol e posaconazol também podem ser efetivos, ou podem ser usados como um segundo agente para terapia combinada. Prognóstico ruim.
Scedosporium sp.	Imunossupressão	Inalação	Abscessos disseminados (pulmão, cérebro, fígado, baço, outro).	Cultura de pus ou tecido.	Drenagem cirúrgica; voriconazol ou caspofungina.
	Traumatismo menor	Cutânea	Micetoma (mais comum).	Grânulos amarelo-esbranquiçados em pus. Cultura.	Cirurgia agressiva. Amputação pode ser necessária.
Sporothrix schenckii	Traumatismo pequeno (espinhos, farpas)	Cutânea	Úlceras crônicas da pele, nódulos subcutâneos ao longo de linfáticos. Raramente pneumonia, osteomielite, artrite em hospedeiro imunocomprometido.	Coloração de Gram ou para fungos de pus ou tecido pode mostrar organismos. Cultura de pus, tecido.	Itraconazol, drenagem, desbridamento.

INFECÇÃO POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO E ASPECTOS CARACTERÍSTICOS

- Imunossupressão significativa.
- Febre, taquipneia, tosse, dispneia.
- Hipoxemia; infiltrados intersticiais difusos.
- Detecção do fungo em espécimes de origem pulmonar.

Considerações gerais

Embora classificado como um fungo com base em características estruturais e de ácido nucleico, o *Pneumocystis* responde prontamente a fármacos antiprotozoários e antifólicos. Trata-se de um patógeno onipresente. Presume-se que a infecção inicial ocorra de modo assintomático por inalação, geralmente cedo na infância, e que se torne um problema clínico na reativação, durante supressão imune. Há evidências de que a transmissão pessoa a pessoa possa contribuir para doença sintomática em indivíduos imunocomprometidos. A doença clínica raramente ocorre no hospedeiro normal. Tem sido descrita uma síndrome de pneumonia afebril semelhante à causada por *Chlamydia trachomatis* em lactentes normais, mas sua etiologia raramente é apreciada. Quer por reativação, quer por nova exposição, os sinais e sintomas graves ocorrem principalmente em pacientes com função anormal de células T, tal como em neoplasias malignas hematológicas e em transplante de órgãos. O *Pneumocystis* também causa pneumonia grave em pacientes com deficiência de γ-globulina e é uma doença definidora da Aids para crianças com infecção avançada por HIV. A profilaxia geralmente previne esta infecção (ver Capítulo 39).

Terapia prolongada com doses altas de corticosteroide, para qualquer condição, é um fator de risco; o início da enfermidade quando os esteroides são reduzidos é uma apresentação típica. Lactentes gravemente desnutridos, sem doença subjacente, também podem desenvolver esta infecção, assim como aqueles com imunodeficiência congênita. O período de incubação geralmente é de pelo menos um mês depois do início da imunossupressão.

A infecção habitualmente é limitada ao trato respiratório inferior. Na doença avançada, ocorre propagação para outros órgãos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na maioria dos pacientes, um início gradual de febre, taquipneia, dispneia e tosse leve, não produtiva, ocorre durante 1-4 semanas. Inicialmente o tórax está limpo, embora retrações e batimentos de asas de nariz estejam presentes. Neste estágio, a doença é inespecífica. Hipoxemia fora de proporção com os sinais clínicos e radiológicos é um achado precoce; entretanto, até mesmo valores de pressão de oxigênio arterial minimamente diminuídos devem sugerir o diagnóstico em crianças imunossuprimidas. Taquipneia, tosse não produtiva e dispneia progridem. Sem tratamento, insuficiência respiratória e morte sucedem. Em algumas crianças com Aids, ou imunossupressão grave por quimioterapia ou transplante de órgão, o início pode ser abrupto e a progressão mais rápida. Dispneia aguda com dor pleurítica pode indicar a complicação correlata de pneumotórax.

O exame geral não é notável, exceto por taquipneia e taquicardia; estertores crepitantes podem estar ausentes. Não há sinais respiratórios altos, conjuntivite, organomegalia, enantema ou exantema.

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais refletem a doença subjacente da criança e não são específicos. Os níveis de desidrogenase láctica no soro podem estar acentuadamente elevados em consequência de lesão pulmonar. Em casos moderadamente graves, a pressão de oxigênio arterial é de menos de 70 mmHg, ou o gradiente alveolar-arterial é menor que 35 mmHg.

C. Estudos de imagem

As radiografias de tórax iniciais são normais. O padrão clássico nas chapas posteriores é de uma doença alveolar de lobos inferiores, bilateral, intersticial, começando nas regiões peri-hilares, sem derrame, consolidação, ou adenopatia hilar. O estudo de TC de alta resolução pode revelar atenuação em vidro moído extensa ou lesões císticas. Pacientes mais velhos infectados com HIV apresentam outros padrões, inclusive infiltrados nodulares, pneumonia lobar, cavernas e infiltrados de lobo superior.

D. Achados diagnósticos

O diagnóstico requer o achado de cistos redondos característicos (6-8 mm) em um espécime de biópsia de pulmão, escovados brônquicos, lavados alveolares, esputo induzido, ou aspirados traqueais. Os últimos espécimes são menos sensíveis, mas são obtidos com maior rapidez e facilidade. Em crianças com leucemia, eles são negativos mais frequentemente, em comparação com aquelas com infecção por HIV; presumivelmente, a imunossupressão maior permite a replicação de números maiores de microrganismos. Visto que a pneumonia em pacientes imunossuprimidos pode ter muitas causas, resultados negativos de secreções traqueais devem estimular tentativas mais agressivas. O lavado brônquico por meio de broncoscopia com fibra óptica em geral é bem tolerado e realizado rapidamente.

Várias colorações rápidas — assim como a coloração padrão com metenamina-prata — são úteis. O método de anticorpo fluorescente indireto é mais sensível. Tais métodos requerem avaliação laboratorial competente, porque poucos microrganismos podem estar presentes e muitos artefatos podem ser encontrados.

Diagnóstico diferencial

Em lactentes imunocompetentes, a pneumonia por *C. trachomatis* é a causa mais comum da síndrome de pneumonia afebril descrita para *Pneumocystis*. Em crianças maiores imunocomprometidas, o diagnóstico diferencial inclui *influenza*, vírus sincicial respiratório, citomegalovírus, adenovírus e outras infecções virais; pneumonia

bacteriana e fúngica; embolia ou hemorragia pulmonar; insuficiência cardíaca congestiva; e infecções por *Chlamydia pneumoniae* e *M. pneumoniae*. A pneumonia intersticial linfoide, que ocorre em lactentes maiores com infecção por HIV, é mais indolente, e o nível de desidrogenase láctica do paciente é normal (ver Capítulo 39). A pneumonia por *Pneumocystis* é rara em crianças que estejam obedecendo aos regimes profiláticos.

Prevenção

As crianças em alto risco para desenvolver infecção por *Pneumocystis* devem receber tratamento profilático. Entre as crianças em risco estão incluídas aquelas com neoplasias malignas hematológicas, as que por outras razões estejam recebendo quimioterapia intensiva ou corticosteroides em altas doses e crianças com transplantes de órgãos ou infecção avançada por HIV. Todas as crianças nascidas de mães infectadas por HIV devem receber profilaxia contra *Pneumocystis* começando à idade de 6 semanas, até que a infecção por HIV tenha sido excluída, ou, se o lactente estiver infectado, até que o estado imunológico da paciente tenha sido esclarecido (ver Capítulo 39). A profilaxia de escolha é com sulfametoxazol-trimetoprima (150 mg/m^2/dia de trimetoprima e 750 mg/m^2/dia de sulfametoxazol) por três dias consecutivos de cada semana. As alternativas a este regime profilático estão descritas no Capítulo 39.

Tratamento

A. Medidas gerais

Suplementação com oxigênio e suporte nutricional podem ser necessários. O paciente deve ficar em isolamento respiratório.

B. Medidas específicas

Sulfametoxazol-trimetoprima (20 mg/kg/dia de trimetoprima e 100 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em quatro doses divididas por via intravenosa, ou via oral se bem tolerado) é o tratamento de escolha. A melhora pode não ser vista por 3-5 dias. A duração do tratamento é de três semanas em crianças infectadas por HIV. Metilprednisolona (2-4 mg/kg/dia em quatro doses fracionadas por via intravenosa) também deve ser dada a pacientes infectados por HIV com infecção moderada a grave (pressão de oxigênio parcial < 70 mmHg, ou gradiente alveolar-arterial > 35) pelos primeiros cinco dias de tratamento. A dose é reduzida em 50% para os próximos cinco dias, e em mais 50% até que o tratamento com antibiótico se complete. Se sulfametoxazol-trimetoprima não for tolerado, ou se não houver resposta clínica em cinco dias, o isetionato de pentamidina (4 mg/kg uma vez por dia em infusão intravenosa lenta) deve ser administrado. A eficácia clínica é semelhante com a pentamidina, mas reações adversas são mais comuns. Tais reações incluem disglicemia, pancreatite, nefrotoxicidade e leucopenia. Alternativas eficazes utilizadas em adultos incluem atovaquone, trimetoprima mais dapsona, e primaquina mais clindamicina.

Prognóstico

A taxa de mortalidade é alta em pacientes imunossuprimidos que recebem tratamento tardiamente.

Monnet X et al.: Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis* pneumonia in patients with and without HIV infection. Crit Care 2008;12:R28 [PMID: 18304356].

Shankar SM, Nania JJ:Management of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in children receiving chemotherapy. Paediatr Drugs 2007;9:310 [PMID: 17927302].

REFERÊNCIAS

Blyth CC et al.: Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: A systematic review. Pediatrics 2007;119:772 [PMID: 17403849].

Reddy M et al.: Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases. JAMA 2007;298:1911 [PMID: 17954542].

Ryan ET et al.: Illness after international travel. N Engl J Med 2002;347:505 [PMID: 12181406].

42

Doenças sexualmente transmissíveis

Daniel H. Reirden, MD
Eric J. Sigel, MD
Ann-Christine Nyquist, MD, MSPH

A taxa de doenças sexualmente transmissíveis (DST) adquiridas durante a adolescência permanece alta, apesar de programas de educação de largo alcance e aumento do acesso a cuidados de saúde. Até o último ano do ensino médio, quase metade dos jovens já terá tido relação sexual. As maiores taxas específicas por idade para gonorreia, clamídia e infecção por papilomavírus (HPV) ocorrem em adolescentes e adultos jovens (15-24 anos de idade). Conquanto esta população equivalha a apenas 25% da população sexualmente ativa, ela é responsável por quase metade da incidência de doenças sexualmente transmissíveis (DST). Os adolescentes contraem DST em uma maior proporção que adultos por se colocarem mais em risco sexual, por fatores biológicos relacionados à idade e barreiras ao acesso aos cuidados de saúde. Em quase todos os Estados americanos os adolescentes podem dar consentimento para o diagnóstico e tratamento confidencial de DST, sem consentimento ou conhecimento dos pais. Em muitos Estados americanos adolescentes também podem oferecer consentimento para aconselhamento e realização de testes para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Visto que nos EUA as leis variam individualmente entre Estados, os profissionais de saúde devem ter conhecimento sobre as definições legais no que diz respeito à idade para consentimento e exigências de confidencialidade, em seus respectivos Estados.

Os prestadores de assistência devem testar os adolescentes com experiência sexual para DST e usar esta oportunidade para discutir a redução de risco. Nem todos os adolescentes recebem cuidados preventivos regulares, e os prestadores devem considerar a utilização das consultas para atendimento de doenças agudas para oferecer triagem e orientação. O aconselhamento de educação em saúde deve ser livre de julgamento e adequado para o nível de desenvolvimento, e ainda sim suficientemente minucioso para identificar comportamentos de risco, pois muitos adolescentes podem não reconhecer prontamente que têm este tipo de comportamento.

SEXUALIDADE NA ADOLESCÊNCIA

O espectro do comportamento sexual inclui dar as mãos e beijar, tocar, masturbação mútua, contato oral-genital e intercurso vaginal e anal. Cada um deles tem seus riscos associados. Uma tendência pequena, mas estatisticamente significante, tem ocorrido na epidemiologia do assumir risco sexual em direção a menor envolvimento sexual e início mais tardio de relação sexual vaginal. O Levantamento de Comportamento de Risco Juvenil mais recente (2007) relata que 47% dos estudantes do ensino médio tiveram relação vaginal durante seu tempo de vida. Sete por cento dos adolescentes já haviam iniciado atividade sexual pelos 13 anos de idade. Existem diferenças raciais e de gênero significativas, com adolescentes negros não hispânicos relatando a maior prevalência de atividade sexual e idade mais precoce de iniciação. Trinta e cinco por cento dos estudantes tiveram relação sexual nos três meses anteriores ao levantamento — 53% dos estudantes da décima segunda série, e 20% da nona série. Quase 15% dos estudantes relataram quatro ou mais parceiros de intercurso sexual em seu tempo de vida. O uso de preservativos tem aumentado, com 62% dos jovens relatando que eles ou seus/suas parceiros(as) tinham usado camisinha durante sua última relação sexual, em comparação com 42% em 1999. Paradoxalmente, o uso de preservativo caiu com a idade — 69% dos alunos da nona série relataram uso do preservativo na última relação sexual, em comparação com 54% daqueles da décima-segunda. O uso de substâncias contribui para aumentar a atividade sexual de risco, e 23% dos jovens sexualmente ativos relatam o uso de álcool ou drogas antes da última relação sexual.

O sexo oral não tem sido tão bem estudado. Um estudo relata que 38% dos rapazes e 42% das garotas na décima série já praticaram sexo oral, com apenas 17% tendo usado alguma proteção. O sexo anal ocorre tanto em populações hétero quanto homossexuais. A atividade sexual não consensual pode ocorrer, tanto em adolescentes masculinos quanto femininos.

O desenvolvimento do adolescente é um período de exploração, incluindo a orientação sexual do indivíduo. Frequentemente, adolescentes podem não se identificar como gays, lésbicas ou bissexuais; portanto, a coleta de história sensível e sem julgamentos é necessária para se obter uma história de parceiros do mesmo sexo. Adolescentes em conflito com sua orientação sexual emergente podem se engajar em atividade sexual com parceiros de ambos os sexos, ou usar substâncias para lidar com o estigma, comprometendo assim sua habilidade de tomar

decisões. Adolescentes do sexo masculino podem ter parceiros do mesmo sexo significativamente mais velhos, o que pode colocá-los em maior risco para DST, inclusive HIV. Adolescentes do sexo feminino que têm parceiras do mesmo sexo, muitas vezes também têm parceiros do sexo masculino, colocando-as em maior risco de gravidez e DST.

Monasterio E, Hwang LY, Shafer MA: Adolescent sexual health. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007;37:302 [PMID: 17716611].

FATORES DE RISCO

Certos comportamentos e experiências colocam o adolescente em maior risco de desenvolver DST. Estes incluem idade precoce na iniciação sexual, falta de uso de preservativo, múltiplos parceiros, DST prévia, história de DST em um parceiro e sexo com um parceiro que seja 3 anos mais velho ou mais. O tipo de prática sexual também afeta o risco, com o intercurso sendo mais arriscado que o sexo oral. Outros comportamentos de risco associados às DST em adolescentes são tabagismo, etilismo, uso de drogas, abandono escolar, gravidez e depressão.

A adolescente do sexo feminino é especialmente predisposta a infecções por clamídia, gonococo e HPV, porque a cérvice durante a adolescência tem uma junção escamocolunar exposta. As células em rápida divisão nesta área são particularmente suscetíveis à aderência de microrganismos e infecção. Durante a puberdade inicial e intermediária, esta junção invagina vagarosamente enquanto o útero e a cérvice amadurecem. No final da adolescência até em torno dos 20 anos de idade a junção escamocolunar está dentro da cérvice.

DiClemente RJ, Crosby RA: Preventing sexually transmitted infections among adolescents: 'The glass is half full'. Curr Opin Infect Dis 2006;19:39 [PMID: 16374216].

Eaton DK et al: Youth risk behavior surveillance—United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2008;57:1 [PMID: 18528314].

Gavin L et al: Sexual and reproductive health of persons aged 10–24 years—United States, 2002–2007. MMWR Surveill Summ 2009; 58:1 [PMID: 19609250].

Halpern-Flesher BL et al: Oral versus vaginal sex among adolescents: Perceptions, attitudes, and behavior. Pediatrics 2005;115: 845 [PMID: 15805354].

Khan MR et al: Depression, sexually transmitted infection, and sexual risk behavior among young adults in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:644 [PMID: 19581548].

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Esforços para reduzir comportamento de risco para DST deveriam começar antes do início da vida sexual ativa: primeiro, ajudando os jovens a personalizar seu risco para DST e encorajando comportamentos positivos que minimizem estes riscos e, depois, fomentando habilidades de comunicação com parceiros sexuais sobre prevenção de DST, abstinência e uso de preservativo.

A *prevenção primária* enfoca largamente a educação e as técnicas de redução de risco. É essencial reconhecer que uma tarefa chave da adolescência é o desenvolvimento da identidade sexual. Adolescentes são seres sexuados que vão decidir se, quando e como vão iniciar um envolvimento sexual. Os prestadores de assistência à saúde deveriam rotineiramente abordar a sexualidade como parte dos *check-ups* de rotina do adolescente sadio. Ser aberto e franco sobre os riscos e benefícios de cada tipo específico de atividade sexual vai ajudar o jovem a pensar sobre sua decisão e as consequências. Embora mais de 90% dos estudantes tenham sido ensinados sobre infecção por HIV e outras DST na escola, os adolescentes ainda têm dificuldades para personalizar o risco. Discutir prevalência, sintomas e sequelas das DST pode despertar consciência e ajudar os adolescentes a tomarem decisões informadas sobre o início da atividade sexual e o uso de técnicas de sexo seguro. Disponibilizar preservativos reitera a mensagem de que sexo seguro é vital para saúde. Discutir preservativos, proteções dentárias e uso apropriado de lubrificação também facilita práticas de sexo seguro. Os preservativos evitam infecções por HIV, HPV, gonorreia, *Chlamydia* e herpes-vírus simples (HSV). Provavelmente, eles também são efetivos para prevenir outras DST.

A *prevenção secundária* requer identificar e tratar as DST (ver a próxima seção sobre Triagem para Doenças Sexualmente Transmissíveis) antes que indivíduos infectados transmitam a infecção para outros. O acesso a cuidados de saúde é crítico para este objetivo. Identificar e tratar DST em parceiros é essencial para limitar a disseminação dessas infecções. A cooperação com os departamentos de saúde estadual e municipal é valiosa, porque estas agências assumem a responsabilidade de localizar os contatos das pessoas infectadas e assegurar o tratamento apropriado.

A *prevenção terciária* é direcionada às complicações de uma determinada doença. Exemplos de prevenção terciária seriam o tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP) antes do desenvolvimento de infertilidade, o acompanhamento da resposta sorológica à sífilis para prevenir sífilis tardia, tratar cervicite para prevenir DIP, ou tratar uma infecção por clamídia antes da instalação de epididimite.

Finalmente, a vacinação pré-exposição contra hepatite B, hepatite A e HPV reduz o risco destas DST preveníveis.Todos os adolescentes deveriam ter vacinação prévia ou atual contra hepatite B (ver Capítulo 9). Entretanto, visto que a infecção pelo vírus da hepatite B frequentemente tem transmissão sexual, esta vacina é especialmente crítica para todos os pacientes não vacinados sendo avaliados para uma DST. A vacinação contra hepatite A é recomendada para homens que têm relações sexuais com homens, e para usuários de drogas injetáveis. A vacinação pré-exposição para HPV pode diminuir o risco de displasia e câncer cervical, em mulheres, e o risco de verrugas genitais, em ambos os sexos (ver Capítulo 9).

Delisi K, Gold MA: The initial adolescent preventive care visit. Clin Obstet Gyn 2008;51:190 [PMID:18463451].

Rietmeijer CA: Risk reduction counseling for prevention of sexually transmitted infections: How it works and how to make it work. Sex Transm Infect 2007;83:2 [PMID: 17283359].

Shafii T, Burstein GR: The adolescent sexual health visit. Obstet Gynecol Clin North Am 2009;36:99 [PMID: 19344850].

TRIAGEM PARA DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

A habilidade do prestador de assistência à saúde em obter uma história sexual precisa é crucial para os esforços de prevenção e controle. Os adolescentes devem ser questionados de forma aberta sobre suas experiências, para se avaliar seu risco de DST. As perguntas devem ser explícitas e inteligíveis para a juventude. Se o adolescente já teve alguma atividade sexual, o prestador precisa determinar o tipo de atividade (masturbação mútua, ou sexo oral, anal ou vaginal); se foi com o sexo oposto, o mesmo sexo ou ambos; se foram tomadas medidas de controle da natalidade e usados preservativos e se a atividade foi consensual ou forçada. Durante a entrevista, o médico deve aproveitar a oportunidade para discutir técnicas de redução de risco, independentemente da história obtida do jovem. Muito importante, os prestadores de cuidados do sexo feminino têm uma probabilidade duas vezes maior de triar as adolescentes para DST que os do sexo masculino; portanto, estes precisam melhorar seu uso das oportunidades para a triagem.

Um processo de triagem laboratorial de rotina é mandatório se o paciente teve relação sexual, se apresenta sintomas de DST, ou relata um parceiro com uma DST. A disponibilidade de testes de amplificação do ácido nucleico (NAAT), primariamente por *Chlamydia* e *Neisseria gonorrhoeae,* tem mudado a natureza da triagem e intervenção para DST. Esses testes de amplificação têm mais de 95% de sensibilidade e mais de 99% de especificidade, tanto usando urina quanto *swab* cervical/uretral. Triagem anual para *Chlamydia trachomatis* é recomendada para todas as jovens sexualmente ativas com 25 anos ou menos. Testes de rotina para clamídia devem ser considerados para todos os adolescentes do sexo masculino, especialmente para homens que têm relações sexuais com homens, novos ou múltiplos parceiros sexuais, ou que estão em instituições correcionais. Para homens que têm relações com homens, deve-se considerar testar os sítios orofaríngiano e retal, já que infecções assintomáticas são comuns. O uso de NAAT é recomendado para amostras destes sítios, mas tais testes não estão atualmente aprovados pelo FDA, e os prestadores devem localizar um laboratório que tenha realizado os testes de validação necessários.

A triagem inicial para uretrite no sexo masculino começa com um exame físico. Amostra de urina do primeiro jato (os primeiros 10-40 mL da micção coletados após 2 h sem urinar) deve ser enviada para testes para *Chlamydia* e *N. gonorrhoeae*, se não houver sinais (secreção uretral ou lesões) ou sintomas. Se há sinais ou sintomas, um *swab* uretral deve ser enviado para testes para *Chlamydia* e *N. gonorrhoeae.* Uma preparação em montagem líquida deve ser feita em uma amostra de urina centrifugada ou de corrimento uretral, avaliando-se a presença de *Trichomonas vaginalis.*

A triagem de mulheres assintomáticas é mais complicada, porque várias abordagens estão disponíveis. Geralmente, ou uma amostra da primeira urina do dia, ou um *swab* cervical, é usado para triagem de *Chlamydiae N. gonorrhoeae* através de NAAT. Ao se testar para *N. gonorrhoeae,* é importante reconhecer que certos NAAT são menos sensíveis quando se usa urina em comparação com *swab* cervical, e podem não ser aprovados para triagem urinária. Qualquer sintoma de corrimento vaginal deve incluir avaliação de montagem líquida de secreção vaginal, para checar vaginose bacteriana e tricomoníase, e uma preparação de hidróxido de potássio (KOH), para triagem de infecção fúngica. O esfregaço de Papanicolaou (Pap) serve para avaliar a cérvice quanto à presença de displasia. O primeiro esfregaço de Papanicolaou deve ser feito aos 21 anos, e depois anualmente. Tipagem de HPV não é recomendada.

Para os de ambos os sexos que apresentam comportamento de alto risco (três ou mais parceiros nos últimos seis meses, ou mais de dois parceiros por ano durante vários anos), é indicado testar para antígeno de superfície da hepatite B, se o indivíduo não foi completamente imunizado antes de iniciar a prática do intercurso sexual. A presença do antígeno de superfície da hepatite B indica infecção ativa. A presença apenas do anticorpo contra o antígeno de superfície identifica indivíduos vacinados, e a presença de anticorpo tanto contra o antígeno nuclear como contra o antígeno de superfície identifica indivíduos com infecção passada (ver Capítulo 21).

Em áreas urbanas com uma taxa relativamente alta de sífilis, ou em homens que fazem sexo com homens, um teste de RPR/VDRL (reagina plasmática rápida/ Veneral Disease Research Laboratory) deve ser realizado anualmente. RPR e teste anti-HIV devem ser feitos em todos os indivíduos nos quais uma DST concomitante esteja presente.

Fortenberry JD: Sexually transmitted infections. Screening and diagnosis guidelines for primary care pediatricians. Pediatr Ann 2005;34:803 [PMID: 16285634].

Kent CK et al: Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal *Chlamydia* and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003.

Clin Infect Dis 2005;41:67 [PMID: 15937765].

Olshen E, Shrier LA: Diagnostic tests for chlamydial and gonorrheal infections. Semin Pediatr Infect Dis 2005;16:192 [PMID: 16044393].

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas mais comuns no sexo masculino são disúria e corrimento peniano resultantes de inflamação uretral. Entretanto, os prestadores devem estar cientes de que muitas infecções uretrais são assintomáticas. Sintomas menos comuns são dor escrotal, hematúria, proctite e prurido na região pubiana. Os sinais incluem epididimite, orquite e corrimento uretral. Raramente os homens têm sintomas sistêmicos. No sexo feminino, os sintomas mais comuns são corrimento vaginal e disúria; as infecções podem ser assintomáticas. Prurido vaginal e menstruação irregular, ou rajas de sangue, também são comuns. Dor abdominal, febre e vômitos, embora menos comuns, são sinais de DIP. Dor na região genital e dispareunia também podem estar presentes.

Sinais que podem ser encontrados em ambos os sexos com uma DST incluem ulcerações genitais, adenopatia e verrugas genitais.

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS MAIS COMUNS RESPONSIVAS À ANTIBIOTICOTERAPIA

C. trachomatis e *N. gonorrhoeae* são DST epidêmicas nos EUA e que são tratadas facilmente quando antibióticos adequados são administrados em tempo hábil.

INFECÇÃO POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Considerações gerais

C. trachomatis é a causa bacteriana mais comum de DST nos EUA. Em 2007, mais de 1,1 milhão de casos em adolescentes e adultos jovens foram notificados ao CDC, resultando em uma taxa de caso de 370,2 casos por 100.000 habitantes. O número relatado de infecções por *Chlamydia* foi mais de três vezes maior que o número de casos de gonorreia. *C. trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória, que replica dentro do citoplasma das células do hospedeiro. A destruição das células infectadas por *Chlamydia* é mediada pela resposta imune do hospedeiro.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção clínica no sexo feminino se manifesta por disúria, uretrite, corrimento vaginal, cervicite, sangramento vaginal irregular, ou DIP. A presença de secreção mucopurulenta cervical (cervicite mucopurulenta) é um sinal de infecção por clamídia ou gonorreia. A infecção por clamídia é assintomática em 75% das mulheres.

A infecção por clamídia pode ser assintomática em 70% dos homens, ou se manifestar como disúria, uretrite ou epididimite. Alguns pacientes reclamam de corrimento uretral. Ao exame físico, pode-se encontrar uma secreção clara esbranquiçada ao se ordenhar o pênis. Proctite ou proctocolite por clamídia podem ocorrer em adolescentes praticantes de sexo anal receptivo.

B.Achados Laboratoriais

NAAT (reação em cadeia da polimerase ou ligase) é o meio mais sensível para detecção da *Chlamydia* (92-99%). Os testes de ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (Elisa) e anticorpo de fluorescência direta (DFA) são menos sensíveis, mas podem ser a única opção de exames em alguns centros. A cultura é mandatória nos casos de abuso sexual.

Deve-se obter um *swab* cervical, usando-se o material fornecido pelo fabricante do teste específico, ou a primeira amostra de urina. Frequentemente, um único *swab* pode ser utilizado para coletar espécimes, tanto para *Chlamydia* quanto para *N. gonorrhoeae*. Para otimizar a detecção da *Chlamydia* na cérvice, deve-se coletar células colunares através da inserção do *swab* no óstio e girando-o em 360 graus. NAAT não é licenciada para amostras retais. Portanto, quando uma amostra retal é obtida, esta, muitas vezes, deve ser avaliada por métodos de cultura menos sensíveis, a menos que haja acesso a um laboratório que tenha realizado testes de validação de NAAT para sítios não genitais.

O teste para esterase leucocitária na primeira amostra de urina era previamente utilizado para triagem de homens sexualmente ativos assintomáticos. Devido à alta taxa de falso-positivos, este teste de triagem é menos utilizado atualmente. Em indivíduos sintomáticos do sexo masculino, o exame do sedimento urinário para leucócitos representa uma triagem para uretrite, embora, frequentemente, seja de pouca praticidade em um ambiente clínico. Em geral, uma amostra da primeira micção, ou um *swab* uretral para NAAT, deve ser obtida pelo menos uma vez por ano. Alguns estudos sugerem que triagens mais frequentes — a cada seis meses — em populações de alta prevalência podem diminuir a taxa de infecção por clamídia. A avaliação do paciente masculino sintomático, ou de um contato assintomático para clamídia, é a mesma.

Em ambos os sexos, o exame de urina permite triagens mais frequentes e simplificadas, em cenários tais como escolas e instituições correcionais, ou entre grupos militares e outros.

Complicações

A epididimite é uma complicação no sexo masculino. A síndrome de Reiter ocorre em associação com uretrite por clamídia. Deve-se suspeitar desta possibilidade em pacientes masculinos que são sexualmente ativos e apresentam-se com dor lombar (sacroiliíte), artrite (poliarticular), lesões mucocutâneas características e conjuntivite. A DIP é uma complicação importante no sexo feminino.

Tratamento

Pacientes infectados e seus contatos, independentemente da extensão dos sinais ou sintomas, necessitam receber tratamento (Quadro 42-1). Devido ao alto risco dos adolescentes em adquirir infecções recorrentes por clamídia dentro de vários meses após a primeira infecção, todas as garotas infectadas devem repetir os exames a cada 3-4 meses depois do tratamento. Sugere-se testar novamente para clamídia os indivíduos do sexo masculino previamente infectados três meses após o tratamento, embora as evidências quanto ao benefício sejam limitadas.

Bebear C, de Barbeyrac B: Genital *Chlamydia trachomatis* infections. Clin Micro Infect 2009;15:4 [PMID: 19220334].

Geisler WM:Management of uncomplicated *Chlamydia trachomatis* infections in adolescents and adults: Evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2007;44:S77 [PMID: 17342671].

Meyers DS et al: Screening for chlamydial infection: An evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007;147:135 [PMID: 17576995].

INFECÇÃO POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Considerações gerais

A gonorreia é a segunda DST bacteriana mais prevalente nos EUA, onde se estima que 350.000 novos casos de infecção por *N. gonorrhoeae* ocorram a cada ano (119 casos por 100.000 habitantes [c/10^5] em 2007). As taxas de gonorreia continuam entre as mais altas entre adolescentes e adultos jovens. A taxa geral de gonorreia foi mais alta entre os de 20-24 anos (531 c/10^5), que é mais de quatro vezes mais alta que a taxa nacional. No sexo feminino, em 2007, as faixas etárias de 15-19 e 20-24 anos tiveram as taxas mais altas de gonorreia (648 e 615 c/10^5, respectivamente); no sexo masculino, a faixa etária de 20-24 anos teve a taxa mais alta (450 c/10^5).

Os sítios de infecção incluem cérvice, uretra, reto e faringe. Além disso, a gonorreia é uma causa de DIP. Seres humanos constituem o reservatório natural. Gonococos estão presentes no exsudato e secreções das membranas mucosas infectadas.

Quadro 42-1 Esquemas terapêuticos para doenças sexualmente transmissíveis

	Esquemas recomendados	Gravidez[a] [Categoria]
Doença inflamatória pélvica (DIP)		
Terapia parenteral esquema A ***Nota:*** A terapia deve ser continuada por 24-48 h após a melhora do paciente; ela pode então ser trocada para um dos dois regimes orais para completar um curso de 14 dias.	Cefotetan, 2 g IV de 12/12 h ou Cefoxitin, 2 g IV de 6/6 h mais Doxiciclina, 100 mg IV ou VO de 12/12 h	Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [D]
Terapia parenteral esquema B ***Nota:*** Após 48 h de melhora, os pacientes podem continuar com doxiciclina, 100mg VO de 12/12 h por um total de 14 dias.	Clindamicina, 900 mg IV de 8/8 h mais Gentamicina, 2 mg/kg IV dose de ataque, depois 1,5 mg/kg IV de 8/8 h	Seguro [B] Seguro [B]
Esquemas parenterais alternativos	Ampicilina/sulbactam, 3 g IV de 6/6 h mais Doxiciclina, 100mg IV ou VO de 12/12 h	Seguro [A] Contraindicado [D]
Esquema ambulatorial recomendado ***Nota:*** Pacientes gestantes com DIP e mulheres com abscessos tubo-ovarianos devem ser hospitalizadas e receber antibióticos parenterais.	Ceftriaxona, 250 mg IM dose única mais Doxiciclina, 100mg VO de 12/12 h por 14 dias, com ou sem metronidazol, 500 mg VO de 12/12 h por 14 dias ou Cefoxitin, 2 g IM dose única mais probenecida, 1 g VO mais Doxiciclina, 100mg VO de 12/12 h por 14 dias com ou sem metronidazol, 500 mg VO de 12/12 h por 14 dias ou Outra cefalosporina parenteral de terceira geração (p. ex., ceftizoxima ou cefotaxima) mais Doxiciclina, 100mg VO de 12/12 h por 14 dias, com ou sem metronidazol, 500 mg VO de 12/12 h por 14 dias	Seguro [B] Contraindicado [D] Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [D] Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [D] Seguro [B]
Cervicite		
Clamídia	Azitromicina, 1 g VO dose única ou Doxiciclina, 100 mg VO de 12/12 h por 7 dias	Seguro [B] Contraindicado [D]
Gonorreia, não complicada		
Cervicite, uretrite, retal ***Nota:*** O tratamento empírico para *Chlamydia trachomatis* com azitromicina ou doxiciclina é recomendado, devido à coexistência de infecção gonocócica em 20-40% dos pacientes, se a infecção por clamídia não for afastada.[c]	Ceftriaxona, 250 mg IM, dose única ou Cefixima, 400 mg VO dose única	Seguro [B] Seguro [B]
Esquema alternativo	Espectinomicina[+], 2 g IM dose única ou Cefalosporinas em esquemas de dose única[c]	Seguro [B] Seguro [B]
Faringite	Ceftriaxona, 250 mg IM, dose única	Seguro [B]

(continua)

Quadro 42-1 Esquemas terapêuticos para doenças sexualmente transmissíveis (*continuação*)

	Esquemas recomendados	Gravidez[a] [Categoria]
Gonorreia, disseminada		
Nota: Tratar IV até melhora clínica (geralmente 48h; depois trocar para VO); completar pelo menos um curso de 7dias.[d]	Ceftriaxona, 1 g IV ou IM uma vez por dia	Seguro [B]
Esquemas alternativos	Cefotaxima, 1 g IV 8/8 h ou Ceftizoxima, 1 g IV 8/8 h ou Espectinomicina+, 2 g IM 12/12 h	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Esquema oral	Cefixima, 400 mg VO 12/12 h ou Cefixima suspensão (200 mg/5 mL) 400 mg VO de 12/12 h ou Cefpodoxima, 400 mg VO 12/12 h	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Uretrite não gonocócica, não clamídia		
	Azitromicina, 1 g VO dose única ou Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 7 dias	Seguro [B] Contraindicado [D]
Esquemas alternativos	Eritromicina base, 500 mg VO 6/6 h por 7 dias ou Eritromicina etilsuccinato, 800 mg VO 6/6 h por 7 dias ou Ofloxacina, 300 mg VO 12/12 h por 7 dias ou Levofloxacina, 500 mg VO 1 vez ao dia por 7 dias	Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [C] Contraindicado [C]
Uretrite recorrente ou persistente	Metronidazol, 2 g VO dose única ou Tinidazol, 2 g VO dose única mais Azitromicina, 1 g VO dose única (se não foi usada no episódio inicial)	Seguro [B] Contraindicado [C] Seguro [B]
Proctite, proctocolite e enterite		
	Ceftriaxona 250 mg IM mais Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 7 dias	Seguro [B] Contraindicado [D]
Vaginite ou uretrite por *Trichomonas vaginalis*		
	Metronidazol, 2 g VO dose única ou Tinidazol, 2 g VO dose única	Seguro [B] Contraindicado [C]
Esquema alternativo	Metronidazol, 500 mg VO 12/12 h por 7 dias	Seguro [B]
Vaginose bacteriana		
	Metronidazol, 500 mg VO 12/12 h por 7 dias ou Metronidazol gel 0,75%, 5 g intravaginal 1 vez ao dia por 5 dias ou Clindamicina creme a 2%, 1 aplicador intravaginal ao deitar por 7 dias	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Esquema alternativo	Clindamicina, 300 mg VO 12/12 h por 7 dias ou Clindamicina óvulo, 100 mg intravaginal ao deitar por 3 dias	Seguro [B] Seguro [B]

(continua)

Quadro 42-1 Esquemas terapêuticos para doenças sexualmente transmissíveis (*continuação*)

	Esquemas recomendados	Gravidez[a] [Categoria]
Candidíase vulvovaginal		
	Butoconazol, clotrimazol, miconazol, terconazol ou tioconazol, intravaginal por 1, 3 ou 7 dias	Seguro [B]
	ou	
	Butoconazol de liberação contínua, 5 g intravaginal dose única	Seguro [B]
	ou	
	Fluconazol, comprimido de 150 mg VO, dose única	Contraindicado [C]
Sífilis		
Precoce (primária, secundária, ou latente < 1 ano)	Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM (para pacientes > 40 kg)	Seguro [B]
	ou	
	Penicilina G benzatina, 50.000 U/Kg IM (para pacientes < 40 Kg); até 2,4 milhões de unidades em dose única	Seguro [B]
Tardia (> 1 ano de duração ou duração desconhecida)	Penicilina G benzatina, 7,2 milhões de unidades no total, administradas em 3 doses de 2,4 milhões de unidades IM com intervalos de uma semana	Seguro [B]
	ou	
	Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg IM (para pacientes < 40 kg) uma vez por semana por 3 semanas consecutivas; até 2,4 milhões de unidades em uma dose	Seguro [B]
Neurossífilis		
Esquema alternativo (se adesão puder ser assegurada)	Penicilina G cristalina aquosa, 18-24 milhões U/dia, administradas em 3-4 milhões IV 4/4 h, ou infusão contínua, por 10-14 dias	Seguro [B]
	ou	
	Penicilina procaína, 2,4 milhões de unidades IM uma vez ao dia	Seguro [B]
	mais	
	Probenecida, 500 mg VO 4/4 h por 10-14 dias	Seguro [B]
Epididimite		
Mais provavelmente causada por infecção gonocócica ou por clamídia	Ceftriaxona, 250 mg IM dose única	
	mais	
	Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 10 dias	
Mais provavelmente causada por microrganismos entéricos; paciente > 35 anos ou alérgico a cefalosporinas ou tetraciclinas (ou ambas)	Ofloxacina, 300 mg VO 12/12 h por 10 dias	
	ou	
	Levofloxacina, 500 mg VO uma vez ao dia por 10 dias	
Infecção por *C. trachomatis*		
Cervicite ou uretrite	Azitromicina, 1 g VO dose única	Seguro [B]
	ou	
	Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 7 dias	Contraindicado [D]
Esquema alternativo[b]	Eritromicina, 500 mg VO 4/4 h por 7 dias	Seguro [B]
	ou	
	Eritromicina etilsuccinato, 800 mg VO 6/6 h por 7 dias	Seguro [B]
	ou	
	Ofloxacina, 300 mg VO 12/12 h por 7 dias	Contraindicado [C]
	ou	
	Levofloxacina 500 mg uma vez ao dia por 7 dias	Contraindicado [C]
Granuloma inguinal		
	Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 3 semanas ou mais	Contraindicado [D]

(continua)

Quadro 42-1 Esquemas terapêuticos para doenças sexualmente transmissíveis (*continuação*)

	Esquemas recomendados	Gravidez[a] [Categoria]
Esquema alternativo	Ciprofloxacina, 750 mg VO 12/12 h por pelo menos 3 semanas ou Eritromicina base, 500 mg VO 4/4 h por pelo menos 3 semanas ou Azitromicina, uma g VO uma vez por semana por pelo menos 3 semanas ou Sulfametoxazol-trimetoprima, um comprimido de dose dobrada VO 12/12 h por 3 semanas ou mais	Contraindicado [C] Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [C]
Linfogranuloma venéreo		
	Doxiciclina, 100 mg VO 12/12 h por 21 dias	Contraindicado [C]
Esquema alternativo	Eritromicina, 500 mg VO 4/4 h por 21 dias	Seguro [B]
Infecção por herpes simples		
Genital, primeiro episódio	Aciclovir, 400 mg VO 8/8 h por 7-10 dias ou Fanciclovir, 250 mg VO 8/8 h por 7-10 dias ou Valaciclovir, 1 g VO 12/12 h por 7-10 dias	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Terapia episódica para herpes genital recorrente	Aciclovir, 400 mg VO8/8 h por 5 dias ou Aciclovir, 800 mg VO 12/12 h por 5 dias ou Aciclovir, 800 mgVO 8/8 hpor 2 dias ou Fanciclovir, 125 mg VO 12/12 h por 5 dias ou Fanciclovir, 1.000 mg VO 12/12 h por um dia ou Valaciclovir, 500 mg VO 12/12 h por 3 dias ou Valaciclovir, 2 g VO 12/12 h por 2 dias ou Valaciclovir, 1 g VO uma vez ao dia por 5 dias	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Terapia supressiva para herpes genital recorrente	Aciclovir, 400 mg VO 12/12 h ou Fanciclovir, 250 mg VO 12/12 h ou Valaciclovir, 500 mg VO uma vez ao dia (se < de 10 episódios recorrentes por ano; se ≥ 10 episódios recorrentes, usar 1 g por dia)	Seguro [B] Seguro [B] Seguro [B]
Cancroide		
	Azitromicina, 1 g VO dose única ou Ceftriaxona, 250 mg IM dose única ou Ciprofloxacina, 500 mg VO 12/12 h por 3 dias ou Eritromicina base, 500mg VO 8/8 h por 7 dias	Seguro [B] Seguro [B] Contraindicado [D] Seguro [B]
Infecção por papilomavírus humano		
Lesões externas	Podofilina, a 25%, em tintura de benzoína aplicada diretamente nas verrugas; enxaguar após 1-4 h [contraindicada para lesões uretrais ou intravaginais]	Contraindicado [X]

(continua)

Quadro 42-1 Esquemas terapêuticos para doenças sexualmente transmissíveis (*continuação*)

	Esquemas recomendados	Gravidez[a] [Categoria]
Nota: Terapias tópicas geralmente requerem tratamentos semanais por quatro semanas consecutivas	ou Ácido tricloroacético (85%); aplicar diretamente sobre as verrugas; enxaguar em 6-8 h ou Podofilox, solução 0,5%; aplicar b.i.d. por 3 dias; usado por pacientes em casa; o médico precisa demonstrar como o componente é aplicado (para uso apenas em lesões externas) ou Imiquimode creme 5%; aplicado 3 vezes por semana durante a noite (máximo de 16 semanas) ou Crioterapia; nitrogênio líquido, cirurgia com *laser* seguro *cryoprobe*	Seguro Contraindicado [C] Contraindicado [C] Seguro [B]
Infecções ectoparasitárias		
Piolhos pubianos[e]	Permetrina 1% creme capilar; enxaguar após 10 min ou Piretrinas com butóxido de piperonila; aplicar, enxaguar após 10 min	Seguro [B] Seguro (B)
Esquema alternativo	Malation loção 0,5%: enxaguar após 8-12 h ou Ivermectina, 250 mcg/kg; repetir em 2 semanas	Seguro [B] Contraindicado [C]
Escabiose	Permetrina creme 5%; aplicar no corpo inteiro do pescoço para baixo, enxaguar após 8-14 h ou Ivermectina, 200 mcg/kg VO, repetir em 2 semanas	Seguro [B] Contraindicado [C]
Esquema alternativo	Lindano (1%): aplicar no corpo inteiro do pescoço para baixo, enxaguar após 8 h	Contraindicado [C]

[a]Classificação do FDA sobre uso na gestação: [A] *Estudos controlados não mostram riscos.* Estudos bem controlados adequados, em gestantes não demonstraram risco para o feto em qualquer trimestre da gestação. [B] *Nenhuma evidência de risco em seres humanos.* Estudos bem controlados adequados, em gestantes não mostraram risco aumentado de anormalidades fetais apesar de achados adversos em animais, na ausência de estudos humanos bem controlados adequados, estudos em animais não mostram risco fetal. A chance de dano fetal é remota, mas ainda permanece uma possibilidade. [C] *Risco não pode ser descartado.* Faltam estudos com seres humanos adequados e bem controlados, e estudos animais mostraram risco para o feto, ou também faltam. Existe chance de dano fetal se a substância for administrada durante a gestação; mas os benefícios potenciais sobrepujam o risco potencial. [D] *Evidência positiva de risco.* Estudos em seres humanos, ou dados pós-comercialização ou de pesquisa, demonstraram risco fetal. Não obstante, benefícios potenciais com o uso da medicação podem superar o risco potencial. Por exemplo, o fármaco pode ser aceitável se for necessário em uma situação de risco de vida, ou em doenças infecciosas graves para as quais fármacos mais seguros não podem ser usados ou são ineficazes. [X] *Contraindicados na gestação.* Estudos em animais ou seres humanos, ou apesar de achados adversos em animais ou relatos pós-comercialização ou de pesquisa, têm demonstrado evidência positiva de anormalidades fetais ou risco para o feto, que superam claramente qualquer benefício possível para a paciente.
[b]A doxiciclina é contraindicada na gestação. Regimes alternativos durante a gravidez que incluem eritromicina, azitromicina e amoxicilina não são tão efetivos, mas são clinicamente úteis se os esquemas recomendados não podem ser utilizados devido à alergia ou gravidez.
[c]Esquemas de dose única de cefalosporina incluem ceftizoxima (500 mg IM) ou cefoxitina (2 g IM) administradas com probenecida (1 g VO) ou cefotaxima (500 mg IM). Algumas evidências indicam que cefpodoxima (400 mg) e axetil cefuroxima (1 g) podem ser alternativas por via oral.
[d]Se a terapia com cefalosporina parenteral não for viável, o uso de fluoroquinolonas (levofloxacina, 500 mg VO uma vez ao dia, ou ofloxacina, 400 mg VO de 12/12 h por 14 dias) com ou sem metronidazol (500 mg VO 12/12 h por 14 dias) pode ser considerado, se a prevalência na comunidade e o risco individual de gonorreia for baixo. Testes para gonorreia devem ser realizados antes da instituição da terapêutica, e se NAAT for positivo, cefalosporina parenteral é recomendada. Se a cultura para gonorreia é positiva, o tratamento deve basear-se em antibiograma.
[e] Roupas de cama e vestes devem ser descontaminadas por meio de lavagem com água quente ou lavagem a seco. Esquemas podem ser repetidos em uma semana, se uma resposta completa não tiver sido alcançada.
[f]A espectinomicina não é mais disponível nos EUA.
b.i.d. duas vezes/dia; IM, intramuscular; IV, intravenosa, NAAT, teste de amplificação do ácido nucleico; VO, via oral (pela boca).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na cervicite gonocócica não complicada, as mulheres são sintomáticas em 23-57% das vezes, apresentando-se com corrimento vaginal e disúria. Uretrite e piúria também podem estar presentes. Cervicite mucopurulenta com uma secreção amarelada pode ser encontrada, e a cérvice pode estar edematosa e friável. Outros sintomas incluem anormalidades do ciclo menstrual e dispareunia. Aproximadamente 15% das mulheres com gonorreia

endocervical têm sinais de envolvimento do trato genital superior. Comparada com a infecção por clamídia, a inflamação pélvica por gonorreia tem uma duração mais curta, mas uma intensidade de sintomas maior, e é associada à febre com maior frequência. Homens sintomáticos geralmente têm secreção uretral amarelo-esverdeada e queimor ao urinar, mas a maioria dos homens (55-67%) com gonorreia não tem sintomas. Tanto homens quanto mulheres podem desenvolver proctite e faringite após exposição apropriada.

B. Achados laboratoriais

No sexo feminino, um *swab* cervical deve ser enviado para NAAT, ou cultura em ágar Thayer-Martin. Obter amostras do reto ou faringe, quando indicadas clinicamente, aumentará a probabilidade de culturas positivas. A infecção faringiana requer terapia mais intensiva. Espécies de *Neisseria* não gonocócicas residem na vagina, tirando portanto o valor da coloração de Gram em mulheres. Triagem com NAAT da urina pode ser utilizada no sexo feminino; entretanto, o teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) é menos sensível (83%) que a reação em cadeia da ligase (99%).

Cultura ou NAAT para *N. gonorrhoeae* no sexo masculino pode ser obtida com um *swab* uretral ou amostra de urina da primeira micção. Cultura da uretra é menos sensível (85%) em comparação com os 95-99% de sensibilidade quando se usam métodos NAAT em espécimes uretrais ou de urina. Gram da secreção uretral mostrando diplococos gram-negativos intracelulares indica gonorreia, no sexo masculino.

Se houver proctite, culturas apropriadas devem ser obtidas e se inicia o tratamento, tanto para gonorreia quanto para clamídia. Se houver suspeita de exposição oral à gonorreia, culturas devem ser obtidas, e o paciente deve ser tratado empiricamente.

Diagnóstico diferencial

A faringite gonocócica deve ser diferenciada de faringites causadas por infecção estreptocócica, herpes simples, adenovírus e mononucleose infecciosa. A infecção por clamídia deve ser diferenciada da infecção gonocócica.

Complicações

Infecção gonocócica disseminada ocorre em uma minoria (0,5-3%) dos pacientes com gonorreia não tratada. A disseminação hematogênica causa artrite e dermatite, mais comumente. As articulações mais frequentemente envolvidas são punhos, articulações metacarpofalangeanas, joelhos e tornozelos. As lesões cutâneas são tipicamente dolorosas, com pústulas hemorrágicas ou necróticas, ou bolhas, sobre uma base eritematosa, ocorrendo nas extremidades distais. A doença disseminada ocorre mais frequentemente no sexo feminino que no masculino. Os fatores de risco incluem gravidez e faringite gonocócica. Ocasionalmente, a gonorreia é complicada por peri-hepatite.

Tratamento

Historicamente, os pacientes diagnosticados com gonorreia também eram tratados para clamídia. À medida que os testes para clamídia se tornaram mais sensíveis, CDC sugere que o tratamento para coinfecção não é necessário se o teste para clamídia houver sido realizado por NAAT. As diretrizes do CDC também estipulam que não há necessidade de testes de cura para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, quando forem tratadas com medicações de primeira linha, a menos que o paciente permaneça sintomático. Se a repetição dos testes estiver indicada, ela deve ser realizada um mês após o término do tratamento, se NAAT for utilizado para documentar um teste de cura. A repetição do teste também pode ser considerada para adolescentes sexualmente ativos com probabilidade de se reinfectar. Os pacientes devem ser orientados a se abster de relações sexuais até que eles e seus parceiros tenham completado o curso de tratamento. O tratamento para doença disseminada pode necessitar de internação (ver Quadro 42-1). As quinolonas não devem mais ser utilizadas para tratar gonorreia, devido ao alto nível de resistência a quinolonas em todas as populações dos EUA. Falha no tratamento inicial deve levar à pronta reavaliação do paciente, e a consideração quanto à repetição do tratamento com ceftriaxona.

Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006:

Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:332 [PMID: 17431378].

Newman LM et al: Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. Clin Infect Dis 2007;44:S84 [PMID: 17342672].

ESPECTRO DE SINAIS E SINTOMAS DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

O paciente que se apresenta com uma DST geralmente tem um ou mais dos sintomas descritos nesta seção. Considerações de manejo para DST incluem avaliar a adesão do paciente ao tratamento e assegurar seu acompanhamento posterior, tratar os parceiros e determinar risco de gravidez. O tratamento de cada DST está detalhado no Quadro 42-1.

CERVICITE

Considerações gerais

A cervicite é causada por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* em aproximadamente 30% das vezes. HSV, *T. vaginalis* e *Mycoplasma genitalium* são causas menos comuns. A vaginose bacteriana é reconhecida atualmente como uma causa de cervicite. A cervicite também pode estar presente sem uma DST.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A cervicite geralmente é assintomática, mas muitas mulheres têm corrimento vaginal anormal ou sangramento pós-coito. Exsudato endocervical purulento ou mucopurulento visível no canal endocervical, ou em um espécime de *swab* endocervical,

é característico de cervicite. A cérvice frequentemente é friável, com sangramento facilmente induzível.

B. Achados laboratoriais

Embora a coloração de Gram endocervical possa mostrar um número aumentado de leucócitos polimorfonucleares, este achado tem um baixo valor preditivo positivo e não é recomendado para diagnóstico. Pacientes com cervicite deveriam ser testadas para *C. trachomatis, N.gonorrhoeae* e tricomoníase, por meio do teste mais sensível e específico disponível no local.

Complicações

A cervicite persistente é de difícil manejo e requer reavaliação do diagnóstico inicial. A cervicite pode persistir, apesar de cursos repetidos de tratamento antimicrobiano. A presença de um ectrópio grande pode contribuir para cervicite persistente.

Tratamento

Tratamento empírico, tanto para gonorreia quanto para infecção por clamídia, é recomendado, quando a perspectiva de acompanhamento é questionável, ou se o paciente faz parte de uma população de alto risco. Se a paciente é assintomática, exceto por cervicite, então o tratamento pode esperar até que os resultados dos testes diagnósticos estejam disponíveis (ver Quadro 42-1). O acompanhamento é recomendável se os sintomas persistirem. As pacientes devem ser instruídas a evitar relações sexuais até que seus parceiros estejam curados, e o tratamento, completo.

Lusk MJ, Konecny P: Cervicitis: A review. Curr Opin Infect Dis 2008;21:49 [PMID: 18192786].

Marrazzo JM,Martin DH: Management of women with cervicitis. Clin Infect D 2007;44:S102 [PMID: 17342663].

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

Considerações gerais

A doença inflamatória pélvica (DIP) é definida como a inflamação do trato genital superior feminino e pode incluir endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovariano e peritonite pélvica. É a doença ginecológica que, com maior frequência, requer hospitalização para mulheres em idade reprodutiva nos EUA. Mais de 1 milhão de mulheres desenvolvem DIP anualmente, 60.000 são hospitalizadas e mais de 150.000 são avaliadas em nível ambulatorial. A incidência é mais alta na população adolescente. As adolescentes sexualmente ativas têm um risco elevado (1 em 8) de desenvolver DIP, ao passo que mulheres na faixa etária dos 20 anos têm um décimo do risco. Os fatores de risco predisponentes incluem múltiplos parceiros sexuais, idade mais jovem de início das relações sexuais, história prévia de DIP e falta de uso de preservativos. Falta de anticorpos protetores por exposições prévias a microrganismos sexualmente transmissíveis e ectopia cervical contribuem para o desenvolvimento de DIP. Muitas adolescentes com doença subaguda ou assintomática nunca são identificadas.

A DIP é uma infecção polimicrobiana. Os agentes causadores incluem *N. gonorrhoeae, Chlamydia,* bactérias anaeróbias que residem na vagina e micoplasmas genitais. Uso de ducha vaginal e outros fatores mecânicos, como dispositivo intrauterino e cirurgia ginecológica prévia, aumentam o risco de DIP, ao possibilitar o acesso de microrganismos do trato genital inferior aos órgãos pélvicos. Menstruação recente e vaginose bacteriana têm sido associadas ao desenvolvimento de DIP.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A DIP aguda é difícil de diagnosticar, devido à grande variedade de sinais e sintomas. Nenhum achado de anamnese, clínico, ou laboratorial, isoladamente, tem sensibilidade e especificidade altas para o diagnóstico. O diagnóstico de DIP em geral é feito clinicamente (Quadro 42-2). A paciente típica tem dor abdominal inferior, náuseas, vômitos e febre. Entretanto, a paciente pode estar afebril. O corrimento vaginal é variável. Dor à mobilização da cérvice e à palpação do útero ou anexos, ou sinais de peritonite, estão presentes com frequência. Cervicite mucopurulenta está presente em 50% das pacientes. Abscessos tubo-ovarianos podem ser detectados por meio de um exame físico cuidadoso (palpando-se uma massa ou tumefação nos anexos).

B. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais incluem leucocitose com desvio para esquerda e elevação dos reagentes de fase aguda (velocidade de

Quadro 42-2 Critérios diagnósticos para doença inflamatória pélvica

Critérios mínimos

O tratamento empírico para DIP deve ser iniciado em mulheres jovens sexualmente ativas, e outras em risco para doenças sexualmente transmissíveis, se um ou mais dos seguintes critérios mínimos estiverem presentes:

- Elas apresentam dor abdominal pélvica ou em hipogástrio e nenhuma outra causa para a enfermidade pode ser identificada
- Dor à mobilização da cérvice ou à palpação de útero ou de anexos

Critérios de suporte adicionais

Temperatura oral > 38,3°C (101°F)
Corrimento mucopurulento cervical ou vaginal anormal
Presença de leucócitos em solução salina na microscopia de secreções vaginais
Velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa elevada
Documentação laboratorial de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*

Critérios definitivos (casos selecionados)

Evidência histopatológica de endometrite à biópsia de endométrio
Abscesso tubo-ovariano à ultrassonografia ou outro estudo de imagem
Anormalidades laparoscópicas compatíveis com DIP

Adaptado, com permissão, de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-11).

hemossedimentação ou proteína C reativa). Um teste positivo para *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* dá suporte, embora 25% das vezes nenhuma destas bactérias sejam encontradas. Gravidez precisa ser descartada, porque pacientes com gravidez ectópica podem se apresentar com dor abdominal.

C. Estudos diagnósticos

A laparoscopia é o padrão-ouro para se detectar salpingite. Ela é usada se o diagnóstico não for claro, ou para ajudar a diferenciar a DIP de uma gravidez ectópica, de cistos de ovário, ou de torção de anexos. O diagnóstico clínico de DIP tem um valor preditivo positivo para salpingite de 65-90% em comparação com a laparoscopia. A ultrassonografia pélvica também é útil na detecção de abscessos tubo-ovarianos, que são encontrados em quase 20% das adolescentes com DIP. A ultrassonografia transvaginal é mais sensível que a ultrassonografia abdominal.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui outras doenças ginecológicas (gravidez ectópica, ameaça de aborto ou aborto séptico, torção de anexos, cistos ovarianos rotos e hemorrágicos, dismenorreia, endometriose, ou ovulação dolorosa [*mittelschmerz*]), distúrbios gastrintestinais (apendicite, colecistite, hepatite, gastrenterite ou doença intestinal inflamatória) e doenças geniturinárias (cistite, pielonefrite ou cálculos urinários).

Complicações

A retração cicatricial das tubas uterinas é uma das sequelas principais da DIP. Depois de um episódio de DIP, 17% das pacientes ficam inférteis, 17% desenvolvem dor pélvica crônica e 10% terão uma gravidez ectópica. As taxas de infertilidade aumentam a cada episódio de DIP; três episódios de DIP resultam em uma taxa de infertilidade de 73%. A duração dos sintomas parece ser o maior fator determinante da infertilidade. A síndrome de Fitz-Hugh-Curtis é a inflamação da cápsula do fígado (peri-hepatite) por disseminação hematogênica, ou linfática, de microrganismos das tubas uterinas. Isto resulta em dor no quadrante superior direito e elevação das provas de função hepática.

Tratamento

O objetivo do tratamento é obter tanto a cura clínica quanto a prevenção das sequelas de longo prazo. Dados recentes demonstraram que não há diferença entre taxas de resposta clínica e microbiológica, de curto e longo prazo, entre terapia parenteral e oral. A DIP frequentemente é tratada em nível de ambulatório, embora alguns médicos argumentem que todas as adolescentes com DIP devam ser hospitalizadas devido à taxa de complicações. Sintomas sistêmicos graves e toxicidade, sinais de peritonite, incapacidade de ingerir líquidos, gravidez, falta de resposta ou intolerância à terapia antimicrobiana oral e abscesso tubo-ovariano são indicações de hospitalização. Além disso, se o médico acredita que o paciente não seguirá o tratamento, a internação se justifica. A drenagem cirúrgica pode ser necessária para garantir o tratamento adequado de abscessos tubo-ovarianos.

Os esquemas de tratamento descritos no Quadro 42-1 são de largo espectro, para cobrir os numerosos microrganismos associados à DIP. Todos os esquemas de tratamento devem ser efetivos contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, porque os testes de rastreamento endocervical negativos não afastam a infecção do trato reprodutivo superior por esses microrganismos. O tratamento ambulatorial deve ser reservado para pacientes aquiescentes que tenham sinais clássicos de DIP, sem sintomas sistêmicos. As pacientes com DIP que recebam tratamento ambulatorial devem ser reexaminadas dentro de 24-48 h, com acompanhamento telefônico neste ínterim, para detectar doença persistente ou falha do tratamento. Elas devem ter melhora substancial dentro de 48-72 h. Uma adolescente deve ser reexaminada dentro de 7-10 dias depois do término da terapia, para a garantia da resolução dos sintomas.

Haggerty CL, Ness RB: Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: A review of recent randomized clinical trials. Clin Infect Dis 2007;44:953 [PMID: 17342647].

Sweet RL: Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. Exp Opin Pharmacother 2009;10:823 [PMID: 19351231].

Trig BG, Kerndt PR, Aynalem G: Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women. Med Clin North Am 2008;92:1083 [PMID: 18721654].

Walker CK, Wiesenfeld HC: Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: The 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2007;44:S111 [PMID: 17342664].

URETRITE

Considerações gerais

As causas bacterianas mais comuns de uretrite no sexo masculino são *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Além disso, *T. vaginalis*, HSV, *Ureaplasma urealyticum* e *M. genitalium* causam uretrite. Aproximadamente 20% das uretrites não gonocócicas e não clamidiais podem ser atribuídas a *M. genitalium* e *U. urealyticum*. Coliformes podem causar uretrite em homens que praticam intercurso anal com inserção. A manipulação mecânica ou o contato com irritantes também podem causar uretrite transitória. É importante reconhecer que a uretrite, tanto no sexo masculino como no feminino, frequentemente é assintomática.

O sexo feminino, com frequência, apresenta sintomas de uma infecção do trato urinário e "piúria estéril" (sem isolamento de patógenos bacterianos entéricos), o que reflete uretrite causada pelos microrganismos descritos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Nos casos sintomáticos, o sexo masculino apresenta, mais comumente, um corrimento uretral claro ou purulento, disúria, ou prurido uretral. Hematúria e adenopatia inguinal podem ocorrer. A maioria das infecções causadas por *C. trachomatis* e *T. vaginalis* são assintomáticas, ao passo que 70% dos pacientes do sexo masculino com *M. genitalium* e 23-90% daqueles com uretrite gonocócica são sintomáticos.

B. Achados laboratoriais

Em um paciente do sexo masculino sintomático, um teste positivo de esterase leucocitária na primeira micção, ou o exame microscópico de urina da primeira micção demonstrando mais de 10 leucócitos por campo de grande aumento, é sugestivo de uretrite. Colorações pelo Gram de secreções uretrais mostrando mais de cinco leucócitos por campo de grande aumento também são sugestivas. A uretrite gonocócica é confirmada pela documentação da presença de leucócitos contendo diplococos gram-negativos intracelulares. *Swab* uretral ou urina da primeira micção para cultura ou NAAT (teste de amplificação de ácidos nucleicos), devem ser enviados ao laboratório para detecção de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Deve-se considerar a avaliação para *T. vaginalis* por uma preparação líquida de secreção uretral ou urina centrifugada, quando os resultados dos outros testes forem negativos. Além disso, o teste de PCR é mais sensível para *T. vaginalis* do que a cultura ou a microscopia direta. Um teste urinário específico de PCR está disponível para *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, embora não seja utilizado clinicamente com frequência.

Complicações

As complicações incluem uretrite recorrente ou persistente, epididimite, prostatite ou síndrome de Reiter.

Tratamento

Os pacientes com evidência objetiva de uretrite devem receber tratamento empírico para gonorreia e infecção por clamídia, idealmente com observação direta no consultório. Se a infecção não responder ao tratamento inicial e for negativa para tricomoníase, NAAT, deve ser afastada devendo-se suspeitar de uretrite não gonocócica, não clamidial, e tratar apropriadamente. Os pacientes devem ser orientados a retornar para avaliação se os sintomas persistirem, ou recorrerem, depois de concluída a terapia empírica inicial. Sintomas isolados, sem documentação de sinais ou evidência laboratorial de inflamação uretral, não constituem uma base suficiente para repetição do tratamento (ver Quadro 42-1). Os parceiros sexuais ou devem ser avaliados, ou tratados para gonorreia e infecção por clamídia.

Bradshaw CS et al: Etiologies of nongonococcal urethritis: Bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. J Infect Dis 2006;193:336 [PMID: 16388480].

Gaydos C et al: *Mycoplasma genitalium* compared to *Chlamydia*, gonorrhoea and *Trichomonas* as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. Sex Transm Infect 2009;85:438 [PMID: 19383597].

EPIDIDIMITE

Considerações gerais

Epididimite em um paciente sexualmente ativo é causada, em geral, por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*. Epididimite causada por *E. coli* ocorre entre pacientes que praticam a inserção durante sexo anal e naqueles que têm anomalias do trato urinário.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A epididimite está associada à dor testicular unilateral espontânea e à palpação. Uma tumefação palpável, dolorosa, do epidídimo geralmente está presente. O cordão espermático também pode estar doloroso à palpação e edematoso. Frequentemente, tais sintomas são acompanhados de uretrite assintomática.

B. Estudos laboratoriais e diagnósticos

O diagnóstico geralmente é clínico. A ultrassonografia com Doppler colorido pode ajudar no diagnóstico. Embora muitas vezes não disponível, a cintigrafia da bolsa escrotal com radionuclídeo é o método diagnóstico mais acurado. A avaliação laboratorial é idêntica àquela para suspeita de uretrite.

Diagnóstico diferencial

A epididimite aguda associada à atividade sexual deve ser distinguida de orquite devido a infarto, torção de testículo, tuberculose ou infecção fúngica.

Complicações

A infertilidade é rara, e dor local crônica é incomum.

Tratamento

A terapia empírica (ver Quadro 42-1) está indicada antes que os resultados de cultura estejam disponíveis. Como terapia adjuvante, repouso no leito, elevação da bolsa escrotal e analgésicos são recomendados até que a febre e inflamação local regridam. A falta de melhora do edema e dor à palpação dentro de três dias requerem reavaliação, tanto do diagnóstico como do tratamento. Os parceiros sexuais devem ser avaliados e tratados para gonorreia e infecções por clamídia.

Bohm MK, Gift TL, Tao G: Patterns of single and multiple claims of epididymitis among young privately-insured males in the United States, 2001 to 2004. Sex Transm Dis 2009;36:490 [PMID: 19455076].

PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTERITE

Considerações gerais

A proctite ocorre predominantemente entre pessoas que participam de intercurso anal. A enterite acontece entre aqueles cujas práticas sexuais incluem contato oral-fecal. A proctocolite pode ser adquirida por ambas as vias, dependendo do patógeno. Patógenos comuns transmitidos sexualmente que causam proctite, ou proctocolite, incluem *C. trachomatis* (inclusive sorovares de linfogranuloma venéreo [LVG]), *Treponema pallidum*, HSV, *N. gonorrhoeae*, *Giardia lamblia* e microrganismos entéricos. Em torno de 85% de infecções retais com *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* são assintomáticas. A presença de proctite sintomática ou assintomática pode facilitar a transmissão de infecção por HIV.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A proctite — definida como inflamação limitada aos 10-12 cm distais do reto — está associada à dor anorretal, a tenesmo e à secreção retal. A proctite aguda entre pessoas que praticaram intercurso anal receptivo recentemente é, com maior frequência, sexualmente transmissível. Os sintomas de proctocolite combinam aqueles de proctite mais diarreia, ou cólicas abdominais (ou ambas), por causa da mucosa do cólon inflamada a mais de 12 cm do ânus. A enterite geralmente resulta em diarreia e cólicas abdominais, sem sinais de proctite ou proctocolite.

B. Estudos laboratoriais e diagnósticos

A avaliação deve incluir anuscopia ou sigmoidoscopia, exame de fezes, cultura para microrganismos apropriados e sorologia para sífilis.

Tratamento

O tratamento será determinado pelo agente etiológico (ver Quadro 42-1 e Capítulo 40). A reinfecção pode ser difícil de distinguir de falha do tratamento.

Felt-Bersma RJ, Bartelsman JF: Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:575 [PMID: 19647691].

Hamlyn E, Taylor C: Sexually transmitted proctitis. Postgrad Med J 2006;82:733 [PMID: 17099092].

CORRIMENTO VAGINAL

Mulheres adolescentes podem ter uma leucorreia fisiológica, secundária à reposição do epitélio vaginal. Causas infecciosas de corrimento incluem *T. vaginalis, C. trachomatis, N. gonorrhoeae* e patógenos de vaginose bacteriana. A candidíase é uma infecção por levedura que produz corrimento vaginal, mas, em geral, não é transmitida sexualmente. A vaginite é caracterizada por corrimento vaginal, prurido e irritação vulvar e, algumas vezes, com odor vaginal. O corrimento pode ser branco, cinzento, ou amarelo. A leucorreia fisiológica geralmente é branca, homogênea e não é associada a prurido, irritação ou odor fétido. Irritantes da vagina mecânicos, químicos, alérgicos ou outros não infecciosos podem causar corrimento vaginal.

Spence D, Melville C: Vaginal discharge. BMJ 2007;335:1147 [PMID: 18048541].

1. Vaginose bacteriana

Considerações gerais

A vaginose bacteriana é uma infecção polimicrobiana da vagina causada por um desequilíbrio na flora bacteriana vaginal normal. A flora alterada tem uma escassez de lactobacilos produtores de peróxido de hidrogênio e concentrações aumentadas de *Mycoplasma hominis* e anaeróbios, como *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus*. Não está claro se a vaginose bacteriana é transmitida sexualmente, mas ela é associada a ter múltiplos parceiros sexuais.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O sintoma mais comum é um corrimento vaginal branco-acinzentado, homogêneo, fétido, intenso. As pacientes podem relatar prurido vaginal ou disúria. O odor de peixe pode ser mais notável depois do intercurso ou durante a menstruação, quando o pH alto do sangue ou sêmen volatiliza as aminas.

B. Achados laboratoriais

A vaginose bacteriana é diagnosticada mais frequentemente pelo uso de critérios clínicos, que incluem (1) presença de corrimento branco-acinzentado, (2) odor de peixe (aminas) antes ou depois da adição de KOH a 10% ("teste da cheirada"), (3) pH do fluido vaginal maior que 4,5 determinado com fita de pH de variação estreita, e (4) presença de "células-pista" ao exame microscópico. Células-pista são células epiteliais escamosas que têm múltiplas bactérias aderidas, tornando suas bordas irregulares e lhes dando um aspecto sarapintado. O diagnóstico requer três dos quatro critérios, embora muitas pacientes que preencham tais critérios não tenham corrimento ou outros sintomas.

Complicações

A vaginose bacteriana durante a gravidez está associada a desfechos adversos, como trabalho de parto prematuro, parto pré-termo, infecção intra-amniótica e endometrite pós-parto. Na paciente não gestante, ela pode estar associada à DIP e infecções do trato urinário.

Tratamento

Todas as pacientes com doença sintomática devem receber tratamento para aliviar os sintomas vaginais e os sinais de infecção (ver Quadro 42-1). As pacientes gestantes devem receber tratamento para prevenir problemas na gestação. O tratamento para pacientes que não se queixam de corrimento ou prurido vaginal, mas que demonstram vaginose bacteriana ao exame preventivo ginecológico não está claro. Visto que alguns estudos associam vaginose bacteriana à DIP, a recomendação é ter um limiar baixo para tratar a vaginose bacteriana assintomática. Visitas de acompanhamento são desnecessárias, se os sintomas regredirem. A recorrência de vaginose bacteriana não é incomum. Para pacientes gestantes de alto risco, recomenda-se o exame de acompanhamento um mês depois do tratamento.

Os indivíduos do sexo masculino não desenvolvem infecção equivalente à vaginose bacteriana e, frequentemente, são assintomáticos. O tratamento de parceiros masculinos não tem efeito sobre a evolução da infecção no sexo feminino, embora o tratamento seja recomendado para as parceiras.

Brotman RM et al: Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescents attending sexually transmitted diseases clinics. J Pediatr Adolesc Gynecol 2007;20:225 [PMID: 17673134].
Fethers KA et al: Sexual risk factors and bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2008;47:1426 [PMID: 18947329].
O'Brien RF: Bacterial vaginosis: Many questions—any answers? Curr Opin Pediatr 2005;17:473 [PMID: 16012258].

2. Tricomoníase

Considerações gerais

A tricomoníase é causada por *T. vaginalis*, um protozoário flagelado que infecta 5-7 milhões de pessoas anualmente nos EUA.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Cinquenta por cento das pacientes com tricomoníase desenvolvem uma vaginite sintomática, com prurido vaginal, corrimento espumoso, malcheiroso, verde-acinzentado, e disúria. Ocasionalmente, sangramento pós-coito e dispareunia podem estar presentes. A vulva pode estar eritematosa, e a cérvice, friável.

B. Achados laboratoriais

Misturar a secreção do corrimento com soro fisiológico facilita a detecção do protozoário flagelado ao exame microscópico (preparação líquida). A infecção pode ser detectada pelo patologista, ao rever o esfregaço de Papanicolaou. Cultura e teste de PCR estão disponíveis quando o diagnóstico não for claro. Os testes de PCR são sensíveis, mas dispendiosos, e não estão prontamente disponíveis. Dois ensaios rápidos (*point-of-care*), com base em antígeno para detecção de *T. vaginalis*, aprovados pelo FDA, estão disponíveis atualmente. Ambos são realizados em secreções vaginais e têm uma sensibilidade maior que 83,3% e uma especificidade maior que 97%. A uretrite por tricomonas frequentemente causa um teste de esterase leucocitária positivo na urina e leucócitos no esfregaço uretral.

Complicações

Os parceiros masculinos de pacientes diagnosticadas com tricomoníase têm uma chance de 22% de ter esta infecção. Metade dos pacientes masculinos com tricomoníase terá uretrite. A infecção por *Trichomonas* no sexo feminino tem sido associada a problemas na gravidez.

Tratamento

Ver Quadro 42-1 para recomendações terapêuticas.

Nanda N et al: Trichomoniasis and its treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:125 [PMID: 16441214].
Wendel KA,Workowski KA: Trichomoniasis: Challenges to appropriate management. Clin Infect Dis 2007;44 S123 [PMID: 17342665].

3. Candidíase vulvovaginal

Considerações gerais

A candidíase vulvovaginal é causada por *Candida albicans* em 85-90% dos casos. A maioria das mulheres terá pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal no seu tempo de vida, e quase a metade terão dois ou mais episódios. A incidência mais alta é entre as idades de 16 e 30 anos. Os fatores predisponentes incluem uso recente de antibióticos, diabetes, gravidez e HIV. Os fatores de risco incluem intercurso vaginal, especialmente com um novo parceiro sexual, uso de contraceptivos orais e uso de espermicidas. Esta doença geralmente é causada pelo crescimento irrefreável de *Candida* que coloniza a vagina, ou que está presente no trato GI, e raramente é uma DST. As recorrências refletem reativação de colonização.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas típicos incluem prurido e corrimento vaginal branco, semelhante a queijo cottage. O prurido é mais comum no meio do ciclo e pouco depois da menstruação. Outros sintomas incluem irritação vaginal, queimor vulvar, edema e vermelhidão da vulva, dispareunia e disúria (especialmente depois do coito).

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico geralmente é feito pela visualização de leveduras ou pseudo-hifas com KOH a 10% (sensibilidade de 90%) ou coloração de Gram (sensibilidade de 77%) na secreção vaginal. Cultura para fungos pode ser usada se os sintomas e a microscopia não forem definitivos, ou se a doença não responder ou for recorrente. Contudo, a cultura não é muito específica, pois a colonização é comum em mulheres assintomáticas. O pH vaginal é normal nas infecções por leveduras.

Complicações

A única complicação da candidíase vulvovaginal é a infecção recorrente. A maioria das pacientes com infecção recorrente não parecem ter condições predisponentes ou subjacentes.

Tratamento

Formulações tópicas de série curta tratam efetivamente as infecções vaginais por leveduras, não complicadas (ver Quadro 42-1). Os fármacos azólicos aplicados topicamente são mais eficazes que a nistatina. O tratamento com azólicos resulta em alívio dos sintomas e culturas negativas em 80-90% das pacientes que completam a terapia. O fluconazol oral em dose única é um medicamento oral efetivo. As pacientes devem ser orientadas a retornar para acompanhamento somente se os sintomas persistirem ou recorrerem. Esquemas de profilaxia por seis meses têm sido efetivos em muitas pacientes com infecção por leveduras, persistente ou recorrente. A doença recorrente em geral é causada por *C. albicans,* que permanece sensível a azólicos, e deve ser tratada

por 14 dias com azólicos orais. Algumas espécies de cândida não *albicans* responderão a itraconazol ou cápsulas gelatinosas de ácido bórico (600 mg, diariamente, por 14 dias) por via intravaginal. O tratamento de parceiros sexuais não é recomendado, mas pode ser considerado para mulheres que tenham infecção recorrente.

ÚLCERAS GENITAIS

Nos EUA, pacientes jovens sexualmente ativos com úlceras genitais têm herpes genital, sífilis ou cancroide. A frequência relativa de cada doença difere por área geográfica e população de pacientes; entretanto, na maioria das áreas, o herpes genital é o mais prevalente entre estas doenças. Mais de uma doença pode estar presente em um paciente com úlceras genitais. Todas as doenças ulcerativas estão associadas a um risco aumentado de infecção por HIV. Lesões orais e genitais podem ser sintomas de apresentação durante a infecção primária por HIV (síndrome retroviral aguda).

A localização das úlceras depende do tipo específico de comportamento sexual. As úlceras podem ser vaginais, vulvares, cervicais, penianas ou retais. Lesões orais podem ocorrer concomitantemente com úlceras genitais, ou como lesões isoladas, na infecção por HIV e na sífilis. Cada agente etiológico tem características específicas que são descritas nas seções seguintes. Dor na lesão, linfadenopatia inguinal e uretrite podem ser encontradas em associação às úlceras.

1. Infecção pelo herpes-vírus simples

Considerações gerais

O HSV é a causa mais comum de úlceras genitais visíveis. Os vírus HSV-1 e HSV-2 infectam primariamente seres humanos. O HSV-1 é normalmente associado a infecções da face, inclusive olhos, faringe e boca. O HSV-2 é associado mais comumente a infecções anogenitais. Entretanto, cada sorotipo é capaz de infectar ambas as regiões. A infecções por HSV-1 estão estabelecidas frequentemente em crianças pela idade de 5 anos; grupos socioeconômicos inferiores têm taxas de infecção mais altas. O HSV-2 é uma DST, e a prevalência da infecção nos EUA aumenta durante a adolescência, atingindo taxas de 20-40% na faixa etária dos 40 anos.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A infecção inicial sintomática pelo HSV causa vesículas na vulva, na vagina, na cérvice, no pênis, no reto ou na uretra, que são seguidas rapidamente por úlceras rasas, dolorosas. A apresentação atípica da infecção por HSV inclui eritema e fissuras vulvares. Uretrite pode ocorrer. A infecção inicial pode ser intensa, durando até três semanas, e estar associada a febre e mal-estar geral, bem como adenopatia dolorosa localizada. A dor e a disúria podem ser extremamente desconfortáveis, requerendo banhos de assento, anestésicos tópicos e, ocasionalmente, cateterismo para retenção urinária.

Os sintomas tendem a ser mais intensos no sexo feminino. A recorrência na área genital com HSV-2 é provável (65-90%). Aproximadamente 40% dos indivíduos infectados com HSV-2 terão seis ou mais recorrências por ano. Dor prodrômica na região genital, glútea ou pélvica é comum antes das recorrências. O herpes genital recorrente é de duração mais curta (5-7 dias), com menos lesões e, em geral, sem sintomas sistêmicos. Comumente, há uma diminuição da frequência e intensidade das recorrências com o decorrer do tempo, embora aproximadamente um terço dos indivíduos deixe de demonstrar esta melhora dependente do tempo. O primeiro episódio de infecção genital por herpes causado por HSV-1 geralmente é consequência de sexo oral-genital. A infecção primária por HSV-1 é tão intensa como a por HSV-2, e o tratamento é o mesmo. A recorrência de HSV-1 acontece em menos de 50% dos pacientes, e a frequência das recorrências é muito menor que naqueles pacientes com infecção anterior por HSV-2.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de infecção genital por HSV frequentemente é feito de modo presuntivo, porém, em uma série grande, este diagnóstico foi incorreto em 20% dos casos. Vários exames de laboratório podem ajudar na confirmação do diagnóstico. A cultura viral tem sido o padrão-ouro, fornecendo resultados em torno de 48 h. A cultura deve ser obtida retirando-se a cobertura de uma vesícula ativa e colhendo material da base da lesão com *swab*. Testes de DFA (anticorpo fluorescente direto) podem propiciar resultados dentro de horas. DFA também pode determinar o sorotipo, o que é importante para o prognóstico. NAAT de DNA viral está se tornando um método diagnóstico mais comum.

Diagnóstico diferencial

As infecções genitais por HSV devem ser distinguidas de outras lesões ulcerativas por DST, inclusive sífilis, cancroide e linfogranuloma venéreo. Infecções que não DST podem incluir herpes-zóster, síndrome de Behçet, ou líquen escleroso (ver as seções seguintes: Sífilis e Cancroide).

Complicações

As complicações, geralmente com o primeiro episódio de infecção genital por HSV, incluem meningite viral, retenção urinária, transmissão a neonatos ao nascimento e faringite. A infecção genital por HSV, ativa ou não, aumenta bastante a probabilidade de transmissão ou aquisição de HIV dentro de casais discordantes quanto a HIV.

Prevenção

Todos os pacientes com lesões ativas devem ser aconselhados a se abster de contato sexual. Quase todos os pacientes têm eliminação assintomática periódica de HSV muito frequente, e a maioria dos casos de infecção genital por HSV é transmitida por pessoas que não estão conscientes de que têm a infecção, ou que estão assintomáticas quando a transmissão acontece. A reativação com eliminação assintomática ocorre em indivíduos que estavam infectados

de modo assintomático. Indivíduos com infecção prévia por HSV devem ser encorajados a usar preservativos sempre, a fim de proteger parceiros suscetíveis. A profilaxia antiviral de indivíduos infectados reduz a eliminação e diminui significativamente a chance de transmissão a seus parceiros sexuais.

Tratamento

Fármacos antivirais administrados dentro dos primeiros cinco dias da infecção primária diminuem a duração e a gravidade da infecção por HSV (ver Quadro 42-1). O efeito de antivirais sobre a gravidade ou duração da doença recorrente é limitado. Para melhores resultados, a terapia deve ser iniciada com os pródromos, ou durante o primeiro dia do episódio. Os pacientes devem ter uma prescrição em casa para iniciar o tratamento. Se as recorrências forem frequentes e causarem desconforto físico ou emocional significativo, os pacientes podem optar por tomar a profilaxia antiviral diariamente, para reduzir a frequência (diminuição de 70-80%) e duração das recorrências. O tratamento do primeiro ataque ou de ataques subsequentes não prevenirá episódios futuros, mas a frequência e a intensidade das recorrências diminuem, em muitos indivíduos, ao longo do tempo.

Cernik C, Gallina K, Brodell RT: The treatment of herpes simplex infections: An evidence-based review. Arch Intern Med 2008;168:1137 [PMID: 18541820].

Chayavichitsilp P et al: Herpes simplex. Pediatr Rev 2009;119 [PMID: 19339385].

2. Sífilis

Considerações gerais

A sífilis é uma DST aguda e crônica causada pela infecção com *T. pallidum*. A taxa nacional de sífilis tem aumentado anualmente, depois de ter alcançado um valor mais baixo de todos os tempos em 2000. Aumentos têm sido observados em ambos os gêneros, mas predominantemente em homens que têm relações sexuais com homens, que são responsáveis atualmente por 65% dos casos primários e secundários notificados ao CDC. Em 2007, a taxa de sífilis era de 3,8 casos por 100.000 da população, um aumento de 15% em relação a 2006. As taxas eram mais altas entre homens no grupo etário de 25-29 anos de idade (14,9 casos por 100.000 da população). Entre as mulheres, as taxas foram mais elevadas no grupo etário de 20-24 anos de idade (3,5 casos por 100.000 da população).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Lesões de pele e membranas mucosas caracterizam a fase aguda da sífilis primária e secundária. Lesões de ossos, vísceras, aorta e SNC predominam na fase crônica (sífilis terciária) (ver Capítulo 40). A prevenção da sífilis também é importante, porque as lesões mucosas sifilíticas facilitam a transmissão de HIV.

A sífilis primária geralmente se apresenta como um cancro solitário no ponto de inoculação. Caracteristicamente, o cancro se apresenta como uma úlcera indolor, endurecida, não purulenta, com uma base limpa e associada à adenopatia firme, não dolorosa à palpação, O cancro aparece em uma média de 21 dias depois da exposição e resolve espontaneamente 4-8 semanas mais tarde. Como ele é indolor, pode não ser detectado, especialmente se a lesão for dentro da vagina, orofaringe, uretra ou reto. Cancros podem ocorrer na genitália, no ânus ou na orofaringe. A sífilis secundária acontece 4-10 semanas depois do aparecimento do cancro, com mal-estar generalizado, adenopatia e exantema maculopapular não pruriginoso, que envolve, frequentemente, as áreas palmoplantares. A sífilis secundária regride em 1-3 meses, mas pode recorrer. Lesões verrucosas, conhecidas como condilomas planos, podem se desenvolver na genitália. Estas devem ser distinguidas de verrugas genitais.

B. Achados laboratoriais

Se o paciente tiver uma suspeita de lesão primária, for de alto risco, for um contato, ou puder ter sífilis secundária, deve ser realizada uma triagem sérica não treponêmica — RPR ou VDRL. Se o teste não treponêmico for positivo, então é feito um teste treponêmico específico, anticorpo treponêmico fluorescente absorvido (FTA-ABS) ou micro-hemaglutinação para *T. pallidum* (MHA-TP), para confirmação do diagnóstico. Uma ferramenta diagnóstica adicional é a microscopia de campo escuro, que pode ser usada para detectar espiroquetas em raspados da base do cancro. Exames de campo escuro e testes de DFA de exsudato da lesão ou de tecido são os métodos diagnósticos definitivos para se diagnosticar sífilis precoce.

Se um paciente for de comportamento sexual de alto risco, ou está morando em uma área na qual a sífilis é endêmica, RPR (reagina plasmática rápida) deve ser colhida anualmente, para triagem de infecção assintomática. Os testes anuais de RPR entre grupos de alto risco são essenciais para se distinguir entre sífilis latente precoce (um ano ou menos pós-infecção), sífilis latente tardia (> 1 ano pós-infecção), ou sífilis de duração desconhecida, pois as recomendações de tratamento variam. A sífilis é passível de notificação aos departamentos de saúde estaduais, e todos os contatos sexuais precisam ser avaliados. Os pacientes também precisam ser avaliados para outras DST, especialmente HIV, porque os pacientes infectados com HIV têm taxas aumentadas de falha com alguns esquemas de tratamento.

Complicações

A sífilis não tratada pode levar a complicações terciárias, com envolvimento sério de múltiplos órgãos, inclusive aortite e neurossífilis. A transmissão ao feto por uma gestante não tratada pode ocorrer (ver Capítulos 1 e 40).

Tratamento

Ver Quadro 42-1 para recomendações de tratamento. Os pacientes devem ser reexaminados clínica e sorologicamente com testes não treponêmicos aos 6 e 12 meses depois do tratamento. Se sinais ou sintomas persistirem ou recorrerem, ou se os pacientes não tiverem uma diminuição de quatro vezes em seu título de teste não treponêmico, devem ser considerados como falhas de tratamento, ou reinfectados, necessitando repetir o tratamento.

Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement, Syphilis Surveillance Report*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, March 2009.Available at: http://www.cdc.gov/std/syphilis2007/Syphilis 2007Complete.pdf. Accessed October 22, 2009.
Kent ME, Romanelli F: Reexamining syphilis: An update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacother 2008;42:226 [PMID: 18212261].

3. Cancroide

Considerações gerais

O cancroide é causado pelo *Haemophilus ducreyi*. É relativamente raro fora dos trópicos ou subtrópicos, mas é endêmico em algumas áreas urbanas e tem sido associado à infecção com HIV, uso de drogas e prostituição. Uma história detalhada, inclusive de viagens, pode ser importante na identificação desta infecção.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A lesão típica começa como uma pápula que se erode em uma úlcera depois de 24-48 h. A úlcera é dolorosa e tem margens irregulares demarcadas agudamente e uma base purulenta (diferentemente da sífilis). Ela é tipicamente solitária e mais profunda que a infecção por HSV. As lesões podem ocorrer em qualquer parte dos órgãos genitais, sendo mais comuns em homens que em mulheres. Adenopatia inguinal dolorosa à palpação, flutuante (diferentemente da sífilis e HSV), está presente em 50% dos pacientes. Com frequência, uma úlcera dolorosa em combinação com adenopatia inguinal supurativa é cancroide.

B. Achados laboratoriais

A coloração de Gram mostra cocos gram-positivos dispostos em uma formação semelhante a vagões. A cultura, que tem uma sensibilidade de menos de 80%, pode ser feita em um meio especial disponível em centros acadêmicos. O teste de PCR pode melhorar o diagnóstico laboratorial, em áreas onde tais testes estão disponíveis.

Diagnóstico diferencial

O cancroide é distinguível da sífilis pela natureza dolorosa da úlcera e pela associação com adenopatia supurativa dolorosa. As vesículas do HSV frequentemente produzem úlceras dolorosas, mas estas são múltiplas e menores e mais rasas que as úlceras do cancroide. A adenopatia associada à infecção inicial por HSV não supura. Um diagnóstico presuntivo de cancroide deve ser considerado em um paciente com úlceras genitais dolorosas típicas e adenopatia regional, se os resultados de testes para sífilis e HSV forem negativos.

Tratamento

Os sintomas melhoram dentro de três dias depois da terapia (ver Quadro 42-1). A maioria das úlceras resolve em sete dias, embora úlceras grandes possam levar duas semanas para cicatrizar. Todos os contatos sexuais precisam ser examinados e tratados, mesmo se assintomáticos. Os indivíduos com coinfecção por HIV podem ter velocidade de cicatrização mais lenta ou falhas de tratamento.

Kaliaperumal K: Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. Dermatol Ther 2008;21:196 [PMID: 18564250].
Lewis DA: Chancroid: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003;79:68 [PMID: 12576620].

4. Linfogranuloma venéreo

Considerações gerais

O linfogranuloma venéreo (LGV), causado por *C. trachomatis* sorotipos L1, L2 ou L3, de um modo geral é raro nos EUA. A doença é endêmica no Sudeste Asiático, Caribe, América Latina e áreas da África. Desde 2003, um número crescente de casos nos EUA, Europa Ocidental e Canadá têm ocorrido primariamente entre homens que têm relações sexuais com homens, sendo associados à coinfecção com HIV.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com LGV se apresentam com uma vesícula ou úlcera indolor que cicatriza espontaneamente, seguida por adenopatia dolorosa à palpação, uni ou bilateral. Um achado clássico é o sinal do sulco — uma prega inguinal criada pelo envolvimento concomitante de gânglios inguinais e femorais. Esses gânglios se tornam fusionados e flutuantes, podendo se romper. O LGV pode causar proctocolite com ulceração retal, secreção anal purulenta, febre, tenesmo e dor abdominal inferior, primariamente em homens que têm relações sexuais com homens.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de LGV pode ser difícil. Ele geralmente requer uma suspeita clínica com base em achados de exame físico. *Swabs* de lesões e aspirados de gânglios linfáticos podem ser testados para *Chlamydia* por cultura, DFA ou amplificação de ácido nucleico. O NAAT não está liberado pelo FDA para espécimes retais. Genotipagem adicional é necessária para diferenciar sorotipos de *Chlamydia* LGV de não LGV. Na ausência de testes de laboratório para confirmar o diagnóstico, deve-se fazer o tratamento para LGV se a suspeita clínica for alta.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial durante a fase de adenopatia inclui adenite bacteriana, linfoma e doença da arranhadura do gato. O diagnóstico diferencial durante a fase ulcerativa abrange todas as causas de úlceras genitais.

Tratamento

Ver Quadro 42-1 para recomendações de tratamento. Apesar da eficácia da azitromicina para infecções por clamídia não LGV,

não tem havido ensaios terapêuticos controlados para recomendar seu uso no LGV. Os indivíduos infectados com HIV são tratados da mesma maneira que os não infectados, mas devem ser monitorados de perto para se avaliar a resposta ao tratamento.

McLean CA, Stoner BP,Workowski KA: Treatment of lymphogranuloma venereum. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 3):S147 [PMID: 17342667].

Richardson D, Goldmeier D: Lymphogranuloma venereum: An emerging cause of proctitis in men who have sex with men. Int J STD AIDS 2007;18:11 [PMID: 17326855].

White JA: Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. Curr Opin Infect Dis 2009;22:57 [PMID: 19532081].

5. Outras ulcerações

O granuloma inguinal, ou donovanose, é causado pelo *Klebsiella granulomatis* — um bacilo gram-negativo que é raro nos EUA. Um nódulo subcutâneo endurecido erode para formar uma úlcera indolor, friável, com tecido de granulação. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica e é suportado por uma coloração com Wright ou Giemsa do tecido de granulação, que revela bastonetes intracitoplásmicos (corpos de Donovan) em células mononucleares. Ver Quadro 42-1 para recomendações terapêuticas. A recorrência pode ocorrer com 6-18 meses, mesmo depois do tratamento efetivo com uma série de três semanas de doxiciclina.

Kaliaperumal K: Recent advances in management of genital ulcer disease and anogenital warts. Dermatol Ther 2008;21:196 [PMID: 18564250].

VERRUGAS GENITAIS E PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Considerações gerais

Os condilomas acuminados, ou verrugas genitais, são causados por HPV, que também pode causar displasia e câncer cervical. O HPV é transmitido sexualmente. Estima-se que 20 milhões de pessoas sejam infectadas anualmente com HPV, inclusive, aproximadamente, mais de 9 milhões de adolescentes e adultos jovens sexualmente ativos, de 15-24 anos de idade. A maioria (74%) das infecções novas por HPV ocorre entre aqueles com 15-24 anos de idade; nas mulheres com menos de 25 anos, a prevalência varia entre 28 e 46%. Estima-se que 32-50% de adolescentes do sexo feminino praticando intercurso sexual nos EUA tenham infecções por HPV, embora apenas 1% possam ter lesões visíveis. Trinta a 60% dos indivíduos do sexo masculino cujas parceiras têm HPV têm evidência de condilomas ao exame. Estima-se que 1 milhão de casos novos de verrugas genitais ocorram a cada ano nos EUA.

Embora haja quase 100 sorotipos de HPV, os tipos 6 e 11 causam aproximadamente 90% das verrugas genitais, e os tipos 16 e 18 causam mais de 70% dos casos de displasia e câncer cervical. A infecção é mais comum em pessoas com múltiplos parceiros e naquelas que iniciam o intercurso sexual em uma idade precoce.

Esfregaços de Papanicolaou devem ser obtidos pela idade de 21 anos. Daí em diante, a triagem cervical anual deve ser realizada, usando-se esfregaços de Papanicolaou convencionais. As mulheres infectadas por HIV sexualmente ativas devem fazer os esfregaços de Papanicolaou assim que iniciem a atividade sexual, ou pelo menos em torno dos 21 anos, se não forem sexualmente ativas.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

No sexo masculino, as lesões verrucosas são encontradas no corpo do pênis ou na coroa da glande. Lesões também podem se desenvolver na uretra ou no reto. As lesões não produzem desconforto. Elas podem ser isoladas ou encontradas em grupos. As mulheres desenvolvem lesões verrucosas em qualquer superfície mucosa genital, interna ou externamente.

B. Achados laboratoriais

Lesões externas, visíveis, têm características peculiares que fazem o diagnóstico diretamente. Os condilomas acuminados podem ser distinguidos dos condilomas planos (sífilis), apêndices cutâneos e molusco contagioso pela aplicação de solução de ácido acético a 5%. O branqueamento acético é usado para indicar a extensão da infecção cervical.

Os esfregaços de Papanicolaou detectam anormalidades cervicais. A infecção por HPV é a causa mais frequente de um esfregaço anormal. Os achados do esfregaço de Papanicolaou são graduados pela natureza da atipia das células cervicais. Estas alterações variam desde células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) a lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL). A LSIL engloba alterações celulares associadas a HPV e displasia leve. A HSIL inclui displasia moderada, displasia grave e carcinoma *in situ*.

O acompanhamento para ASCUS é controvertido, pois apenas 25% progridem para displasia, e o restante ou não se modifica, ou regride. Recomendações recentes sugerem repetir a citologia em 12 meses e não testar para HPV. Se o teste para HPV for realizado, então o resultado não deve ser usado para decisão sobre colposcopia, e as pacientes devem ser observadas com citologia anual por um período de até dois anos. Se o grau das células escamosas atípicas permanecer incerto, ou se houver HSIL, recomenda-se a colposcopia. Se LSIL forem detectadas, não é necessária a colposcopia, mas um esfregaço de Papanicolaou deve ser repetido em um ano; se LSIL ou HSIL foram detectadas subsequentemente, a paciente deve ser encaminhada para colposcopia para visualização direta ou biópsia da cérvice (ou ambas). Se um esfregaço de Papanicolaou mostra apenas sinais de inflamação e infecção concomitante, tal como vaginite ou cervicite, estiver presente, o esfregaço deve ser repetido depois que a inflamação tenha cedido.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui estruturas anatômicas normais (pápulas penianas peroladas, papilas vestibulares e glândulas sebáceas), molusco contagioso, ceratose seborreica e sífilis.

Complicações

Como as verrugas genitais podem proliferar e se tornar friáveis durante a gravidez, muitos especialistas defendem sua remoção durante a gestação. O HPV tipos 6 e 11 pode causar papilomatose da laringe em lactentes e crianças maiores. As complicações do tratamento apropriado incluem retração cicatricial com alterações da pigmentação da pele ou dor crônica no sítio do tratamento. Esfregaços de Papanicolaou com displasia persistente ou de alto grau requerem biópsia e/ou ressecção, o que pode resultar em anormalidades cervicais que complicam a gravidez. O câncer cervical é a sequela mais comum e mais importante do HPV.

Prevenção

O uso de preservativos reduz significativamente, mas não elimina, o risco de transmissão a parceiros não infectados. A vacina tetravalente contra HPV é 96-100% efetiva na prevenção de verrugas genitais relacionadas com HPV-6 e 11 e na displasia cervical relacionada com HPV-16 e 18. Ela é recomendada para meninas e mulheres com idade de 9-26 anos e aprovada pelo FDA para o sexo masculino na faixa etária de 9-26 anos. Uma nova vacina bivalente contra HPV tem mais de 93% de efetividade na prevenção da displasia cervical relacionada com HPV-16 e 18. Ela é recomendada apenas para mulheres com idade de 10-25 anos (ver Capítulo 9).

Tratamento

As lesões penianas e vaginais externas ou vulvares podem ser tratadas topicamente. Pode ser necessário fazer o tratamento semanalmente por 4-6 semanas. Um médico experiente deve tratar as lesões cervicais internas e externas (ver Quadro 42-1). O tratamento pode limpar as lesões visíveis, mas não reduz a presença do vírus, nem está claro se a transmissão do HPV é diminuída pelo tratamento.

As verrugas podem regredir ou permanecer inalteradas se deixadas sem tratamento, ou podem aumentar em tamanho ou número. O tratamento pode induzir períodos livres de verrugas na maioria dos pacientes. A maioria das recorrências acontece dentro de três meses depois do término de um esquema de tratamento. O acompanhamento apropriado de esfregaços de Papanicolaou anormais é essencial para detectar qualquer progressão para neoplasia maligna.

Centers for Disease Control and Prevention: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:1 [PMID: 17380109].

Dunne EF, Markowitz LE: Genital human papillomavirus infection. Clin Infect Dis 2006;43:624 [PMID: 16886157].

Hager WD: Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. J Pediatr Adoles Gynecol 2009;22:197 [PMID: 19481480].

Moscicki AB: Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. Obstet Gynecol Clin North Am 2008;35:633 [PMID: 19061822].

ASCCP Consensus Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology: http://www.asccp.org/consensus/cytological.shtml

OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS

1. Hepatite

Considerações gerais

Nos EUA, a hepatite viral (ver também Capítulo 21) está ligada primariamente a três vírus: hepatite A (HAV); hepatite B (HBV); e hepatite C (HCV). Cada vírus tem o potencial de ser propagado por meio da atividade sexual. O HAV é propagado via transmissão fecal-oral e contato oral-anal. Tanto HBV como HCV são disseminados por meio do contato com sangue ou fluidos corporais. Acredita-se que a transmissão sexual do HBV seja muito mais eficiente que a do HCV.

As recomendações para imunização universal contra HAV e HBV têm contribuído para o declínio na prevalência dessas doenças. Contudo, os indivíduos nascidos antes da implantação da vacinação rotineira, especialmente aqueles em grupos de alto risco (múltiplos parceiros sexuais, ou homens que têm relações sexuais com homens), devem receber a vacinação.

Daniels D, Grytdal S,Wasley A: Surveillance for acute viral hepatitis— United States, 2007. MMWR Surveill Summ 2009 May 22;58(3):1–27 [PMID: 19478727].

2. Vírus da imunodeficiência humana

Considerações gerais

Metade dos 56.000 casos novos de infecção por HIV (ver também Capítulo 39) ocorrendo anualmente nos EUA é em adolescentes e adultos jovens na faixa etária de 13-24 anos. Em razão do longo período de latência entre infecção com HIV e progressão para Aids, acredita-se que muitos adultos jovens positivos para HIV contraíram este vírus durante a adolescência. Dados de prevalência do CDC para 2006 indicam que homens jovens que têm relações sexuais com homens continuam a ser o grupo de risco mais alto, particularmente homens jovens negros. As mulheres jovens contabilizam aproximadamente um terço das infecções neste grupo etário, com mulheres negras e hispânicas arcando com um fardo desproporcional da doença. Os fatores de risco para contrair HIV incluem DST anterior, uso infrequente de preservativos, prática de sexo anal de inserção ou recepção (tanto no sexo masculino como feminino), infecção genital prévia com HSV, prática de sexo para sobrevivência (i.e., negociar sexo por dinheiro ou drogas), uso de droga intravenosa ou de cocaína, crack, uso de cristais de metanfetamina, condição de sem-teto, vítima de abuso sexual (sexo masculino).

A infecção por HIV deve ser considerada em todos os jovens sexualmente ativos, quer eles tenham atividade sexual com indivíduos do sexo masculino, quer feminino, ou ambos. O CDC

recomenda que se ofereça o teste de HIV a todos os indivíduos sexualmente ativos com mais de 13 anos, pelo menos uma vez. Fatores de risco individual devem ser usados então para determinar a frequência da repetição do exame. Oportunidades para triagem de HIV em adolescentes devem incluir triagem ou tratamento para DST, teste de gravidez, ou avaliações de saúde de rotina. A maioria dos Estados americanos permite que os adolescentes deem consentimento para o teste e tratamento para HIV, mas os médicos devem estar cientes das leis particulares de seu Estado.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os adolescentes podem estar assintomáticos na infecção por HIV recente, ou podem se apresentar com a síndrome retroviral aguda, que é evidente 2-6 semanas depois da exposição. A síndrome clínica aguda, presente em cerca de 50% dos pacientes, geralmente é indistinguível de outras doenças virais em relação à febre, a mal-estar geral e a sintomas respiratórios superiores. Aspectos distintos incluem linfadenopatia, exantema, ulcerações orais e genitais, meningite asséptica e candidíase oral.

Depois da doença aguda, sinais e sintomas podem estar ausentes por muitos anos.

B. Achados laboratoriais

Se há suspeita de infecção aguda por HIV, o teste para HIV deve ser feito por PCR do RNA do HIV, ou PCR do DNA do HIV. Os testes sorológicos de rotina podem não ser positivos por seis semanas ou mais. Valores de carga viral inferiores a 10.000 cópias/mL por PCR do RNA podem indicar um falso-positivo neste cenário, e a repetição do teste estaria indicada.

A triagem de rotina para HIV pode ser conduzida ou no sangue, ou por líquidos orais. O teste se baseia na triagem por Elisa, e um teste de Elisa positivo deve ser confirmado pelo teste de *Western blot*. Estes métodos têm altos graus de sensibilidade e especificidade, mas valores preditivos positivos baseiam-se na prevalência subjacente em comunidades individuais.

Tratamento

O aspecto mais importante da identificação de adolescentes e adultos jovens com infecção por HIV é ligá-los à assistência. Os dados dão suporte ao tratamento de jovens infectados por HIV em cenários de assistência que forneçam cuidados abrangentes, multidisciplinares. Tais cenários estarão melhor equipados para prover suporte emocional, cuidados preventivos, acesso à pesquisa e orientação no tempo adequado das terapias antirretrovirais.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Subpopulation estimates from the HIV incidence surveillance system—United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:985 [PMID: 18784639].

DeLaMora P et al: Caring for adolescents with HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2006;3:74 [PMID: 16608663].

Simpkins EP, Siberry GK, Hutton N: Thinking about HIV infection. Pediatr Rev 2009;30:337 [PMID: 19726700].

3. Profilaxia da exposição pós-sexual ao HIV

Os adolescentes podem se apresentar aos prestadores de assistência à saúde buscando profilaxia pós-exposição não ocupacional (PPEn) após uma agressão ou um encontro sexual de alto risco. O risco de adquirir infecção por HIV por meio de ataque sexual ou abuso é baixo, porém presente. O risco para transmissão de HIV por episódio de exposição sexual peniana-anal receptiva é estimada em 0,5-3%; o risco por episódio de exposição vaginal receptiva é estimado em menos de 0,1-0,2%. A transmissão de HIV também ocorre a partir de exposição oral receptiva, mas o risco é desconhecido. O risco de transmissão de HIV pode estar aumentado em certas condições: trauma, inclusive sangramento, durante a penetração vaginal, anal, ou oral; sítio de exposição à ejaculação; carga viral de HIV no ejaculado; duração da infecção por HIV no agressor ou parceiro; e presença de DST, infecção genital anterior por HSV, ou lesões genitais nestes últimos.

Os prestadores de assistência à saúde que consideram oferecer PPE devem levar em conta a probabilidade de haver ocorrido a exposição ao HIV, os benefícios e riscos potenciais de tal terapia e o intervalo entre a exposição e o início do tratamento. Será útil saber o estado de HIV do contato sexual. O CDC fornece um algoritmo para consideração de PPE. Em geral, a terapia pós-exposição não é recomendada quando mais de 72 horas já se tenham passado desde a exposição. Se o paciente decidir fazer a terapia pós-exposição, o manejo clínico deve ser implementado de acordo com as diretrizes publicadas pelo CDC. Os prestadores devem estar cientes de que existem barreiras estruturais à obtenção de PPE, e que as vítimas adolescentes de agressão sexual têm uma taxa alta de desistência, devido aos efeitos adversos da medicação.

Bryant J, Baxter L, Hird S: Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: A systematic review. Health Technol Assess 2009;13:1 [PMID: 19236820].

Centers for Disease Control and Prevention: Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-2) [PMID: 15660015].

Neu N et al: Postexposure prophylaxis for HIV in children and adolescents after sexual assault: A prospective observational study in an urban medical center. Sex Transm Dis 2007;34:65 [PMID: 16794560].

INFECÇÕES ECTOPARASITÁRIAS

1. Piolhos pubianos

Phthirus pubis — o piolho do púbis — vive nos pelos pubianos. Os piolhos, ou as lêndeas, podem ser transmitidos pelo contato íntimo de pessoa a pessoa. Os pacientes se queixam de prurido e podem relatar ter visto o inseto. O exame dos pelos pubianos pode revelar o piolho se movimentando, ou preso ao pelo. A inspeção mais próxima pode mostrar a lêndea ou saco de ovos, que é um material gelatinoso (1-2 mm) preso à haste do pelo. Ver Quadro 42-1 para recomendações de tratamento.

2. Escabiose

Sarcoptes scabiei — o organismo causador da escabiose — é menor que o piolho. Ele pode ser identificado pelo clássico túnel, que é criado pelo ácaro pondo ovos e viajando logo abaixo da superfície da pele. A escabiose pode ser transmitida sexualmente pelo contato íntimo pele a pele, podendo ser encontrada na região pubiana, na virilha, no abdome inferior ou na parte superior das coxas. A erupção é intensamente pruriginosa, em geral à noite, eritematosa e escamosa.

Ver Quadro 42-1 para opções de tratamento. A ivermectina representa uma nova opção terapêutica oral para escabiose, que é particularmente promissora no tratamento de infestações intensas, ou em situações epidêmicas. Ao tratar com loção ou xampu, toda a área deve ser coberta durante o tempo especificado pelo fabricante. Um tratamento geralmente cura a infestação, embora um segundo tratamento possa ser necessário. Lençóis e roupas de cama devem ser lavados em água quente. Tanto contatos sexuais como contatos pessoais próximos ou domiciliares, dentro do mês precedente, devem ser examinados e tratados.

Hicks MI, Elston DM: Scabies. Dermatol Ther 2009;22:279 [PMID: 19580575].
Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis 2007;44:S153 [PMID: 17342668].

REFERÊNCIAS

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-11):1 [PMID: 16888612].Available at: http://www.cdc.gov/std/treatment/
Erb T, Beigi RH: Update on infectious diseases in adolescent gynecology. J Pediatr Adolesc Gyn 2008;21:135 [PMID: 18549965].
Sanfilippo JS, Lara-Torre E: Adolescent gynecology. Obstet Gyn 2009;113:935 [PMID: 19305342].
Trigg BG, Kerndt PR, Aynalem G: Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women. Med Clin North Am 2008;92:1083 [PMID: 18721654].
Workowski KA, Berman SA: Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2007;44:S73 [PMID: 17342670].

Medicina de viagem

43

Suchitra Rao, MBBS
Sarah K. Parker, MD

INTRODUÇÃO

Vinte e sete milhões de pessoas dos EUA realizam viagens internacionais por ano; um terço destas viajam para nações em desenvolvimento. Cinquenta a 70% dos viajantes adoecem durante a sua viagem ao exterior. O número de crianças que viaja com as famílias continua a aumentar. As crianças são habitualmente mais suscetíveis às doenças infecciosas, ao trauma e a outros problemas de saúde, que variam de acordo com o destino da viagem. A preparação para viagem de crianças e bebês inclui a consideração dos riscos específicos de cada destino, os problemas médicos subjacentes e a administração de vacinas de rotina e relacionadas à viagem. O médico envolvido no aconselhamento pré-viagem deve focar os assuntos listados no Quadro 43-1.

PREPARANDO CRIANÇAS E BEBÊS PARA A VIAGEM

Planos de viagem

Os pais e os provedores de cuidado devem ser aconselhados de que viajar com crianças e bebês é muito mais agradável quando for limitado o número de trajetos em uma única viagem; quando o tempo de viagem for mantido relativamente curto; e de que é preciso contar com possíveis atrasos na viagem. O planejamento para atrasos e outros problemas deve incluir brinquedos novos, ou jogos favoritos para distração, e provisão extra de alimentos e bebidas, mudas de roupa e medicamentos para febre.

Cuidados médicos durante a viagem

É útil obter nomes e endereços dos provedores locais de cuidados de saúde no destino de viagem da família. A informação pode ser obtida com especialistas em Medicina de Viagem ou no diretório de membros da International Society of Travel Medicine. O site em inglês da The International Association for Medical Assistance to Travelers (www.iamat.org) é outro recurso útil, com um diretório mundial.* O seguro de viagem é altamente encorajado. Os provedores de seguros não só cobrem os cuidados médicos no destino, mas também oferecem contatos de 24 h com informações relativas a médicos e hospitais onde o inglês é falado,** organizando e arcando com os custos do transporte até uma instituição médica que forneça o tratamento necessário, se não estiver localmente disponível. Em casos de emergência, os pais ou cuidadores devem levar a criança para a maior instituição médica na área, com maior probabilidade de ter uma unidade pediátrica e serviços de trauma.

Trauma

O trauma é a causa mais comum de morbidade e mortalidade nas crianças em viagem. Os pais devem alugar veículos maiores e mais seguros, usando assentos para crianças, sempre que for possível. Entretanto, em muitos países em desenvolvimento, os assentos para crianças não estão disponíveis, e os cuidadores podem precisar levar os dispositivos de segurança da própria criança. Os táxis frequentemente não têm cintos de segurança, podendo ser necessário solicitar com antecedência táxis que possuam este equipamento.

Viagem aérea

Os bebês a termo saudáveis podem viajar nas aeronaves pressurizadas comerciais. As crianças em risco mais alto durante a viagem aérea podem incluir os bebês prematuros e aquelas com doença cardíaca ou pulmonar crônica, de forma que o aconselhamento apropriado com o especialista está indicado. Muitos pais solicitam aconselhamento relativo à sedação da sua criança durante a viagem, e, embora não recomendado, o agente mais amplamente usado é a difenidramina. É aconselhável tentar uma dose de teste antes de viajar, já que podem ocorrer reações idiossincráticas e superdosagem, levando a uma síndrome anticolinérgica ou a um efeito estimulante paradoxal.

Dor de orelha

As crianças e bebês frequentemente têm dor durante os procedimentos de subida e descida dos aviões comerciais, devido às

* N. de R.T. No Brasil, o site www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/index.htm fornece informações úteis sobre os cuidados para cada destino e permite o cadastramento e o planejamento da viagem do usuário.

** N. de R.T. Algumas seguradoras brasileiras fornecem serviços de viagem com operador que fale português.

Quadro 43-1 Preparando-se para viajar — tópicos específicos para a viagem

Vacinações (indicações, segurança e tolerabilidade)
Precauções contra insetos (uso de vestimenta protetora, repelentes, mosquiteiros, inseticidas)
Quimioprofilaxia da malária (benefícios de um regime particular *versus* potenciais reações adversas)
Precauções de alimentos e água e riscos ambientais da doença adquirida pela água
Diarreia do viajante e autotratamento
Plano de saúde
Acesso a cuidados médicos durante a viagem
Epidemias de viagem no destino
Clima
Adaptação ao fuso horário (*jet lag*)
Exposição a animais, ferimentos causados por animais
Saúde geral e enfermidades comuns
Vestimenta e calçados
Cópias de receitas, documentação de vacinações, liberação do médico, lista de medicamentos
Medicamentos específicos para a viagem
Aconselhamento sobre sexo seguro
Kit de primeiros socorros
Criminalidade e segurança

Quadro 43-2 *Kit* de primeiros socorros para viagem internacional

Medicamentos
Profilaxia da malária
Paracetamol e ibuprofeno
Antibióticos
Anti-histamínicos
Antissépticos
Formulações tópicas
Pomada de hidrocortisona
Pomada antibiótica e antifúngica
Repelentes de insetos
Protetor solar
Sabão antibacteriano/Antisséptico para as mãos à base de álcool
Toalhas antissépticas
Outros
Mosquiteiros
Termômetro
Colher e copo medicinal
Sais de reidratação oral em pó
Chumaços de algodão estéril, cotonetes
Pinça
Comprimidos para purificação da água
Compressas de gaze
Esparadrapo — hipoalergênico, impermeável
Tala triangular/tipoia/imobilizador
Abaixador de língua
Curativos adesivos
Lanterna
Livro de primeiros socorros
Cópias de receitas

alterações na pressão da orelha média, causando retração ou protrusão da membrana timpânica. Os métodos usados para aliviar ou minimizar essa dor incluem a mastigação, a deglutição, ou oferecer o seio ou a mamadeira.

Enjoo pelo movimento (cinetose)

Quase 60% das crianças experimentam o enjoo do movimento durante a viagem. Embora as crianças maiores tenham sintomas similares aos adultos (como náuseas, desconforto epigástrico, cefaleia, desconforto geral), as crianças abaixo dos 5 anos de idade podem ter anormalidades da marcha como o sintoma predominante. As estratégias não farmacológicas incluem ingerir uma refeição leve pelo menos 3 h antes de viajar; evitar laticínios e alimentos ricos em calorias, proteínas e sódio antes de viajar; sentar-se no meio do banco de trás ou no assento dianteiro, se for apropriado para a idade; focar-se em um objeto estável ou no horizonte; evitar a leitura ou outros estímulos visuais; fechar os olhos; ar fresco; e limitar o movimento excessivo da cabeça. A intervenção farmacológica não foi bem estudada em crianças, mas, se necessário, os anti-histamínicos, como a difenidramina, são recomendados em crianças abaixo dos 12 anos de idade, e a escopolamina é aceitável para as crianças com mais de 12 anos de idade. Tais medidas, contudo, não se baseiam em evidência.

Grandes altitudes

A doença da altitude é comum tanto em crianças quanto em adultos, mas pode não ser reconhecida devido à sua apresentação sutil, como agitação inexplicável ou alteração nos padrões de apetite e sono. O edema pulmonar de grande altitude (EPGA) é visto em crianças que viajam para grandes altitudes; ele também ocorre nas crianças que vivem em grandes altitudes, passam um período em local mais baixo, e retornam à altitude. Os sintomas leves decorrentes da altitude podem ser tratados com repouso e hidratação, ou com analgésicos, como ibuprofeno ou paracetamol. A acetazolamida não foi estudada em crianças para a doença da altitude, mas é segura nesse grupo etário, sendo usada para tanto para profilaxia quanto para tratamento. A dose recomendada é de 5 mg/kg/dia, duas vezes ao dia, até 125 mg, VO, duas vezes/dia, começando um dia antes da viagem para local de grande altitude e mantida por dois dias após a chegada.

Medicamentos/*kit* de primeiros socorros

Um pequeno *kit* médico é útil para levar durante a viagem. Devem ser incluídos nesse *kit* os medicamentos para enfermidades que a criança experimentaria em casa, os itens específicos de viagem e os itens habituais *kit* de primeiros socorros (Quadro 43-2).

Christenson JC: Preparing children for travel to tropical and developing regions. Pediatr Ann 2004 Oct;33(10):676–684 [PMID: 15515354].

Ferguson LE, Parks DK, Yetman RJ: Health care issues for families traveling internationally with children. J Pediatr Health Care 2002 Mar–Apr;16(2):51–59 [PMID: 11904638].

Quadro 43-3 Calendário acelerado para imunizações

Vacina	Idade mínima para a primeira dose	Tempo mínimo para a segunda dose (semanas)	Tempo mínimo para a terceira dose (semanas)	Tempo mínimo para a quarta dose (semanas)
SRC	12 meses	4	—	—
Hepatite B	Nascimento	4	8[a]	—
DTP/DTaP	6 semanas	4	4	6 meses
Hib	6 semanas	4	4	8[b]
VPI	6 sem	4	4	4[c]
MCV	11 anos			
MPS4	2 anos	5 anos		
PCV	4 semanas	4	4	8
Varicela	12 meses	4	—	—
Rotavírus	6 semanas	4	4	—
Hepatite A	1 ano	6 meses	—	

[a]A terceira dose deve ser dada pelo menos 4 meses depois da primeira dose e com um mínimo de 6 meses de idade.
[b]Se a terceira dose for dada depois de 4 anos, a quarta dose não é necessária.
[c]Recomendado de 6-18 meses de idade.
DTaP, difteria-tétano-coqueluche acelular; DTP, difteria-tétano-coqueluche; Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b; VPI, Vacina de pólio inativada; MCV, vacina conjugada meningocócica; SRC, sarampo, caxumba, rubéola; MPS4, polissacarídeo meningocócico.

VACINAÇÕES — VACINAS DE ROTINA DA INFÂNCIA MODIFICADAS PARA VIAGEM

Muitas doenças evitáveis com vacinação permanecem prevalentes nos países em desenvolvimento, e as epidemias ainda ocorrem em áreas onde essas doenças são consideradas raras. O calendário para algumas vacinas pode ser acelerado para a viagem, e algumas vacinas podem ser dadas mais cedo que a idade recomendada. A razão para os intervalos recomendados é equilibrar a idade de alto risco para a doença com a resposta imune do bebê. As barreiras para algumas imunizações precoces incluem: os anticorpos da mãe que interferem com a capacidade do bebê em gerar uma resposta de anticorpos, particularmente para as vacinas de vírus vivos, e a falta de uma resposta imune linfócitos T dependente em crianças abaixo de 2 anos. Para as crianças que viajam para áreas altamente endêmicas, contudo, é preferível vacinar antes da idade recomendada, apesar da possível necessidade de repetir a vacinação mais adiante.

A vacinação nas crianças que viajam segue o calendário de vacinação de rotina, como delineado no Capítulo 9 (Imunização). Pode ser necessário acelerar as vacinações pediátricas de rotina devido à viagem. O intervalo mínimo recomendado entre as doses está listado no Quadro 43-3. Entretanto, intervalos mais longos são preferíveis. As doenças febris menores não são uma contraindicação para as vacinas de rotina ou de viagem, não devendo levar ao seu adiamento. As vacinas de vírus vivos devem ser dadas juntas ou separadas por um intervalo de 30 dias ou mais.

Difteria-Tétano-*Pertussis* acelular

A imunização é recomendada antes de viajar, porque existe um risco maior de adoecer por difteria, tétano e coqueluche nos países em desenvolvimento. Os bebês devem receber a primeira dose de vacina para difteria-tétano-*Pertussis* acelular (DTPa) com 6 semanas de idade para uma resposta imune adequada, com um intervalo de quatro semanas entre as duas doses subsequentes. A quarta dose pode ser dada de 6-12 meses depois da terceira dose, desde que a criança tenha 12 meses de idade ou mais. A DTPa é licenciada para crianças com pelo menos 11 anos de idade. Os adolescentes e cuidadores adultos, que são vetores proeminentes na disseminação da coqueluche para crianças pequenas, devem receber um reforço único de DTPa.

Sarampo, caxumba, rubéola

Embora o sarampo não seja mais endêmico nos EUA, ainda é prevalente em alguns países em desenvolvimento. Os bebês com 6 meses de idade podem receber a vacina para sarampo-caxumba-rubéola (SRC) antes de viajar para áreas de alto risco, mas quaisquer doses dadas antes dos 12 meses não devem contar como uma série adequada de duas doses, já que os anticorpos maternos podem interferir com a resposta imune. Esses bebês ainda requererão uma dose de SRC aos 12-15 meses de idade, e uma segunda, dose aos 4-6 anos de idade. A segunda dose não é um reforço; o objetivo é a soroconversão daqueles indivíduos que não responderam com a primeira dose. Se um calendário acelerado for necessário, as duas doses devem ser separadas por mínimo de quatro semanas.

Haemophilus influenzae tipo b

As indicações para vacinação de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em crianças que viajam são as mesmas que para os residentes nos EUA. Um calendário acelerado pode começar com um mínimo de 6 semanas de idade, com um intervalo de quatro semanas entre a primeira, segunda e terceira doses, e pelo menos oito semanas entre a terceira e a quarta doses.

Hepatite B

As áreas de alta *endemicidade* para hepatite B incluem a maior parte da Ásia, do Oriente Médio, da África e a Bacia Amazônica. As crianças que viajam para os países em desenvolvimento devem ser vacinadas antes da partida. Um calendário acelerado é possível, com a segunda dose dada com um intervalo mínimo de quatro semanas, e a terceira dose dada pelo menos oito semanas depois da segunda dose.

Pólio

A transmissão de pólio ainda ocorre em regiões da Ásia e da África. A imunização adequada com a vacina de pólio inativada (VPI) deve ser feita antes de viajar para países em desenvolvimento. A idade mínima de administração é com seis semanas de idade para a VPI. O intervalo recomendado entre a primeira e a segunda dose é de quatro semanas, como também entre a segunda e a terceira dose, e quatro semanas entre doses subsequentes. Uma dose adicional que vale para o resto da vida (uma quinta dose) da VPI deve ser dada aos cuidadores que viajem para áreas com pólio circulante recente.

Vacina da gripe

As crianças têm um alto risco de infecção respiratória durante a viagem. A vacina da gripe é recomendada para quem viaja durante a estação de gripe, que ocorre entre setembro e março no hemisfério norte, e entre abril e agosto no hemisfério sul. A vacina pode não proteger contra as cepas que circulam no hemisfério sul. A vacina da gripe é recomendada para crianças com pelo menos 6 meses de idade; aqueles abaixo dos 9 anos de idade precisarão de duas doses de vacina, com intervalo de quatro semanas. É preferível estar vacinado pelo menos duas semanas antes da partida. A vacina da gripe sazonal anual pode não estar habitualmente disponível nos EUA desde o final da primavera até o começo do outono, quando for necessária para os viajantes, mas pode estar disponível em algumas clínicas de viagem. A revacinação não é recomendada para aqueles que estarão viajando durante abril a setembro e que foram vacinados no outono precedente.

Vacina meningocócica

Existem duas vacinas meningocócicas disponíveis. A vacina conjugada tetravalente (MCV4) é aprovada para uso em pessoas de 2-55 anos. Essa vacina é recomendada para aqueles que visitam o cinturão de meningite da África (região sub-saariana) ou que vivem em áreas com altas taxas de meningite. Deve ser dada pelo menos 10 dias antes de uma viagem internacional. A vacina de polissacarídeo meningocócico tetravalente (MPSV4) é licenciada para pessoas de 2-55 anos. Ambas as vacinas protegem contra os sorotipos A, C, Y e W-135. A duração da proteção é de três anos em crianças e de cinco anos em adultos. A MPSV4 deve ser usada em pessoas acima dos 55 anos de idade e é segura para crianças de 3 meses a 2 anos que necessitem de vacinação. A vacinação meningocócica é requerida pelo governo da Arábia Saudita àqueles que fazem a peregrinação de Hajj ou Umra para Meca e Medina, em razão da epidemia internacional de *Neisseria meningitidis* W-135 em 2000 e 2001. Informações adicionais relativas a áreas geográficas recomendadas para vacinação meningocócica podem ser obtidas em http://www.cdc.gov/travel.*

Hepatite A

A hepatite A é uma das enfermidades mais comuns evitáveis por vacinas, globalmente, e a vacinação deve ser feita antes da viagem a países em desenvolvimento. Em muitos países em desenvolvimento, mais de 90% das crianças locais têm anticorpos da hepatite A aos 6 anos de idade. A doença é menos comum nas crianças de países desenvolvidos, e elas provavelmente estarão mais suscetíveis ao viajar para áreas de alto risco. Embora duas doses da vacina sejam recomendadas com intervalo de 6-12 meses, uma dose única fornecerá proteção durante a viagem se for dada de 2-4 semanas antes da partida. A idade mais precoce de administração é de 1 ano de idade nos EUA. A imunoglobulina da hepatite A pode ser dada para proteção de crianças abaixo de 1 ano de idade, ou se a viagem ocorrer dentro de duas semanas depois da vacinação. Ela interfere com a vacinação da SRC e da varicela, e estas vacinas devem ser dadas duas semanas antes da imunoglobulina.

* N. de R.T. No Brasil, www.anvisa.gov.br/paf/viajantes/index.htm.

Balkhy HH: Travelling with children. Int J Antimicrob Agents 2003 Feb;21(2):193–199 [PMID: 12615386].
Greenwood CS, Greenwood NP, Fischer PR: Immunization issues in pediatric travelers. Expert Rev Vaccines 2008 Jul;7(5):651–661 [PMID: 18564019].
Hill DR et al.: The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006 Dec 15;43(12):1499–1539 [PMID: 17109284].

VACINAÇÕES ESPECÍFICAS PARA VIAGEM

Encefalite japonesa

A encefalite japonesa (EJ) é causada por um flavivírus transmitido pelo mosquito *Culex*, de hábitos noturnos. O risco de contrair EJ grave é considerado baixo, especialmente em viajantes, já que a taxa de infecção nos mosquitos *Culex* é de 3% ou inferior, e somente 1 em 200 infecções com EJ levam à doença neuroinvasiva. Os sintomas da encefalite por EJ incluem convulsões, paralisia, coma e alterações do estado mental, e a lesão neurológica residual ocorre em 50% daqueles com a doença clínica. A taxa de óbitos é de 30% naqueles com doença grave. A maioria dos casos sintomáticos ocorre em crianças abaixo dos 10 anos de idade e em idosos. As áreas de risco incluem a maior parte da Ásia, a Rússia Oriental, algumas áreas do Pacífico Ocidental e as Ilhas do Estreito de Torres, na Austrália. A estação de pico é entre abril e outubro, durante e logo após a estação de chuvas. O uso da vacina é determinado pelo destino e pela duração e estação do ano em que é realizada a viagem. Os viajantes com residência prolongada em um país endêmico e aqueles com visitas mais curtas, mas com exposição intensa a mosquitos nas áreas rurais, devem ser considerados para a vacina.

Existem dois tipos de vacinas disponíveis nos EUA. A primeira é uma vacina do vírus inteiro inativado, com base na cepa de Nakayama (derivada dos encéfalos de ratos), em que a idade mínima de administração é com 1 ano de idade. É disponível somente para crianças com 18 anos ou menos. A série de vacinas é dada nos dias 0, 7, 28, sendo possível acelerar o esquema de administração para dias 0, 7, 14. Os receptores da vacina devem ser observados por 30 minutos depois da vacinação, e idealmente não devem viajar por 10 dias depois da última dose, devido ao risco de uma reação de hipersensibilidade (1%) durante esse período. As recomendações definitivas sobre as doses de reforço para a imunidade contínua não foram estabelecidas. As reações adversas locais ocorrem em 20% dos recipientes da vacina, e os efeitos colaterais sistêmicos (incluindo febre, cefaleia, mialgias) foram relatados em 10% dos vacinados. Os eventos neurológicos, como encefalite, encefalopatia, convulsões e neuropatia periférica, são extremamente raros (1-2,3 por milhão de vacinas). A segunda vacina para EJ é uma vacina derivada da cultura de células inativadas recentemente aprovada para uso em viajantes adultos (≥ 18 anos de idade). É dada como duas doses, com pelo menos 28 dias de intervalo, e está associada a menos efeitos adversos que a vacina com a cepa inativada de Nakayama.

Raiva

A raiva é encontrada em todo o mundo e é contraída pela mordida ou arranhão contaminado com a saliva de animais infectados. Em partes da África, da Ásia e da América Central e do Sul,

a raiva canina é altamente endêmica (Rabnet—www.who.int/rabies/rabnet/en/— fornece dados sobre a infecção em animais e humanos específicos de cada país), onde 40% da raiva ocorrem em crianças abaixo dos 14 anos de idade. Este risco aumentado é devido ao fato de que as crianças são atraídas por animais; têm maior probabilidade de serem mordidas; e podem não relatar contatos menores com animais. A maioria dos casos de raiva em viajantes ocorre pela mordida de cachorros, gatos ou macacos infectados (particularmente aqueles que vivem próximos aos templos em partes da Ásia). Os morcegos, os mangustos e as raposas são outros animais que podem transmitir a doença.

A vacina da raiva é recomendada aos viajantes para áreas em que a raiva seja endêmica e para aqueles que terão exposição ocupacional ou de lazer (como exploradores de cavernas), especialmente se o acesso a cuidados médicos for limitado durante a viagem. O risco de uma mordida de um animal potencialmente raivoso é de até 2% para os viajantes nos países em desenvolvimento. Existem três tipos de vacina disponíveis, que são administradas antes da exposição em quatro doses, nos dias 0, 7, 21, ou 28. A vacinação antes da exposição pode não ser completamente protetora; doses adicionais são necessárias se ocorrer uma mordida de alto risco. A idade mínima de administração é com 1 ano, e a duração da proteção é de dois anos. A quimioprofilaxia da malária com mefloquina ou cloroquina deve começar um mês depois de completar a série da vacina contra a raiva, para evitar a interferência com a resposta imune.

É importante aconselhar os viajantes sobre: evitar contato com animais; limpeza completa de ferimentos por mordedura com irrigação por pelo menos 5 minutos; e necessidade de buscar vacinação adicional nos dias 0 e 3 da exposição.

No caso de uma mordida em um indivíduo não vacinado, são necessárias a imunoglobulina antirrábica e quatro doses da vacina nos dias 0, 3, 7 e 14.

Febre amarela

A febre amarela é um flavovírus transmitido por mosquitos encontrados em áreas urbanas e rurais na África sub-saariana e na América do Sul equatorial. Daqueles infectados com o vírus, 15% têm uma infecção moderada ou grave. A vacina com a cepa viva atenuada 17D aprovada para uso é altamente efetiva. Deve ser administrada 10 dias antes da viagem a uma região endêmica para o desenvolvimento de anticorpos protetores. Ela é necessária para a reentrada em muitos países depois de viajar para uma área endêmica, e a aplicação da vacina deve ser documentada no Certificado Internacional de Vacinação, que se tornou disponível em dezembro de 2007. Por essa razão, ela é administrada apenas em clínicas certificadas. A vacina é dada subcutaneamente, e um reforço é necessário a cada 10 anos (mas a imunidade pode durar a vida toda depois de uma dose única). A idade mínima recomendada de administração é com 9 meses de idade, não devendo ser administrada em bebês de risco com menos de 6 meses de idade, devido ao risco aumentado de encefalite (0,5-4 por 1.000 vacinados). O risco de doença grave relacionado à vacina também é mais alto em adultos com mais de 60 anos. A decisão de imunizar bebês com 6-8 meses de idade deve ser ponderado com o risco de exposição do bebê à encefalite associada à vacina. Em adição às limitações de idade, a vacina não deve ser administrada em grávidas, naqueles com alergia ao ovo ou imunossupressão (incluindo uma história de distúrbio do timo ou timectomia). Uma carta de liberação médica pode ser necessária para esses viajantes. Os efeitos adversos incluem encefalite (15 por milhão de doses naqueles com mais de 60 anos) e doença multissistêmica (5 por milhão de doses).

Cólera

A vacina de cólera não é mais produzida nos EUA e não é mais recomendada para viagens internacionais, já que a doença é rara em viajantes. Existem vacinas com organismos vivos e mortos disponíveis em outros países, mas elas conferem uma proteção apenas leve.

Febre tifoide

O risco de febre tifoide em viajantes é de 1-10:100.000, dependendo do destino. As áreas em risco incluem sul da Ásia, oeste e norte da África, América do Sul e América Latina.

Os viajantes ao subcontinente indiano têm maior risco. A vacina é recomendada aos viajantes com longa permanência em uma área endêmica, para aqueles que fazem turismo fora da rotas habituais, nos viajantes imunocomprometidos, naqueles de ascendência indiana do sul e nos pacientes com colelitíase. Existem atualmente duas vacinas disponíveis, uma vacina com polissacarídeo capsular (ViCPS) e uma com organismos vivos atenuados (Ty21a). A ViCPS é dada IM duas semanas antes da viagem. A idade mínima de administração para essa vacina é de dois anos; a eficácia é de 75% durante dois anos. A Ty21a é uma vacina oral dada em quatro doses a cada dois dias, que precisa ser tomada mais de uma semana antes da viagem para ser efetiva. É aprovada para crianças acima dos 6 anos de idade; a eficácia é de 80% por cinco anos. É contraindicada em populações imunodeficientes. Os antibióticos e os antimaláricos interferem com o crescimento das bactérias da cepa da vacina, de forma que o regime vacinal precisa ser completado antes de começar a profilaxia da malária. Se tais medicamentos já estiverem sendo usados, devem ser interrompidos por pelo menos 24 h antes da administração de vacina e não retomados até 24 h depois do curso completo da administração da vacina. Febre, cefaleia, bem como dor e edema em locais extensos são relatados com a ViCPS mais frequentemente do que com outras vacinas.

Tuberculose

O risco de tuberculose está aumentando em pessoas que viajam, especialmente naqueles que visitam a África, a Ásia, a América Latina e a antiga União Soviética. O risco é mais alto em viajantes de longa duração em países com uma incidência alta de tuberculose, sendo mais alta entre os trabalhadores de cuidados de saúde. A vacinação com bacilo de Calmette-Guerin (BCG) é dada logo após o nascimento em muitos países, mas não nos EUA.* Ela protege contra a tuberculose miliar e a meníngea, com eficácia bem estabelecida somente em crianças abaixo de 1 ano. Pode ser considerada em crianças abaixo dos 5 anos de idade que estarão em uma área de alto risco por um período prolongado. A BCG pode ser solicitada depois de uma consulta com a Unidade de Tuberculose do CDC. Uma alternativa preferida é que os viajantes a áreas

* N. de R.T. No Brasil, a vacina anti tuberculose é administrada rotineiramente a partir do nascimento.

de alta prevalência façam um teste cutâneo de PPD antes de viajar e três meses depois do retorno. Deve-se cuidar que as vacinas com vírus vivos podem criar um estado anérgico, onde os testes cutâneos de PPD podem ser falso-negativos. Por isso, o teste PPD deve ser executado no mesmo dia que qualquer administração de vacina com organismos vivos, ou 28 ou mais dias após.

A OMS publicou recomendações relacionadas à tuberculose e diretrizes para a sua prevenção e seu manejo durante a viagem aérea (www.who.int/docstore/gtb/publications/aircraft/PDF/98_ 256.pdf).

Preparando os cuidadores

Os cuidadores também devem atualizar as suas próprias vacinações para as doenças da infância, como também as vacinas necessárias ao destino de viagem.

Christenson JC: Preparing children for travel to tropical and developing regions. Pediatr Ann 2004 Oct;33(10):676–684 [PMID: 15515354].

Giovanetti F: Immunisation of the travelling child. Travel Med Infect Dis Nov 2007;5(6):349–364 [PMID: 17983974].

Greenwood CS, Greenwood NP, Fischer PR: Immunization issues in pediatric travelers. Expert Rev Vaccines 2008 Jul;7(5):651–661 [PMID: 18564019].

Hill DR et al.: The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006 Dec 15;43(12):1499–1539 [PMID: 17109284].

DIARREIA DO VIAJANTE

A diarreia é uma das enfermidades mais comuns dos viajantes nos países em desenvolvimento. As crianças têm um risco mais alto, habitualmente tendo uma enfermidade mais grave e mais prolongada que os adultos. A diarreia do viajante é definida em adultos como três ou mais evacuações amolecidas em um período de 24 h, febre, náuseas, vômitos ou cólicas abdominais. Não existe definição rígida para as crianças em viagem, já que o padrão, a consistência e a frequência das evacuações variam durante o curso da infância. Uma definição útil para usar em crianças que viajam é: uma mudança recente nos padrões normais das fezes, com um aumento na frequência (pelo menos três evacuações em 24 h) e uma diminuição na consistência para um estado sem forma. A maioria das enfermidades habitualmente se resolve durante um período de 3-5 dias e ocorre nas primeiras duas semanas de viagem. A *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC) é a causa mais comum, respondendo por até um terço dos casos. Outros patógenos implicados estão listados no Quadro 43-4. A exposição ao patógeno em geral ocorre por práticas deficientes de higiene na manipulação de alimentos na refrigeração e no aquecimento inadequado de alimentos, e na contaminação da água potável. O aconselhamento antes da viagem inclui a orientação e a precaução com a manipulação e o consumo de alimentos e a provisão de medicamentos para autotratamento no caso de enfermidade.

Prevenção

Os viajantes devem ser aconselhados a buscar restaurantes com uma boa recomendação em higiene; ingerir alimentos quentes e completamente cozidos; a comer frutas e legumes que possam ser descascados pelo viajante; e a evitar água da torneira. Eles também devem evitar cubos de gelo, sucos de frutas, saladas frescas, produtos lácteos não pasteurizados, molhos e coberturas frios, bufês abertos, alimentos crus e alimentos ou bebidas de vendedores ambulantes. Eles devem verificar a integridade das tampas antes de comprar água engarrafada para evitar garrafas cheias com água da torneira. Também é útil lembrar aos viajantes sobre a lavagem das mãos depois de usar o banheiro e antes de comer. As famílias podem considerar o uso de desinfetantes para as mãos contendo álcool como uma alternativa ao sabão e água quando o acesso for limitado durante a viagem. O leite pasteurizado ou fervido é considerado seguro, desde que seja armazenado na temperatura apropriada. Pode ser necessário trazer leite em pó para misturar com água potável e segura, se a qualidade do leite for questionável. Embora essas medidas pareçam lógicas e devam ser recomendadas, há poucas evidências de que previnam a diarreia do viajante, tanto em adultos quanto em crianças.

Quadro 43-4 Patógenos que causam a diarreia do viajante

Bacterianos	
	Escherichia coli enterotoxigênica (ECET)
	E. coli enteroagregativa
	Salmonella sp.
	Shigella sp.
	Campylobacter jejuni
	Aeromonas sp.
	Plesiomonas sp.
	Vibrio cholerae
	Vibrio sp. não colérico
Virais	
	Rotavírus
	Norovírus
	Hepatite A
	Hepatite C
Parasitários	
	Giardia lamblia
	Cyclospora cayetanensis
	Cryptosporidium hominis
	Entamoeba histolytica

Quimioprofilaxia e tratamento

Os princípios do tratamento incluem a hidratação adequada e um curso curto de antibióticos quando necessários; a atenção médica deve ser buscada para uma doença grave ou prolongada.

Para a doença leve, somente a hidratação pode ser necessária, sem qualquer restrição de dieta. Isto pode ser obtido com

Quadro 43-5 Receita para a solução de reidratação oral

- ¼ colher de chá (1,25 mL) de sal
- ¼ colher de chá (1,25 mL) de bicarbonato[a]
- 2 colheres de sopa (30 mL) de açúcar
- 1 litro de água

[a]Se o bicarbonato de sódio não estiver disponível, substituir com uma colher de chá adicional (1,25 mL) de sal.

a terapia de reidratação oral que suplemente uma dieta regular. Os sachês de pó para misturar com água estão disponíveis em farmácias, antes de viajar ou no destino. Se não estiverem disponíveis, os pais podem ser instruídos a fazer a solução de reidratação oral (Quadro 43-5) ou usar uma bebida tipo Gatorade como uma alternativa apropriada em bebês e crianças maiores. O bebê amamentado no peito deve continuar a amamentação, em adição à terapia de reidratação oral.

A criança que está vomitando tem um risco maior de desidratação, de forma que a reidratação agressiva é crucial, e os pais devem ser orientados que algum líquido será absorvido, ainda que os vômitos sejam contínuos. Isto é mais adequadamente alcançado com quantidades pequenas de líquidos, dadas continuamente, para prevenir vômitos adicionais.

A loperamida, um agente antimotilidade que é frequentemente usado em adultos para minimizar a duração de sintomas, não é aconselhado para crianças devido ao risco de eventos adversos como megacólon tóxico, íleo, coma e letargia. O subsalicilato de bismuto diminui o número de evacuações diarreicas em adultos. Seu uso de rotina não é recomendado para crianças, já que o ácido acetilsalicílico é contraindicado em crianças abaixo dos 18 anos de idade devido ao risco de síndrome de Reye, e a administração de bismuto não foi estabelecida para crianças.

Para crianças com sinais e sintomas de gastrenterite bacteriana, como febre ou sangue nas fezes, a terapia antibiótica empírica deve ser considerada. A substância de escolha em crianças é a azitromicina (10 mg/kg VO, uma vez ao dia, por três dias). Ela está disponível em uma forma em pó, que pode ser reconstituída e armazenada sem refrigeração. É uma boa escolha, em razão da resistência crescente de muitas bactérias causadoras de gastrenterite à ciprofloxacina. Não há ensaios clínicos pediátricos com azitromicina empírica, de forma que as recomendações de administração se baseiam nos dados farmacocinéticos e estudos que envolvem o tratamento da diarreia na África e na Tailândia. A ciprofloxacina não é recomendada em crianças abaixo dos 18 anos de idade devido ao risco de artropatia, feita em estudos animais. Não há nenhum dado definitivo em crianças que defina o risco aumentado de artropatia, mas é geralmente reservada para o tratamento em adultos (a dose pediátrica é de 20 mg/kg/d VO, em duas doses divididas, por três dias).

O sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) tem sido usado para tratar a diarreia do viajante em crianças, mas não é mais recomendado, em razão da crescente resistência a este agente. A rifaximina, um derivado inabsorvível da rifamicina, é efetiva para tratar ETEC e outros enteropatógenos não invasivos. Uma vez que não é absorvida, altas concentrações são alcançadas no lúmen intestinal. Ela é licenciada para pacientes com 12 anos de idade e mais em uma dose de 200 mg, três vezes ao dia, por três dias.

O uso de antibióticos profiláticos não é recomendado devido ao risco de eventos adversos para prevenir uma doença de morbidade limitada, como também o efeito da profilaxia na contribuição para o surgimento de resistência aos antibióticos. A rifaximina, contudo, está mostrando-se promissora em estudos com adultos como agente quimioprofilático, mas o seu custo é alto, e requer estudos adicionais em pediatria. Os probióticos têm um benefício não comprovado na prevenção da diarreia do viajante, com relatos contraditórios sobre a eficácia nos estudos em adultos.

DuPont HL et al.: Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. J Travel Med 2009 May–Jun;16(3):149–160 [PMID: 19538575].

Hill DR et al.: The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006 Dec 15;43(12):1499–1539 [PMID: 17109284].

Hill DR, Ryan ET: Management of travellers' diarrhoea. BMJ 2008;337:a1746 [PMID: 18838421].

Shlim DR: Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent traveler's diarrhea. Clin Infect Dis 2005 Dec 1;41(Suppl 8):S531–S535 [PMID: 16267714].

PROFILAXIA E PREVENÇÃO DA MALÁRIA

A malária é a mais comum causa infecciosa evitável de morte entre os viajantes, sendo uma causa comum de febre em pessoas que retornaram de viagem. As crianças representam 20% dos casos importados de malária. É uma doença amplamente evitável em viajantes por medidas de proteção pessoal e quimioprofilaxia. Entretanto, nenhum método é 100% protetor. O risco de adquirir a malária varia conforme a estação, o clima, a altitude, o número de picadas do mosquito e o destino, sendo o risco mais alto na Oceania, na África, no subcontinente indiano e na Amazônia. Os viajantes a áreas endêmicas de malária devem ser orientados a evitar as picadas do mosquito, em adição à quimioprofilaxia.

Prevenção das picadas de mosquitos

A malária é transmitida pelo mosquito *Anopheles*, de hábito noturno. As picadas de mosquitos são evitadas pela presença em ambientes protegidos por telas nas aberturas e com ar condicionado do entardercer até o amanhecer, pelo uso de vestimenta que cubra os braços e as pernas, e ao evitar o uso de sabonetes aromatizados, xampus e perfumes. Os mosquiteiros são altamente efetivos, podendo ser usados sobre leitos, berços, cercadinhos, assentos de carros e carrinhos de criança. Os repelentes que contêm 25-50% de DEET também são recomendados, já que esta concentração confere 5-8 h de proteção. Quando usado apropriadamente, o DEET é seguro em bebês e crianças acima dos 2 meses de idade. Não deve ser aplicado às mãos, à boca, ou próximo aos olhos das crianças, e deve ser lavado quando se retornar ao lugar fechado. Existem relatos de casos de convulsões e encefalopatia tóxica com o uso do DEET, mas esses casos ocorrem com o uso indevido. A picaridina (KBR3023) é um repelente mais novo que está disponível em muitos países. Uma concentração de 20% é tão efetiva quanto os produtos com DEET. Ele não tem a corrosividade e a textura oleosa do DEET, mas, por ser relativamente novo, não tem os mesmos dados sobre o perfil de segurança que o DEET, de forma que dados adicionais são necessários antes de poder ser recomendado para o uso em crianças. O vestuário e os mosquiteiros podem ser pulverizados com inseticidas como a permetrina, que confere proteção por 2-6 semanas, mesmo com lavagens regulares. A combinação de DEET a cada 8-12 h e permetrina na roupa é efetiva em mais de 99% na prevenção das picadas dos mosquitos.

Quimioprofilaxia

Os medicamentos profiláticos suprimem a malária ao matar o parasita nos estágios sanguíneos assexuados, antes deles causarem a doença, de forma que os níveis protetores do medicamento devem estar presentes no sangue antes de os parasitas em desenvolvimento serem liberados do fígado. Por isso, é necessário iniciar a profilaxia antes da primeira possível exposição, mantendo-a por um período suficiente depois de retornar a uma área segura.

A escolha do antimalárico depende da idade da criança, dos padrões de resistência, das restrições sobre o agente de escolha, da capacidade da criança em deglutir comprimidos, da frequência da administração, do custo, da disponibilidade do medicamento e do acesso a uma farmácia de manipulação para a adequada dispensação do medicamento. Para a maioria das crianças, a mefloquina uma vez por semana é preferível e está aprovada para o uso em crianças de qualquer idade. A atovaquona/proguanila está disponível para dosagem pediátrica, embora somente na formulação em comprimidos. Ela é atualmente aprovada na maioria dos países para crianças com peso maior que 5 kg. A doxiciclina é outra alternativa, mas só deve ser usada em crianças com 8 anos ou mais devido ao risco de causar manchas dentárias. A cloroquina é o fármaco de escolha nas áreas de sensibilidade à cloroquina (México, Hispaniola, América Central, oeste e norte do canal do Panamá e partes da África do Norte, do Oriente Médio e da China). A administração pediátrica e em adultos, os efeitos colaterais e outras informações sobre a quimioprofilaxia da malária estão no Quadro 43-6.

Os medicamentos antimaláricos (com a exceção da atovaquona/proguanila) são amargos; então, pode ser necessário diluir o comprimido triturado em um alimento muito doce, como xarope de chocolate ou leite condensado adoçado. Os bebês podem necessitar do medicamento preparado em uma farmácia de manipulação, onde a dose apropriada pode ser colocada em uma cápsula gelatinosa, que pode, então, ser aberta pelo cuidador e misturada em alimentos ou com líquidos.

Christenson JC: Preparing children for travel to tropical and developing regions. Pediatr Ann 2004 Oct;33(10):676–684 [PMID: 15515354].

Shetty AK, Woods CR: Prevention of malaria in children. Pediatr Infect Dis J 2006 Dec;25(12):1173–1176 [PMID: 17133165].

Spira AM: Preparing the traveller. Lancet 2003 Apr 19;361(9366): 1368–1381 [PMID: 12711486

VISITAS A AMIGOS E FAMILIARES EM ÁREAS DE ALTO RISCO

Os indivíduos que retornam ao seu país de origem apresentam maior risco de contrair doenças infecciosas relacionadas à viagem. Eles têm oito vezes mais probabilidade de adquirir malária que os outros viajantes; mais de 75% dos casos de febre tifoide ocorrem nesses viajantes; e as crianças têm um risco mais alto de hepatite A. As razões para isto incluem os seguintes aspectos:

- Permanências mais longas e probabilidade aumentada de gravidez, ou de idade mais jovem do viajante.
- Viagem para áreas rurais remotas.
- Contato íntimo com a população local.
- Probabilidade diminuída de buscar (ou seguir) aconselhamento pré-viagem devido à familiaridade com o seu país natal.
- Presunção de imunidade às infecções.
- Barreiras socioculturais — por exemplo, barreiras de linguagem, custo proibitivo das vacinas e medicamentos, se a condição socioeconômica for mais baixa, sistemas de crença sobre enfermidades.
- Alimentação e hospedagem em casas locais, onde a higiene pode ser deficiente.
- Uso de formas de transporte de alto risco.

Deste modo, certas questões precisam ser enfatizadas no aconselhamento para este tipo de viagem. Dado o risco das infecções transmitidas pela água, os viajantes devem ferver a água e o leite, se a água potável segura for cara; consumir somente alimentos e bebidas quentes; e seguir as técnicas de lavagem adequada de mãos em todos os momentos. As recomendações de vacinação são de maior importância neste tipo de viagem. Um exemplo para alguns destinos é a vacina contra a EJ, já que a visita a amigos e familiares é mais provável de ocorrer em áreas rurais, em proximidade com chiqueiro de porcos, que são os hospedeiros amplificadores. Similarmente, as viagens de visitas prolongadas a amigos e familiares aumentam o risco de contrair febre tifoide, raiva, febre amarela e infecção meningocócica. Eles também estão em risco mais alto de exposição a pessoas com tuberculose; por esta razão, o teste com PPD é recomendado depois do retorno da viagem.

Bacaner N et al.: Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. JAMA 2004 Jun 16;291(23):2856–2864 [PMID: 15199037].

Leder K et al.: Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis 2006;43(9):1185–1193 [PMID: 17029140].

HIV E DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Os viajantes adolescentes podem participar de atividades de alto risco durante a viagem, colocando-os em risco do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis. O viajante adolescente deve ser aconselhado sobre os riscos das doenças sexualmente transmissíveis e sobre a abstinência. Levar um suprimento de preservativos pode ser apropriado, junto com a instrução sobre o seu uso adequado. Eles devem ser aconselhados de que o HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis também podem ser contraídos via sexo oral e nas atividades não sexuais, como o uso de drogas intravenosas. Eles devem evitar agulhas, tatuagens, pedicures e manipulações dentárias durante a viagem. Pode haver um risco de transmissão de HIV e de outros vírus por transfusão sanguínea, já que os países não industrializados podem não ter bancos de sangue e protocolos de transfusão adequados. De fato, 10-20% dos países apresentam uma triagem inadequada. Os medicamentos antirretrovirais são caros, de forma que levar um suprimento para profilaxia é habitualmente recomendado em situações de alto risco (p. ex., trabalhadores de cuidados de saúde envolvidos em procedimentos, cuidado em pacientes de trauma). A terapia antirretroviral é recomendada se a exposição ocorrer a partir de um contato sabidamente HIV-positivo, podendo ser considerada

Quadro 43-6 Profilaxia da malária

Fármaco	Uso	Dose adulta	Dose pediátrica	Instruções	Comentários
Atovaquona/ proguanila	Profilaxia nas áreas com *Plasmodium falciparum* cloroquina-resistente ou mefloquina-resistente.	Comprimidos para adultos contêm 250 mg de atovaquona e 100 mg de hidrocloreto de proguanila. 1 cp adulto VO, diariamente.	Comprimidos pediátricos contêm 62,5 mg de atovaquona e 25 mg de hidrocloreto de proguanila. 11-20 kg: 1 cp 21-30 kg: 2 cps 31-40 kg: 3 cps 41 kg ou mais: 1 cp adulto diariamente	Começar 1-2 d antes de viajar para áreas com malária. Tomar diariamente no mesmo horário todos os dias enquanto permanecer na área, e por 7 dias depois de deixar tais áreas.	Contraindicado em pessoas com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min). Atovaquona/proguanila deve ser administrada com alimento ou uma bebida láctea. Não recomendado para profilaxia em crianças < 11 kg, gestantes, e mulheres amamentando bebês < 11 kg, mas considerar se for área de resistência (contatar CDC a autoridade de saúde). Não tomar com tetraciclina, metoclopramida, rifampicina ou rifabutina (todos reduzem a concentração de atovaquona).
Fosfato de cloroquina	Profilaxia somente em áreas com *P. falciparum* sensível à cloroquina.	Cps de 150 e 300 mg de base (300 e 500 mg do sal) VO, uma vez por semana (qualquer idade ou tamanho).	5 mg/kg base (8,3 mg/kg sal) VO, uma vez por semana, até dose máxima do adulto. Cps não são sulcados.	Iniciar 1-2 semanas antes de viajar para áreas com malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto permanecer na área, e por 4 semanas depois de deixar tais áreas.	Contraindicado em pessoas com alterações prévias da retina ou do campo visual. Pode exacerbar a psoríase. Gosto amargo. Interfere com resposta da vacina contra a raiva Não é contraindicado na gravidez.
Doxiciclina	Profilaxia nas áreas com *P. falciparum* cloroquina-resistente ou mefloquina-resistente.	100 mg VO, diariamente.	8 anos de idade: 2 mg/kg até a dose adulta de 100 mg/d. Xarope disponível.	Começar 1-2 d antes de viajar para áreas com malária. Tomar diariamente no mesmo horário todos os dias enquanto permanecer na área, e por 4 semanas depois de deixar tais áreas.	Contraindicado em crianças < 8 anos de idade e em gestantes. Pode diminuir a eficácia do anticoncepcional oral. Fotossensibilidade.
Sulfato de hidroxicloroquina	Uma alternativa à cloroquina nas áreas com *P. falciparum* sensível à cloroquina.	310 mg de base (400 mg sal) VO, uma vez por semana.	5 mg/kg base (6,5 mg/kg sal) VO, uma vez por semana, até dose máxima do adulto. Cps não são sulcados.	Iniciar 1-2 semanas antes de viajar para áreas com malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto permanecer na área, e por 4 semanas depois de deixar tais áreas.	

(continua)

Quadro 43-6 Profilaxia da malária (*continuação*)

Fármaco	Uso	Dose adulta	Dose pediátrica	Instruções	Comentários
Mefloquina	Profilaxia em áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina.	228 mg de base (250 mg sal) VO, uma vez por semana.	5-9 kg: 4,6 mg/kg de base (400 mg sal) VO, uma vez por semana. Cps sulcados. 10-19 kg: ¼ cp uma vez por semana 20-30 kg: ½ cp uma vez por semana 31-45 kg: ¾ cp uma vez por semana 46 kg: 1 cp uma vez por semana	Iniciar 1-2 semanas antes de viajar para áreas com malária. Tomar semanalmente no mesmo dia da semana enquanto permanecer na área, e por 4 semanas depois de deixar tais áreas (iniciar 2 semanas antes se for avaliar efeitos colaterais que possam necessitar de troca).	Contraindicado em pessoas alérgicas à mefloquina ou compostos relacionados (p. ex., quinina e quinidina) e em pessoas com depressão ativa, história recente de depressão, distúrbio de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros distúrbios psiquiátricos maiores ou convulsões. Usar com cautela em pessoas com distúrbios psiquiátricos. Não recomendado para pessoas com anormalidades na condução cardíaca. Não contraindicado na gravidez. Gosto amargo. Pode ser passível de uso com < 5-9 kg; consultar o CDC.
Primaquina (profilaxia pós-viagem para exposição em longo prazo de *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*)	Usado para a terapia presuntiva antirrecorrência (profilaxia terminal) para diminuir o risco de recidivas de *P. vivax* e *P. ovale*.	30 mg base (52,6 mg sal) VO, uma vez ao dia por 14 dias depois da partida da área com malária.	0,6 mg/kg base (1,0 mg/kg sal) até a dose adulta VO, uma vez ao dia por 14 dias depois da partida da área com malária.	A terapia presuntiva antirrecorrência com primaquina é administrada por 14 dias depois de o viajante ter deixado uma área com malária. Quando a cloroquina, a doxiciclina, ou a mefloquina forem usadas para profilaxia, a primaquina é habitualmente tomada durante as últimas 2 semanas de profilaxia pós-exposição, mas pode ser tomada logo depois daqueles medicamentos terem sido completados. Quando atovaquona/proguanila forem usadas para profilaxia, a primaquina pode ser tomada durante os 7 dias finais da atovaquona/proguanila e então por 7 dias adicionais, ou por 14 dias depois da o uso de atovaquona/proguanila ser completado. Indicado para pessoas que tiveram exposição prolongada ao *P. vivax* e *P. ovale*, ou ambos (p. ex., missionários ou voluntários do corpo de paz).	Todas as pessoas que tomam primaquina devem ter um nível normal documentado de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) antes de iniciar esse medicamento. Contraindicado em pessoas com deficiência de G6PD1. Também contraindicado durante a gravidez e a lactação, a menos que o bebê amamentado tenha um nível normal documentado de G6PD. Também uma opção para profilaxia em circunstâncias especiais.

se a fonte for desconhecida. Os regimes recomendados habituais são dados por quatro semanas e incluem:

- Tenofovir mais entricitabina mais efavirenz; ou
- Lamivudina mais zidovudina com lopinavir/ritonavir; ou
- Tenofovir mais entricitabina com lopinavir/ritonavir.

Mais informações sobre o HIV podem ser encontradas no Capítulo 39.

Breuner CC: The adolescent traveler. Prim Care 2002 Dec;29(4): 983–1006 [PMID: 12687903].

MMWR: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/NonOccupationalExposureGL.pdf

FEBRE NO INDIVÍDUO QUE RETORNA DE VIAGEM

Mais da metade dos viajantes a países em desenvolvimento experimenta um problema de saúde relacionado à sua viagem; 8% requerem atenção médica no retorno. A maioria desenvolverá problemas médicos comuns, como infecções do trato respiratório superior, pneumonia, infecções do trato urinário e otite média, e o restante desenvolve infecções relacionadas à viagem. As doenças mais comuns incluem a malária (21%), a diarreia aguda do viajante (15%), a dengue (6%) e a febre tifoide/entérica (2%). As crianças que viajam com cuidadores que visitam amigos e familiares têm maior risco. Novos patógenos e epidemiologia variável de algumas doenças infecciosas criam novos riscos para os viajantes — como a gripe aviária, a tuberculose resistente a múltiplos fármacos, o vírus chikungunya e a leishmaníase.

É importante que os viajantes sejam avaliados no retorno, de forma completa, na busca de alguma enfermidade relacionada à viagem para prevenir a doença grave potencialmente fatal e a transmissão para contatos. A avaliação inicial deve incluir questões dirigidas ao itinerário de viagem, com datas de chegada e partida, atividades específicas, localização rural ou urbana e acomodações. A informação específica deve ser obtida em relação ao contato com a água doce (para esquistossomíase em algumas áreas), contatos sexuais, exposições a animais, atividades ou passatempos, contatos com pessoas doentes e fontes de alimento e de água. Uma história medicamentosa e vacinal completa deve ser buscada. É importante notar que, apesar da quimioprofilaxia da malária e da proteção contra mosquitos, nenhum regime é 100% protetor. Um exame físico completo deve incluir o exame dermatológico, o exame ocular para icterícia da esclera, a injeção ou petéquias conjuntivais e a avaliação de hepatoesplenomegalia ou linfadenopatia. A avaliação laboratorial de rotina inclui hemograma completo, bioquímica sérica, perfil das enzimas hepáticas e EQU. A avaliação laboratorial também deve focar as doenças que sejam potencialmente fatais, com gota espessa e esfregaço para malária, e hemoculturas, para febre tifoide. A prova específica deve ser feita conforme os achados dirigidos pela história, pelo exame físico e pelos achados laboratoriais preliminares (Quadro 43-7). Pode ser necessário buscar a opinião de indivíduos com experiência em medicina de viagem internacional, se disponíveis.

A febre é a queixa mais comum em uma criança que fica doente depois de uma viagem internacional.

As causas infecciosas mais comuns de febre relacionada à viagem são descritas a seguir.

Quadro 43-7 Avaliação laboratorial para febre no indivíduo que retorna de viagem

Rotina
Hematológica
Hemograma completo e diferencial
Velocidade de sedimentação
Proteína C reativa
Eletrólitos
Provas de função hepática
Hemocultura
Urina
EQU
Cultura
Específica de acordo com a apresentação
Hematológica
Gota espessa e esfregaço sanguíneo (se aplicável)
Sorologias para patógenos específicos
Fezes
Cultura bacteriana
Leucócitos fecais
Teste de antígenos para *Giardia* e *Cryptosporidium*
Toxina de *Clostridium difficile* (se exposição a antibióticos)
Exame de ovos e parasitas
Exames especiais (p. ex., colorações especiais nas fezes para antígeno de *Entamoeba histolytica*)
líquido cerebrospinal
Contagem celular, proteína, glicose, cultura, congelar amostra extra
Testes de anticorpos específicos e de reação da cadeia de polimerase
Imagens radiológicas e de ultrassom
Outros testes especializados
Teste cutâneo com PPD (derivado proteico purificado)
Aspirados gástricos matinais ou escarro para pesquisa de BAAR
Broncoscopia
Sigmoidoscopia, colonoscopia
Biópsia de pele
Aspirado de medula óssea
Amostras cutâneas (p. ex., para oncocercíase)

Malária

A malária é considerada uma emergência médica, já que uma criança infectada pelo *Plasmodium falciparum* pode progredir de sintomas relativamente menores até a morte em menos de 24 h. Uma criança com malária se apresenta com febre alta paroxística, suores, tremores, cefaleia e mal-estar. A presença de náuseas, vômitos e dor abdominal na malária pediátrica pode mimetizar um quadro de gastrenterite aguda. Os pacientes infectados com *P. falciparum* habitualmente se apresentam dentro de dois meses da exposição, e os pacientes com *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* podem se apresentar meses a anos depois da infecção.

Uma descrição mais detalhada dos sintomas, do diagnóstico e do tratamento da malária é apresentada no Capítulo 41.

Dengue

A dengue é uma doença tropical importante, frequentemente encontrada em viajantes. O período de incubação é de 3-14 dias; por isso, a dengue deve ser considerada em uma enfermidade febril dentro das primeiras duas semanas depois do retorno da

Quadro 43-8 Doenças comuns no indivíduo que retorna

Doença	Etiologia	Sinais e sintomas comuns de apresentação	Período de incubação	Localização geográfica	Modo de transmissão
Malária	*Plasmodium falciparum*	Febre Cefaleia Mialgias Calafrios Tremores	7-30 dias	Mais prevalente na África sub-saariana que em outras regiões do mundo, também no sudeste (SE) da Ásia, na América do Sul, no México	Picada do mosquito *Anopheles*
Malária	*Plasmodium vivax*	Como para o *P. falciparum*	10-17 dias e mais	SE da Ásia, África sub-saariana, América do Sul, América Central	Como para o *P. falciparum*
Malária	*Plasmodium ovale*	Como para o *P. falciparum*	16-18 dias	África Ocidental, Filipinas, Indonésia oriental e Papua Nova Guiné. Foi relatado no Camboja, na Índia, na Tailândia e no Vietnã	Como para o *P. falciparum*
Malária	*Plasmodium malariae*	Como para o *P. falciparum*	16-59 dias	África sub-saariana, grande parte do Sudeste Asiático, Indonésia, em muitas das ilhas do Pacífico ocidental e nas áreas da Bacia Amazônica, na América do Sul	Como para o *P. falciparum*
Dengue	Vírus da dengue	Febre Mialgias Erupção cutânea maculopapular ou com petéquias Artralgias	2-7 dias	Austrália Setentrional, SE da Ásia, México, América Central, América do Sul	Picada do mosquito *Aedes aegypti*
Febre tifoide	*Salmonella enterica* sorovariante *typhi*	Febre Mal-estar Anorexia Dor abdominal	10-14 dias	Sul da Ásia, Oeste e Norte da África, América do Sul e América Latina	Ingestão de alimento/água contaminados
Febre paratifoide	*S. enterica* sorovariante *typhi*	Mesmo que para a febre tifoide	Mesmo que para a febre tifoide	Mesmo que para a febre tifoide	Mesmo que para a febre tifoide
Esquistossomíase	*Schistosoma mansoni, Schistosoma hematobium, Schistosoma japonicum*	Erupção urticariforme Febre Cefaleia Mialgia Sintomas respiratórios	23-70 dias (média, 1 mês)	*S. mansoni* — América do Sul, Caribe, *S. hematobium* — África, Oriente Médio	Água contaminada contendo caracóis de água doce
Tifo do carrapato africano	*Rickettsia conorii*	Febre Cefaleia Mialgia Erupção maculopapular Mal-estar	5-7 dias	África, Oriente Médio, Índia e Bacia Mediterrânea	Picada de carrapato

(continua)

Quadro 43-8 Doenças comuns no indivíduo que retorna (*continuação*)

Doença	Etiologia	Sinais e sintomas comuns de apresentação	Período de incubação	Localização geográfica	Modo de transmissão
Tifo por ácaros	*Orientia tsutsugamushi*	Febre Cefaleia Mialgia Possivelmente, uma erupção maculopapular	10-12 dias	"Triângulo Tsutsugamushi" — do norte do Japão e da Rússia Oriental no norte até a Austrália Setentrional no sul, ao Paquistão e ao Afeganistão no oeste	Picadas de ácaros biculídeos (estágio larval)
Leptospirose	*Leptospira* sp.	Febre Cefaleia Calafrios Mialgia Náuseas Diarreia Dor abdominal Uveíte Adenopatia Sufusão conjuntival	5-14 dias (média 10 dias)	Global	Contato com a urina de animais domésticos e selvagens contaminando água e solo
Babesiose	*Babesia microti, Babesia divergens, Babesia duncani*	Febres Calafrios Sintomas similares à malária	1-4 semanas	Europa, EUA, casos esporádicos na Ásia, no México, na África	Picada do carrapato *Ixodes*
Febre amarela	Vírus da febre amarela	Febre Calafrios Cefaleia Icterícia Lombalgia Mialgias Prostração Náuseas Vômitos	36 dias	África e América do Sul tropical e subtropical, Caribe (países que ficam dentro de uma faixa de 15 graus ao norte e 10 graus ao sul do Equador)	Picada de mosquitos (*Aedes aegypti* e outros)
Chikungunya	Vírus CHIK	Febre Dor articular Erupção maculopapular Cefaleia Náuseas Vômitos Mialgias	2-12 dias (habitualmente 2-4 dias)	África e Ásia tropical (SE Ásia e Índia)	Picada dos mosquitos *Aedes*
Amebíase	*Entamoeba histolytica*	Febre Diarreia Dor no quadrante superior direito	7-28 dias	No mundo todo, mas incidência mais alta nos países em desenvolvimento	Alimento e água contaminados

viagem. Ela é adquirida mais comumente durante as viagens urbanas, nas horas diurnas, em razão da preferência do mosquito vetor *Aedes aegypti*. A apresentação clássica é febre alta, cefaleia retro-orbital, mialgias, artralgias, manchas maculopapulares difusas, ou erupção cutânea com petéquias. É possível que as crianças se apresentem apenas com febre e irritabilidade. Informações adicionais sobre a dengue são apresentadas no Capítulo 38.

Febre tifoide

A febre tifoide — que é uma causa relativamente comum de febre em crianças após viagem — é causada por *Salmonella typhi*. Uma síndrome clínica similar e menos grave é causada por *Salmonella paratyphi*. Uma apresentação comum da febre tifoide inclui febre, cefaleia, dor abdominal e diarreia inicial, seguida por constipação. Uma pessoa com febre tifoide habitualmente tem aparência toxêmica, e ao exame pode ter hepatoesplenomegalia e, raramente, roséola tífice. A febre tifoide é discutida no Capítulo 40.

As informações sobre outras doenças que podem ocorrer no indivíduo que retorna de viagem são fornecidas no Quadro 43-8 e no Capítulo 41.

REFERÊNCIAS

Bottieau E et al.: Fever after a stay in the tropics: Diagnostic predictors of the leading tropical conditions. Medicine (Baltimore) 2007 Jan;86(1):18–25 [PMID: 17220752].

Nield LS, Stauffer W, Kamat D: Evaluation and management of illness in a child after international travel. Pediatr Emerg Care 2005 Mar;21(3):184–195 [PMID: 15744199].

Wilson ME et al.: Fever in returned travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis 2007 Jun 15;44(12):1560–1568 [PMID: 17516399].

Centers for Disease Control (CDC) Yellow Book: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx

Recursos *on-line*

CDC traveler's health: http://www.cdc.gov/travel/destinat.htm
CDC Yellow Book: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx
Centers for Disease Control (CDC): http://www.cdc.gov/travel/index.htm
GIDEON: http://www.cyinfo.com
International Association for Medical Assistance to Travellers: http://www.iamat.org
International Society of Travel Medicine: http://www.istm.org
International SOS: http://www.internationalsos.com
London School of Hygiene and Tropical Medicine: http://www.lshtm.ac.uk
Malaria information specific to country: www.cdc.gov/malaria/risk_map
ProMED: http://www.promedmail.org
Rabies information specific to country: http://www.who.int/rabies/rabnet/en
Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene: http://www.rstmh.org
The Malaria Foundation: http://www.malaria.org
Travax Encompass: http://www.travax.com
United States Department of State: http://www.travel.state.gov
WHO for maps of vaccine preventable diseases: http://www.who.int.ith

Referências gerais

Chen LH, Wilson ME: The role of the traveler in emerging infections and magnitude of travel. Med Clin North Am 2008 Nov;92(6):1409–1432 [PMID: 19061759].

Greenwood CS, Greenwood NP, Fischer PR: Immunization issues in pediatric travelers. Expert Rev Vaccines 2008 Jul;7(5):651–661 [PMID: 18564019].

Hill DR et al.: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006 Dec 15;43(12):1499–1539 [PMID: 17109284].

Stauffer W, Christenson JC, Fischer PR: Preparing children for international travel. Travel Med Infect Dis 2008 May;6(3):101–113 [PMID: 18486064].

44

Líquidos, eletrólitos, distúrbios ácido-base e terapia

Douglas M. Ford, MD

REGULAÇÃO DOS LÍQUIDOS CORPORAIS, ELETRÓLITOS E TONICIDADE

A água corporal total (ACT) constitui 50-75% da massa corporal total, dependendo da idade, do sexo e do teor de gordura. Após a diurese pós-natal inicial, a ACT reduz lentamente e alcança o valor adulto próximo à puberdade (Figura 44-1). A ACT é dividida nos espaços intracelular e extracelular. O líquido intracelular (LIC) representa dois terços da ACT, e o líquido extracelular (LEC) representa um terço. O LEC é ainda subdividido em volume plasmático (intravenoso) e líquido intersticial (LIS).

Os principais componentes do plasma são sódio, cloreto, bicarbonato e proteínas (principalmente albumina). O LIS é semelhante ao plasma, mas não possui quantidades significativas de proteínas (Figura 44-2). Por outro lado, o LIC é rico em potássio, magnésio, fosfatos, sulfatos e proteínas.

O entendimento das alterações osmóticas entre o LEC e o LIC é fundamental para a compreensão dos distúrbios de equilíbrio hídrico. A iso-osmolalidade é geralmente mantida entre os compartimentos líquidos. Como a membrana celular é permeável à água, ocorrem alterações anormais dos líquidos se a concentração de solutos, que não podem atravessar a membrana celular no LEC, não se equilibra com a concentração dos solutos no LIC. Assim, o NaCl, o manitol e a glicose (no caso de hiperglicemia) ficam restritos ao espaço do LEC e contribuem bastante para a osmolaridade, obrigando a água a permanecer no compartimento do LEC. Por outro lado, solutos livremente permeáveis, como a ureia, não contribuem para a osmolaridade, porque não se restringem ao LEC e atravessam facilmente as membranas celulares. A tonicidade, ou osmolalidade efetiva, difere da osmolalidade medida, pelo fato de representar apenas os solutos impermeáveis osmoticamente ativos, em vez de todos os solutos osmoticamente ativos, incluindo aqueles que são permeáveis à membrana celular. A osmolalidade pode ser estimada pela seguinte fórmula:

$$\text{mOsm/kg} = 2(\text{Na}^+, \text{mEq/L}) + \frac{\text{Glicose, mg/dL}}{18} + \frac{\text{Ureia, mg/dL}}{2{,}8}$$

Embora a osmolalidade e a osmolaridade sejam diferentes, sendo a primeira a expressão da atividade osmótica por peso (kg), e a segunda, por volume (L) de solução; para fins clínicos, elas são semelhantes e ocasionalmente usadas como sinônimos. A pressão oncótica, ou pressão coloidosmótica, representa a atividade osmótica dos constituintes macromoleculares, como a albumina, no plasma e nos líquidos corporais.

Os principais mecanismos que regulam o volume e a tonicidade do LEC são o hormônio antidiurético (ADH), a sede, a aldosterona e o fator natriurético atrial (FNA).

Hormônio antidiurético

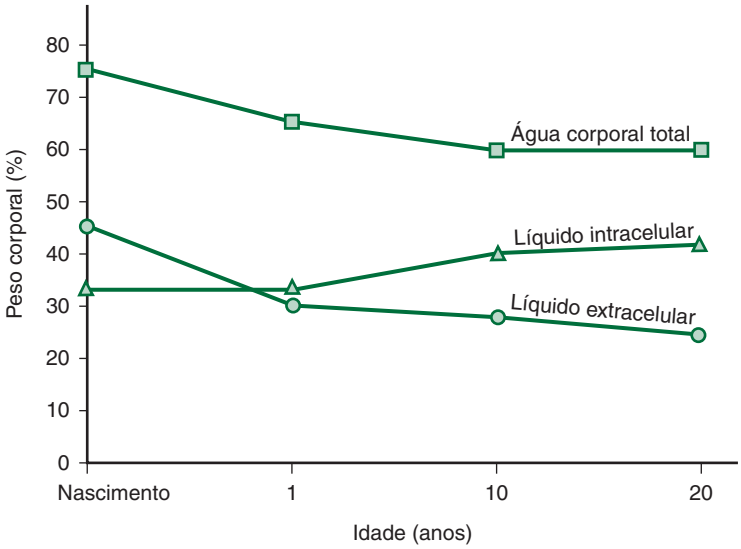
No rim, o ADH aumenta a reabsorção de água nos dutos coletores corticais e medulares, levando à formação de urina concentrada. Na ausência de ADH, é produzida urina diluída. Em condições normais, a secreção de ADH é regulada pela tonicidade dos líquidos corporais, e não pelo volume de líquido, tornando-se detectável quando a osmolaridade alcança 280 mOsm/kg ou mais. No entanto, a tonicidade pode ser desconsiderada para preservar o volume do LEC, como nos casos de desidratação hiponatrêmica, onde a secreção de ADH e a retenção renal de água são máximas.

Sede

A ingestão de água é geralmente determinada por fatores culturais, e não pela sede. A sede não é estimulada fisiologicamente até que a osmolalidade plasmática atinja 290 mOsm/kg, nível em que os níveis de ADH são suficientes para induzir antidiurese máxima. A sede atua no controle de uma ampla gama de volumes líquidos e pode até ser uma resposta à ausência ou falta de resposta ao ADH, o que resulta na produção de urina diluída e copiosa, como no diabetes insípido. Os indivíduos que não são capazes de perceber a sede desenvolvem importantes problemas do equilíbrio hídrico.

Aldosterona

A aldosterona é liberada pelo córtex suprarrenal em resposta à diminuição do volume circulante efetivo e à estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona ou em resposta ao aumento

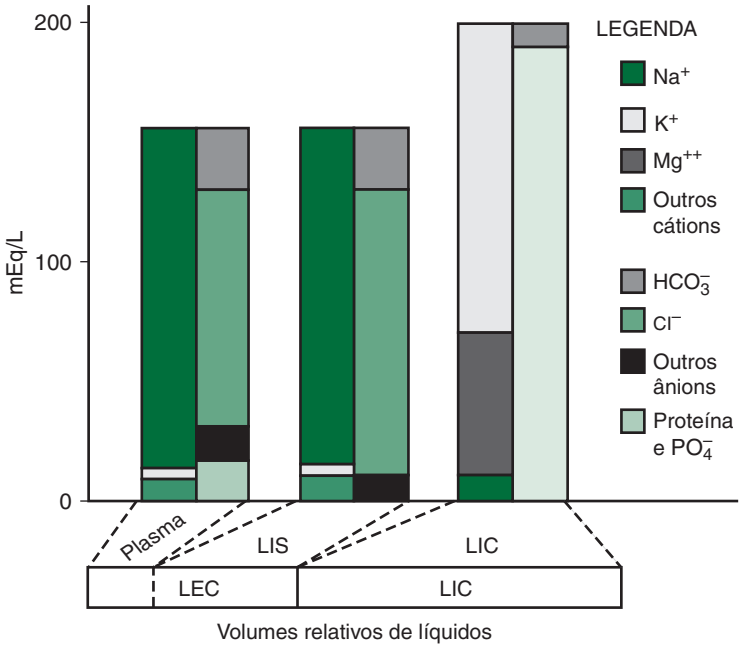


▲ **Figura 44-1** Compartimentos corporais de água segundo a idade. (Modificada, com permissão, de Friis-Hansen B: Body water compartments in children: Changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961;28:169.)

do K^+ plasmático. A aldosterona aumenta a reabsorção tubular renal de Na^+ em troca de K^+, e em menor grau, de H^+. Em níveis constantes de osmolaridade, a retenção de Na^+ leva à expansão do volume do LEC e supressão da liberação de aldosterona.

Fator natriurético atrial

O fator natriurético atrial (FNA) — um hormônio polipeptídico secretado principalmente pelos átrios cardíacos em resposta à dilatação atrial — desempenha um importante papel na regulação do volume sanguíneo e da pressão arterial. O FNA inibe a secreção de renina e a síntese de aldosterona e causa um aumento na taxa de filtração glomerular e de excreção renal de sódio. O FNA também protege contra o excesso de expansão do volume plasmático em situações de aumento do volume do LEC, ao desviar líquidos para os compartimentos vascular e intersticial. O FNA inibe a angiotensina II e a vasoconstrição induzida por norepinefrina e atua no cérebro, diminuindo o desejo por sal,



▲ **Figura 44-2** Composição dos líquidos corporais. LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular; LIS, líquido intersticial.

e inibe a liberação de ADH. Assim, o efeito global do FNA é a redução do volume sanguíneo e da pressão sanguínea associada à natriurese e diurese.

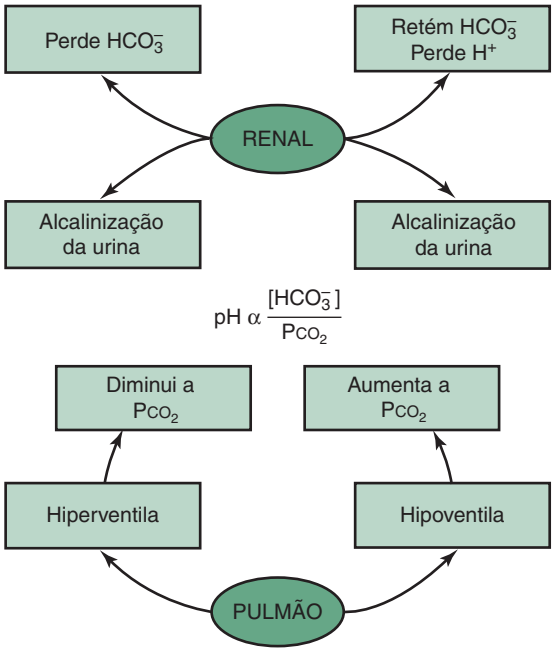
EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

O pH do sangue arterial é mantido entre 7,38 e 7,42, para assegurar que os sistemas enzimáticos sensíveis ao pH funcionem normalmente. O equilíbrio ácido-base é mantido pela interação entre os pulmões, os rins e os sistemas de tamponamento. Mais de 50% da capacidade de tamponamento do sangue é proporcionada pelo sistema ácido carbônico-bicarbonato, cerca de 30%, pela hemoglobina, e o restante, por fosfatos e amônio. O sistema ácido carbônico-bicarbonato, representado quimicamente como:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

ele interage por meio dos pulmões e rins, sendo combinado aos sistemas não bicarbonato, para estabilizar o pH sistêmico. A concentração de CO_2 dissolvido no sangue é estabilizada pelo sistema respiratório, e a do HCO_3^-, pelos rins. Distúrbios do equilíbrio ácido-base são inicialmente estabilizados pelo tamponamento químico, compensados pela regulação pulmonar ou renal de CO_2 ou HCO_3^-, e, então, corrigidos quando a causa primária do distúrbio ácido-base é eliminada.

A regulação renal do equilíbrio ácido-base é obtida pela reabsorção do HCO_3^- filtrado principalmente no túbulo proximal, e a excreção de H^+ ou HCO_3^- no néfron distal para equilibrar a entrada global de ácido ou base. Quando a urina é alcalinizada, o HCO_3^- entra nos rins e é então eliminado na urina. A alcalinização da urina pode ocorrer quando há excesso absoluto ou relativo de bicarbonato. No entanto, a alcalinização urinária não ocorre se há deficiência de Na^+ ou K^+, visto que o HCO_3^- também deve ser retido para manter a eletroneutralidade. Por outro lado, a urina pode ser acidificada caso haja redução absoluta ou relativa do HCO_3^- sistêmico. Nesse contexto, a reabsorção tubular proximal de HCO_3^- e a excreção distal de H^+ são máximas. Pode-se observar uma "acidúria paradoxal" com pH urinário baixo nos casos de alcalose metabólica hipocaliêmica e depleção sistêmica de K^+, onde o H^+ é trocado e excretado na presença de K^+ em resposta aos mineralocorticoides. Alguns dos processos envolvidos na regulação ácido-base estão apresentados na Figura 44-3.



▲ **Figura 44-3** Manutenção da estabilidade metabólica através dos mecanismos compensatórios.

CONTROLE HIDRELETROLÍTICO

O tratamento de distúrbios hidreletróliticos tem como objetivo fornecer as necessidades hidreletrolíticas basais, reabastecer perdas anteriores e repor perdas anormais persistentes. A terapêutica deve ser realizada em fases: (1) expandir rapidamente o volume do LEC e restaurar a perfusão tecidual, (2) repor os deficits de líquidos e eletrólitos e corrigir anormalidades ácido-base concomitantes (3), atender às necessidades nutricionais do paciente e (4) repor as perdas em curso.

A base da terapia envolve uma compreensão das necessidades hidreletrolíticas basais. As necessidades basais requerem o fornecimento de água, de glicose e de eletrólitos suficientes para evitar a deterioração das reservas corporais de pacientes euvolêmicos. Durante a terapia parenteral de curto prazo, quantidades suficientes de glicose são fornecidas, a fim de prevenir a cetose e limitar o catabolismo proteico, embora isso normalmente seja pouco mais do que 20% das necessidades calóricas reais do paciente. Antes da administração de líquidos de manutenção, é importante considerar o estado volêmico do paciente e determinar se os líquidos intravenosos são realmente necessários.

Vários modelos foram criados para facilitar o cálculo das necessidades basais segundo a superfície corporal, o peso e o gasto calórico. Um sistema com base em gasto calórico é mais útil, porque 1 mL de água é necessário para cada quilocaloria gasta. O sistema apresentado no Quadro 44-1 se baseia nas necessidades calóricas e é aplicável a crianças com mais de 3 kg.

Como descrito no Quadro 44-1, uma criança pesando 30 kg necessitaria de 1.700 kcal ou 1.700 mL de água diariamente. Se a criança recebeu hidratação parenteral por dois dias, o líquido geralmente contém glicose a 5%, o que forneceria 340 kcaL/dia, ou 20% das necessidades calóricas basais. A necessidade hídrica basal leva em consideração as perdas normais insensíveis de água e a água perdida no suor, na urina e nas fezes, e assume que o paciente esteja afebril, em seu peso seco verdadeiro e relativamente inativo. Assim, se ocorrerem perdas excessivas, a "hidratação basal" padrão seria insuficiente. Em contrapartida, se as perdas são reduzidas, por qualquer motivo, a "hidratação basal" padrão seria excessiva. As necessidades basais são maiores em lactentes de baixo peso ao nascer e em prematuros.

Quadro 44-1 Necessidades calóricas e hídricas por unidade de peso corporal

Peso corporal (kg)	kcal/kg	mL de água/kg
3-10	100	100
11-20	1000 kcal + 50 kcal/kg para cada kg > 10 kg	1000 kcal + 50 kcal/kg para cada kg > 10 kg
> 20	1500 kcal + 20 kcal/kg para cada kg > 20 kg	1500 kcal + 20 kcal/kg para cada kg > 20 kg

Dados de Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823.

O Quadro 44-2 enumera outros fatores que normalmente alteram as necessidades hídricas e calóricas.

As perdas eletrolíticas ocorrem principalmente através do trato urinário e, em menor grau, através da pele e das fezes. Embora as estimativas de eletrólitos basais variem, aproximações razoáveis para as necessidades basais são 3-4 mEq Na^+/100 kcal e 2 mEq K^+/kcal 100 ou 30-40 mEq Na^+/L e 20 mEq K^+/L, respectivamente, de líquido intravenoso. No entanto, o clínico deve estar alerta para o possível desenvolvimento de hiponatremia em pacientes hospitalizados que recebem soluções hipotônicas intravenosas. Nos últimos anos, também tem havido uma tendência para a nutrição parenteral total, ou hiperalimentação, soluções de sódio e de outros eletrólitos serem calculadas e solicitadas em miliequivalentes por quilograma, em vez da forma mais clássica miliequivalentes por litro (p. ex., 0,2 ou 0,45 normal). É extremamente importante entender que, se o volume hídrico administrado estiver diminuído neste cenário, como a criança está desmamada de líquidos IV suplementares à ingestão enteral, o sódio e outros eletrólitos deverão ser reduzidos em conformidade, para evitar aumento progressivo da tonicidade dos líquidos IV, que poderia resultar em hipernatremia ou outros distúrbios eletrolíticos.

É recomendado monitorar o peso diário do paciente, o débito urinário, a administração de líquidos e a densidade urinária. Se o balanço hídrico ou eletrolítico estiver anormal, a determinação em série das concentrações de eletrólitos, ureia sanguínea e creatinina pode ser necessária. Em pacientes com queimaduras significativas, anúria, oligúria, ou persistentes perdas anormais (p. ex., de estoma, ou poliúria secundária a defeitos de concentração renal), é importante medir o débito e, se necessário seus componentes; então, deve-se realizar a reposição adequada.

Quadro 44-2 Alterações das necessidades hídricas basais

Fator	Alteração da necessidade
Febre	12% por °C [a]
Hiperventilação	10-60 mL/100 kcal
Sudorese	10-25 mL/100 kcal
Hipertireoidismo	Variável: 25-50%
Perda gastrintestinal e doença renal	Monitorar e analisar o débito. Ajustar o tratamento de acordo.

[a]Não corrigir para 38ºC; corrigir 24% para 39ºC.

DESIDRATAÇÃO

A depleção de líquidos corporais é um dos problemas mais comumente encontrados na pediatria clínica. As crianças apresentam alta incidência de doenças gastrintestinais, como gastrenterite, e podem demonstrar sintomas gastrintestinais em condições não gastrintestinais, como pneumonia ou meningite. Lactentes e crianças pequenas frequentemente diminuem a ingestão oral quando doentes, e a alta razão entre a área superficial e o peso promove grandes perdas por evaporação. Os mecanismos renais de concentração não conservam água ao máximo no início da vida, e a febre pode aumentar significativamente as necessidades hídricas. A desidratação diminui o volume do LEC, levando à redução da perfusão tecidual, uremia progressiva e exames anormais da função renal, taquicardia compensatória e acidose láctica. Os efeitos clínicos da desidratação se relacionam com o grau de desidratação e às quantidades relativas de sal e água perdidos. Os cuidadores devem estar atentos especialmente para a desidratação que ocorre em recém-nascidos em amamentação que vão para casa logo após o parto e cujas mães não produzem leite suficiente. Esse problema é mais comum nos meses quentes do verão e tem sido associado à desidratação grave, danos cerebrais e morte.

A avaliação clínica de uma criança com desidratação deve focar a composição e o volume da ingestão de líquidos, a frequência e quantidade de vômitos, diarreia e débito urinário; o grau e a duração de febre, a natureza de qualquer medicamento administrado e a existência de condições médicas subjacentes. Caso esteja disponível um peso recente da criança, este poderá ser muito útil no cálculo da magnitude da desidratação. Características clínicas importantes para se estimar o grau de desidratação incluem tempo de enchimento capilar, pressão sanguínea postural e alterações da frequência cardíaca, ressecamento dos lábios e das mucosas, carência de lágrimas, ausência de enchimento da veia jugular externa em decúbito dorsal; fontanela afundada no lactente; oligúria e alteração do estado mental (Quadro 44-3). As crianças geralmente respondem à diminuição do volume circulante com aumento compensatório da frequência de pulso e podem manter a pressão sanguínea nos casos de desidratação grave. A queda da pressão sanguínea é, portanto, um sinal tardio de choque em crianças, e quando presente, deve exigir tratamento de emergência. Os parâmetros laboratoriais mais importantes incluem densidade urinária elevada (na ausência de defeito de concentração renal subjacente, como visto no diabetes insípido, ou na nefropatia obstrutiva crônica ou de refluxo), elevação relativamente maior de ureia sanguínea do que de creatinina sérica, baixa excreção urinária de Na^+ (< 20 mEq/L), e aumento do hematócrito ou do nível sérico de albumina secundário à hemoconcentração.

A terapia intravenosa de emergência é indicada quando há evidência de comprometimento da perfusão (enchimento capilar inadequado, taquicardia, palidez, oligúria ou hipotensão).

Quadro 44-3 Manifestações clínicas da desidratação

Sinais clínicos	Grau de desidratação		
	Leve	Moderada	Grave
Redução do peso corporal	3-5%	6-10%	11-15%
Pele			
Turgor	Normal ±	Reduzido	Muito reduzido
Cor	Normal	Palidez	Muito reduzida
Membrana mucosa	Seca →		Mosqueada ou acinzentada, ressecada
Sinais hemodinâmicos			
Pulso	Normal	Levemente diminuído	Taquicardia
Enchimento capilar	2-3 s	3-4 s	> 4 s
Pressão sanguínea	Normal →		Baixa
Perfusão	Normal →		Colapso circulatório
Perda hídrica			
Débito cardíaco	Oligúria leve	Oligúria	Anúria
Lágrima	Reduzida		Ausente
Índices urinários			
Densidade	> 1,020 →		Anúria
Concentração urinária de Na^+	< 20 mEq/L →		Anúria

O objetivo inicial é expandir rapidamente o volume plasmático e impedir o colapso circulatório. Bolo de 20 mL/kg de solução isotônica deve ser administrado por via intravenosa o mais rápido possível. Os coloides (albumina 5%) ou cristaloides (soro fisiológico ou Lactato de Ringer) podem ser utilizados. Os coloides são particularmente úteis em pacientes hipernatrêmicos em choque, em crianças desnutridas e em recém-nascidos. Se não houver acesso venoso periférico disponível, o líquido pode ser administrado por via intraóssea através da medula óssea da tíbia. Se não houver resposta após o primeiro bolo, este pode ser repetido. Quando a perfusão adequada dos tecidos é demonstrada pela melhora do enchimento capilar, redução da frequência de pulso e do débito urinário e melhora do estado mental, pode-se instituir a reposição do deficit. Se a perfusão adequada não for restaurada após 40 mL/kg de líquidos isotônicos, outros processos patológicos devem ser considerados, como sepse, hemorragia oculta ou choque cardiogênico. A desidratação isotônica pode ser tratada administrando-se metade do deficit líquido restante em 8 h e a segunda metade nas 16 h seguintes, sob a forma de dextrose 5% com soro fisiológico 0,2-0,45%, contendo 20 mEq/L de KCl. Na presença de acidose metabólica, o acetato de potássio pode ser considerado. Hidratação de manutenção e reposição das perdas em curso também devem ser fornecidas. As composições eletrolíticas típicas dos diferentes líquidos corporais estão representadas no Quadro 44-4, embora possa ser necessário medir os componentes específicos das perdas hídricas de um paciente para orientar a terapia. Se o paciente for incapaz de comer por um período prolongado, as necessidades nutricionais devem ser atendidas por meio de hiperalimentação ou alimentação por sonda entérica.

A reidratação oral pode ser oferecida a crianças com desidratação leve a moderada. Bebidas com líquidos claros caseiras, como caldos, refrigerantes, suco ou chá, são inadequadas para o tratamento de desidratação. Soluções disponíveis comercialmente oferecem 45-75 mEq/L de Na^+, 20-25 mEq/L de K^+, 30-34 mEq/L de citrato ou bicarbonato e 2-2,5% de glicose. Devem-se administrar pequenas alíquotas frequentes (5-15 mL) para oferecer aproximadamente 50 mL/kg em 4 h para a desidratação leve e até 100 mL/kg em 6 h para a desidratação grave. A reidratação oral é contraindicada em crianças com alteração do nível de consciência ou disfunção respiratória, que não podem beber livremente, em crianças com suspeita de abdome agudo cirúrgico; em crianças com depleção de volume maiores que 10%; e no contexto de hiponatremia grave ($[Na^+] < 120$ mEq/L) ou hipernatremia grave ($[Na^+] > 160$ mEq/L). Falha da reidratação oral por conta de vômitos persistentes ou impossibilidade de

Quadro 44-4 Composições eletrolíticas típicas de vários líquidos corporais

	Na^+(mEq/L)	K^+(mEq/L)	HCO_3^- (mEq/L)
Diarreia	10-90	10-80	40
Gástrica	20-80	5-20	0
Intestino delgado	100-140	5-15	40
Ileostomia	45-135	3-15	40

Adaptado, com permissão, de Winters RW: *Principles of pediatric fluid therapy*. Little, Brown, 1973.

continuar com perdas exige terapia intravenosa. A reidratação oral bem-sucedida requer instruções explícitas aos cuidadores e acompanhamento clínico cuidadoso da criança.

O tipo de desidratação é caracterizado pela concentração sérica de Na^+ ($[Na^+]$). Se a perda de soluto é relativamente maior que a perda de água, a concentração de Na^+ diminui e a desidratação hiponatrêmica ($[Na^+] < 130$ mEq/L) prossegue. Isso é clinicamente relevante porque a tonicidade do plasma contribui para perdas mais intensas do espaço extracelular (LEC) para o espaço intracelular (LIC). Dessa forma, a perfusão tecidual é significativamente mais afetada por um dado grau de desidratação hiponatrêmica do que um grau comparável de desidratação isotônica ou hipertônica.

Além disso, por conta de o volume plasmático ser protegido de alguma forma na desidratação hipernatrêmica, isso coloca em risco que haja uma subestimação da gravidade da desidratação.

Perdas hidreletrolíticas típicas associadas a cada forma de desidratação são mostradas no Quadro 44-5.

HIPONATREMIA

A hiponatremia pode ser artificial na presença de altos níveis plasmáticos de lipídeos e proteínas, o que diminui a porcentagem de volume plasmático correspondente à água. Hiponatremia na ausência de hipotonicidade ocorre também quando um soluto osmoticamente ativo, como a glicose ou o manitol, é acrescentado ao LEC. A remoção de água do LIC dilui o sódio sérico, apesar da isotonicidade ou hipertonicidade.

Pacientes com desidratação hiponatrêmica geralmente apresentam sinais e sintomas típicos de desidratação (ver Quadro 44-3), porque o líquido intravascular é afetado quando a água deixa o LEC para manter a neutralidade osmótica. O tratamento da desidratação hiponatrêmica é bastante simples. A magnitude do deficit de sódio pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Deficit de } Na^+ = (Na^+ \text{ desejado} - Na^+ \text{ observado}) \times \text{peso corporal (kg)} \times 0{,}6$$

Metade do deficit é restabelecido nas primeiras 8 h de terapia, e o restante é administrado durante as 16 h seguintes. Deve-se também fornecer líquidos de manutenção e reposição. O cálculo do deficit mais manutenção geralmente aproxima dextrose a 5% com solução fisiológica 0,45%. O aumento da concentração sérica de Na^+ sérico não deve exceder 0,5-1,0 mEq/L/h ou mais que 20 mEq/L/24h, a menos que o paciente apresente sintomas associados ao SNC que necessitem da correção inicial mais rápida. Os riscos da correção de hiponatremia muito rápida incluem desidratação cerebral e lesão devida aos desvios do compartimento intracelular.

Quadro 44-5 Deficits hidreletrolíticos estimados na desidratação (moderada a grave)

Tipo de desidratação	H_2O (mL/kg)	Na^+ (mEq/kg)	K^+ (mEq/kg)	Cl^- e HCO_3^- (mEq/kg)
Isotônica	100-150	8-10	8-10	16-20
Hipotônica	50-100	10-14	10-14	20-28
Hipertônica	120-180	2-5	2-5	4-10

Adaptado, com permissão, de *Winters RW: Principles of pediatric fluid therapy*. Little, Brown, 1982.

Hiponatremia hipovolêmica também ocorre na perda de sal cerebral associada a lesões do SNC, uma condição caracterizada por elevado débito urinário e $[Na^+]$ elevada (> 80 mEq/L) devido ao aumento do FNA. Essa condição deve ser distinguida da Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH (SSIADH), que também pode se apresentar por meio de alterações no SNC e certos distúrbios pulmonares. Diferente da perda de sal cerebral, a SSIADH é caracterizada por euvolemia ou discreta expansão de volume e débito urinário relativamente baixo, devido à retenção de água induzida por ADH. A $[Na^+]$ urinária está alta nas duas condições, embora geralmente não tão alta como na SSIADH. É importante distinguir entre essas duas condições, porque o tratamento da primeira envolve reposição das perdas de sal urinário e de água, ao passo que o tratamento da SSIADH envolve restrição hídrica.

Em casos de hiponatremia grave ($[Na^+$ sérico$] < 120$ mEq/L) com sintomas no SNC, deve ser administrado NaCl 3% durante 1 hora para elevar a concentração de Na^+ para 120 mEq/L, para aliviar as manifestações e sequelas do SNC. Geralmente, 6 mL/Kg de NaCl 3% aumenta a concentração sérica de Na^+ em aproximadamente 5 mEq/L. Se NaCl 3% for administrado, deficits estimados de Na^+ e líquidos devem ser ajustados de acordo. Outras correções devem prosseguir lentamente, como apresentado.

Hiponatremia hipervolêmica pode ocorrer em distúrbios que cursam com edema, como na síndrome nefrótica, na insuficiência cardíaca congestiva e na cirrose, em que a água é retida pelo excesso de sal. O tratamento envolve restrição de Na^+ e água e correção da causa básica. Hiponatremia hipervolêmica por conta de intoxicação da água é caracterizada por uma urina diluída ao máximo (densidade < 1,003) e também é tratada com restrição hídrica.

HIPERNATREMIA

Embora a diarreia esteja comumente associada à desidratação hiponatrêmica ou isonatrêmica, a hipernatremia pode se desenvolver na presença de febre persistente ou diminuição da ingestão de líquidos, ou em resposta a soluções de reidratação inadequadamente misturadas. É necessário cuidado extremo para tratar adequadamente a desidratação hipernatrêmica. Se a concentração sérica de Na^+ cai precipitadamente, a osmolaridade no LEC cai mais rapidamente que no SNC. A água se desloca do compartimento extracelular para o SNC para manter o equilíbrio osmótico. Se a hipertonicidade é corrigida muito rapidamente (uma queda na concentração de Na^+ maior que 0,5-1 mEq/L), podem ocorrer edema cerebral, convulsões e danos ao SNC. Portanto, após a restauração inicial de perfusão tecidual adequada usando líquidos isotônicos, espera-se uma redução gradual na concentração sérica de Na^+ (10-15 mEq/L/d). Isto geralmente é

obtido por meio de dextrose a 5% com solução fisiológica 0,2% para repor o deficit calculado de líquido durante 48 h. Líquidos de manutenção e reposição também devem ser fornecidos. Se a concentração sérica de Na^+ não é corrigida adequadamente, o deficit de água livre pode ser estimado em 4 mL/Kg de água livre por cada miliequivalente da concentração sérica de Na^+ acima de 145 mEq/L e deve ser fornecido como dextrose 5% durante 48 h. Se a acidose metabólica também está presente, deve ser corrigida lentamente para evitar irritabilidade do SNC. O potássio é fornecido conforme indicado — como sal acetato, se necessário. A concentração de eletrólitos deve ser avaliada a cada 2 h, a fim de controlar a redução na concentração sérica de Na^+. Elevações de glicose e ureia no sangue podem piorar o estado hiperosmolar na desidratação hipernatrêmica e devem ser monitoradas de perto. A hiperglicemia geralmente está associada à desidratação hipernatrêmica e pode necessitar de menores concentrações de glicose intravenosa (p. ex., 2,5%).

Pacientes portadores de diabetes insípido de origem central ou nefrogênica são propensos a desenvolver desidratação hipernatrêmica como resultado de incessantes perdas urinárias de água livre (densidade da urina < 1,010), particularmente quando se sobrepõe doença gastrintestinal associada a vômitos ou diarreia. O tratamento envolve restauração do deficit hidreletrolítico como descrito, bem como reposição da perda excessiva de água. Testes formais de privação hídrica para distinguir a responsividade ao ADH devem ser realizados somente durante o dia, após a restauração do estado do volume hídrico. No entanto, se uma criança apresenta desidratação grave e nível sérico de Na^+ maior que 150 mEq/L, pode ser útil e oportuno analisar o nível de vasopressina plasmática no momento da sua apresentação inicial. A evolução e o tratamento de diabetes insípido nefrogênico e central são discutidos em detalhes nos Capítulos 22 e 32, respectivamente.

Hipernatremia hipervolêmica (intoxicação por sal), associada a excesso de sal e agua corporal, pode ocorrer em consequência de mistura inadequada de fórmula, administração excessiva de NaCl ou $NaHCO_3$, ou como achado inicial de hiperaldosteronismo primário. O tratamento inclui o uso de diuréticos, e, possivelmente, a reposição concomitante de água ou até mesmo diálise.

DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

A distribuição predominantemente intracelular do potássio é mantida pela ação da Na^+-K^+-ATPase na membrana das células. O potássio é deslocado para o LEC e plasma pela acidemia, e para o LIC no contexto de alcalose, hipocloremia, ou em conjunto com a captação celular de glicose induzida por insulina. A razão entre o potássio intracelular e extracelular é o principal determinante do potencial de repouso da membrana celular e contribui para o potencial de ação no tecido neural e muscular. Anormalidades do balanço de potássio são potencialmente letais. No rim, o K^+ é filtrado nos glomérulos, reabsorvido pelos túbulos proximais e excretado nos túbulos distais. A excreção de K^+ nos túbulos distais é regulada principalmente pela aldosterona. A excreção renal de K^+ continua por período de tempo significante mesmo após a diminuição da ingestão de K^+. Assim, até que a [K^+] urinária diminua, a reserva de K^+ sistêmico já foi esgotada de forma significativa.

As causas de perda total de K^+ são principalmente renais na sua origem. Perdas gastrintestinais, através de aspiração nasogástrica ou vômitos, reduzem o K^+ corporal total em certo grau. No entanto, a depleção de volume resultante leva a um aumento na aldosterona plasmática, promovendo excreção renal de K^+ em troca da recuperação de Na^+ para preservar o volume circulante. Os diuréticos (especialmente tiazídicos), os mineralocorticoides e as doenças intrínsecas dos túbulos renais aumentam a excreção renal de K^+. Clinicamente, a hipocaliemia está associada à excitabilidade neuromuscular, diminuição do peristaltismo ou íleo paralítico, hiporreflexia, paralisia, rabdomiólise e arritmias. Alterações eletrocardiográficas incluem achatamento de ondas T, diminuição do intervalo PR e aparecimento de ondas U. Arritmias associadas à hipocaliemia incluem extrassístoles ventriculares, taquicardia atrial, nodal ou ventricular e fibrilação ventricular. A hipocaliemia aumenta a responsividade aos digitálicos e pode precipitar a toxicidade aos digitálicos. Na presença de arritmias, fraqueza muscular intensa ou comprometimento respiratório, deve-se administrador K^+ intravenoso. Se o paciente apresenta hipofosfatemia ([PO_4^{3-}] < 2 mg/dL), pode-se usar um sal de fosfato. A prioridade no tratamento da hipocaliemia é a restauração da concentração sérica de K^+. Proporcionar a manutenção da quantidade de K^+ é geralmente suficiente; no entanto, quando a [K^+] está perigosamente baixa e deve-se administrar K^+ por via intravenosa, é imprescindível que o paciente tenha monitoramento cardíaco. O K^+ intravenoso não deve ser administrado em uma taxa maior que 0,3mEq/Kg/h. Suplementos orais de K^+ podem ser necessários durante semanas, visando repor as reservas corporais depletadas.

Hipercaliemia — por conta de diminuição da excreção renal de K^+, baixa responsividade, deficiência de mineralocorticoides, ou liberação de K^+ do espaço intracelular — se caracteriza por fraqueza muscular, parestesia e tetania, paralisia ascendente e arritmias. Alterações eletrocardiográficas associadas à hipercaliemia incluem: ondas T espiculadas, alargamento do complexo QRS e arritmias, como bradicardia e parada sinusal, bloqueio atrioventricular, ritmo nodal ou idioventricular, e taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular. A gravidade da hipercaliemia depende das alterações eletrocardiográficas, do estado de outros eletrólitos e da estabilidade dos distúrbios subjacentes. Deve-se avaliar o ritmo quando se suspeita de hipercaliemia significativa. Se a concentração sérica de K^+ é menor que 6,5 mEq/L, a interrupção da suplementação de K^+ é geralmente suficiente. Se a concentração sérica de K^+ é maior que 7 mEq/L, ou se fatores potencializadores como hiponatremia, toxicidade por digitálicos e insuficiência renal estão presentes, uma terapia mais agressiva é necessária. Se as alterações eletrocardiográficas ou arritmias estão presentes, o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Gliconato de cálcio 10% intravenoso (0,2-0,5 mL/kg durante 2-10 minutos) melhora rapidamente a despolarização e pode ser repetido depois de 5 minutos se as alterações eletrocardiográficas persistirem. O cálcio só deve ser administrado se houver monitoração cardíaca, e deve ser interrompido se ocorrer bradicardia. A administração intravenosa de diurético que age na alça de Henle, como a furosemida (1-2 mg/kg) aumenta a excreção renal de K^+ e pode ser muito útil na redução

da concentração sérica e corporal total de K^+. A administração de Na^+ e o aumento do pH sistêmico com terapia de bicarbonato (1-2 mg/kg) desloca o K^+ do compartimento extracelular para o intracelular, assim como a terapia com um β-agonista, como o albuterol. Em pacientes não diabéticos, 0,5 g/kg de glicose durante 1-2 h aumenta a secreção de glicose endógena, diminuindo a concentração sérica de K^+ em 1-2 mEq/L. A administração de glicose e insulina pode ser necessária através de gotejamento simultâneo (0,5-1 g/kg de glicose e 0,3 unidades de insulina regular por grama de glicose) durante 2 h como monitoramento do nível de glicose sérica a cada 15 minutos.

A terapia apresentada fornece benefícios transitórios. Em último caso, o K^+ deve ser reduzido aos níveis normais pelo restabelecimento da excreção renal adequada utilizando diuréticos ou otimizando o fluxo urinário, utilizando resinas de troca iônica, como poliestireno sulfonado de sódio ou enema de retenção (0,2-0,5 g/kg via oral ou 1 g/kg como enema), ou por meio de diálise.

DISTÚRBIOS ÁCIDO-BASE

Durante a avaliação dos distúrbios no equilíbrio ácido-base, devem ser considerados o pH sistêmico, a pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), o HCO_3^- sérico e o ânion-gap. O ânion-gap, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$, é uma expressão de ânions não mensurados no plasma e seu valor é normalmente 12 ± 4 mEq/L. Um aumento acima do normal sugere a presença de um ânion não mensurado, como ocorre na cetoacidose diabética, acidose láctica, intoxicação por salicilato e assim por diante. Embora o excesso (ou deficit) de base seja também utilizado clinicamente, é importante relembrar que essa expressão do equilíbrio ácido-base é influenciada pela resposta renal a distúrbios respiratórios e não pode ser interpretada separadamente (como na acidose respiratória compensada, em que o excesso de base pode ser muito grande). Recentemente, tem havido maior interesse na abordagem de Stewart para os distúrbios ácido-base e no cálculo da "diferença de íons fortes", que está além do objetivo da presente discussão. O leitor interessado pode consultar a revisão de Gunnerson e Kellum listada nas referências no final deste capítulo.

ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica é caracterizada por uma diminuição primária na concentração sérica de HCO_3^- e do pH sistêmico devido à perda de HCO_3^- pelos rins ou trato gastrintestinal, a adição de um ácido (de fontes externas ou por meio de processos metabólicos alterados), ou a rápida diluição do LEC com soluções sem bicarbonato (geralmente solução fisiológica). Quando o HCO_3^- é perdido através dos rins ou do trato gastrintestinal, Cl^- deve ser reabsorvido desproporcionalmente com Na^+, resultando em uma acidose hiperclorêmica com ânion-gap normal. Assim, uma acidose com ânion-gap normal, na ausência de diarreia ou outras perdas gastrintestinais ricas em bicarbonato, sugere a possibilidade de acidose tubular renal e deve ser avaliada adequadamente (ver Capítulo 22). Em contrapartida, a acidose que resulta de um ácido não mensurado está associada ao aumento do ânion-gap. Exemplos disso são cetoacidose diabética, acidose láctica, inanição, uremia, ingestão de toxinas (salicilatos, etilenoglicol ou metanol) e alguns erros inatos do metabolismo orgânico ou de aminoácidos. A desidratação também pode resultar em uma acidose com ânion-gap aumentado como resultado da perfusão tecidual inadequada, diminuição da oferta de O_2 e consequente produção de ácido láctico e cetoácido. A compensação respiratória é realizada por meio do aumento na ventilação/minuto e da diminuição na P_{CO_2}. Anamnese, exame físico e exames laboratoriais deverão conduzir ao diagnóstico adequado.

A ingestão de toxinas desconhecidas ou a possibilidade de um erro inato do metabolismo (ver Capítulo 34) deve ser considerada em crianças sem uma causa aparente para a acidose com ânion-gap aumentado. Infelizmente, alguns laboratórios hospitalares não incluem etilenoglicol ou metanol em sua triagem toxicológica padrão; assim, a avaliação destas toxinas deve ser solicitada especificamente. É de fundamental importância que a terapia com fomepizol (4-metilpirazol) seja considerada também para a ingestão e instituída prontamente para evitar toxicidade profunda. O etilenoglicol (p. ex., o anticongelante) é particularmente preocupante devido ao seu sabor adocicado e por ser responsável por um número significativo de casos de ingestão de toxinas. A triagem por meio da fluorescência da urina sob uma lâmpada de Wood é relativamente simples, mas não substitui a avaliação específica dos exames laboratoriais. Intoxicação por salicilato tem um efeito estimulante sobre o centro respiratório do SNC. Por isso, os pacientes podem apresentar inicialmente alcalose respiratória ou alcalose respiratória, e acidose com ânion-gap aumentado.

A maioria dos tipos de acidose metabólica é resolvida com a correção da patologia de base, a melhoria da perfusão renal e a excreção de ácido. A administração intravenosa de $NaHCO_3$ pode ser considerada no contexto da acidose metabólica quando o pH é inferior a 7,0 ou a concentração de HCO_3^- é inferior a 5 mEq/L, mas apenas se a ventilação adequada está assegurada. A dose (em miliequivalentes) do $NaHCO_3$ pode ser calculada como

$$\text{Peso em kg (kg)} \times \text{deficit de base} \times 0{,}3$$

e administrada em infusão contínua durante 1 hora. O efeito do $NaHCO_3$ na redução da concentração do potássio sérico e do cálcio ionizado deve também ser considerado e monitorado.

ALCALOSE METABÓLICA

A alcalose metabólica é caracterizada por aumento primário da concentração de HCO_3^- e do pH resultante de uma perda de ácido forte ou ganho de base de tampão. A causa mais comum de alcalose metabólica é a perda de suco gástrico através de aspiração nasogástrica ou vômitos. Isso resulta em alcalose responsiva a Cl^- caracterizada por uma baixa concentração urinária de Cl (<20 mEq/L) indicativa de estado de volume reduzido que responderá à oferta adequada de sal Cl^- (geralmente sob a forma de soro fisiológico). A fibrose cística também pode ser associada a uma alcalose responsiva a Cl^- devido às perdas elevadas de NaCl através do suor, ao passo que a diarreia congênita com perda de Cl^- é uma causa rara de alcalose metabólica responsiva a Cl^-.

Alcaloses cloreto-resistentes são caracterizadas por uma concentração urinária de Cl^- maior que 20 mEq/L e incluem síndrome de Bartter, síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primário, condições associadas ao aumento primário na concentração de Cl^- na urina, ou de estados de volume expandido por falta de estímulos para reabsorção renal de Cl. Assim, a concentração urinária de Cl^- é útil para distinguir a natureza de uma alcalose metabólica, mas deve ser solicitada especificamente em muitos laboratórios, porque não é rotineiramente incluída nos exames de eletrólitos da urina. A concentração sérica de K^+ é muito baixa nestas situações (alcalose metabólica hipocaliêmica), devido a uma combinação de aumento da atividade mineralocorticoide e redução do volume, o deslocamento de K^+ para o espaço intracelular, reabsorção preferencial de Na^+ em relação ao K^+ para preservar o volume intravascular ou excesso primário de mineralocorticoide.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA

A acidose respiratória se desenvolve quando a ventilação alveolar é diminuída, aumentando a P_{CO_2} e diminuindo o pH sistêmico. Os rins compensam a acidose respiratória, aumentando a reabsorção de HCO_3^-, um processo que leva vários dias para se manifestar completamente. Pacientes com acidose respiratória aguda frequentemente demonstram dispneia com retrações e uso de músculos respiratórios acessórios. A acidose respiratória ocorre na obstrução das vias respiratórias superiores ou inferiores, distúrbios da ventilação-perfusão, depressão do SNC e defeitos neuromusculares. A hipercapnia não é tão prejudicial quanto a hipoxia, que geralmente acompanha esses distúrbios. O objetivo da terapia é corrigir ou compensar o processo patológico subjacente para melhorar a ventilação alveolar. Terapia com bicarbonato não é indicada em uma acidose respiratória pura, porque vai piorar a acidose, deslocando o equilíbrio do sistema tampão ácido carbônico-bicarbonato para aumentar a P_{CO_2}.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA

A alcalose respiratória ocorre quando a hiperventilação resulta em uma diminuição na P_{CO_2} e a um aumento do pH sistêmico. Dependendo da acuidade da alcalose respiratória, pode haver uma perda compensatória associada de bicarbonato pelos rins, que se manifesta como um nível de bicarbonato sérico baixo e um ânion-gap normal, que podem ser interpretados erroneamente como acidose de ânion-gap normal se todos os parâmetros ácido-base não forem considerados. Os pacientes podem apresentar formigamento, parestesia, tontura, palpitações, síncope ou até mesmo tetania e convulsões devido à diminuição associada do cálcio ionizado. Causas da alcalose respiratória incluem distúrbios psicocomportamentais, irritação do SNC proveniente de meningite ou encefalite, intoxicação por salicilato e hiperventilação iatrogênica em pacientes intubados e em ventilação mecânica. O tratamento é direcionado para o processo causal. Reinalação em um saco de papel diminui a gravidade dos sintomas na hiperventilação aguda.

REFERÊNCIAS

Adrogue JA,Madias NE:Management of life-threatening acid–base disorders: Parts 1 and 2. N Engl J Med 1998;338:26, 107 [PMID: 9414329].

Avner ED: Clinical disorders of water metabolism: Hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Ann 1995;24:23 [PMID: 7715960].

Choong K et al.: Hypotonic vs isotonic saline in hospitalized children: A systematic review. 2006;91:828.

Fall PJ: A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. Postgraduate Med 2000;107:249 [PMID: 10728149].

Finberg L et al.: *Water and Electrolytes in Pediatrics: Physiology, Pathophysiology and Treatment,* 2nd ed. WB Saunders, 1993.

Friedman A: Fluid and electrolyte therapy: A primer. Pediatr Nephrol 2009;7:1189.

Gunnerson KJ, Kellum JA: Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: Are we ready for the new millennium? Curr Opin Crit Care 2003;9:468 [PMID:14639065].

Hellerstein S: Fluids and electrolytes: Physiology. Pediatr Rev 1993;14:70 [PMID: 8493184].

Jospe N, Forbes G: Fluids and electrolytes: Clinical aspects. Pediatr Rev 1996;17:395 [PMID: 8937172].

Kappy MS, Ganong CA: Cerebral salt wasting in children: The role of atrial natriuretic hormone. Adv Pediatr 1996;43:271 [PMID:8794180].

Liebelt EL: Clinical and laboratory evaluation and management of children with vomiting, diarrhea, and dehydration. Curr Opin Pediatr 1998;10:461 [PMID: 9818241].

McDonald RA: Disorders of potassium balance. Pediatr Ann 1995;24:31 [PMID: 7715961].

Moritz AL,Ayus JC: Prevention of hospital-acquired hyponatremia: A case for using isotonic saline. Pediatrics 2003;111:227.

Roberts KB: Fluid and electrolytes: Parenteral fluid therapy. Pediatr Rev 2001;22:380 [PMID: 11691948].

Watkins SL: The basics of fluid and electrolyte therapy. Pediatr Ann 1995;24:16 [PMID: 7715959].

White ML, Liebelt: Update on antidotes for pediatric poisoning. Pediatr Emerg Care 2006;22:740 [PMID:17110870].

45

Bioquímica e hematologia — valores de referência

Georgette Siparsky, PhD
Frank J. Accurso, MD

Os testes laboratoriais fornecem informações valiosas necessárias para a avaliação da condição do paciente e o monitoramento do tratamento recomendado. Os resultados dos testes bioquímicos e hematológicos são comparados aos obtidos em indivíduos saudáveis ou para os que passaram por tratamento terapêutico semelhante para determinar o seu estado clínico e evolução. Antes, o termo *limites normais* possuía uma certa ambiguidade, pois em nível estatístico, o termo *normal* também se referia a uma distribuição (gaussiana ou normal) específica e, epidemiologicamente, indicava a maioria, que não necessariamente representava a população-alvo desejada. Este exemplo se torna mais claro no caso dos níveis de colesterol, onde os valores superiores a 200 mg/dL são comuns, porém não desejáveis. O uso do termo *limite de referência* ou *valor de referência* é, portanto, recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica (IFCC, do inglês *International Federation of Clinical Chemistry)* e pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), referido como National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), para indicar que os valores se referem a uma população de referência e a uma condição clínica.

Os limites de referência são estabelecidos para idade específica (p. ex., α-fetoproteína), sexo e maturidade sexual (p. ex., hormônio luteinizante e testosterona); eles também são definidos para estado farmacológico (p. ex., sob a administração de ciclosporina), restrições alimentares (p. ex., fenilalanina) e protocolo de estimulação (p. ex., hormônio do crescimento). Da mesma forma, a variação diurna também deve ser considerada (p. ex., cortisol), assim como o grau de obesidade (p. ex., insulina). Alguns limites de referência são particularmente significativos quando combinados a outros resultados (p. ex., hormônio da paratireoide e cálcio), ou quando um conjunto completo de metabólitos é avaliado (p. ex., perfil lipídico: triglicerídeos, colesterol, lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade).

Os testes laboratoriais estão se tornando mais específicos e registram concentrações muito mais baixas do que em qualquer momento anterior. Portanto, os limites de referência devem refletir o procedimento analítico, assim como os reagentes e a instrumentação utilizada para uma análise específica. Enquanto a metodologia do teste continua a evoluir, os limites de referência são modificados e atualizados.

DESAFIOS NA DETERMINAÇÃO E NA INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA PEDIÁTRICOS

O ambiente pediátrico é particularmente desafiador para a determinação de valores de referência, já que os estágios de crescimento e desenvolvimento não apresentam um limite distinto e finito em que os resultados dos testes possam ser definidos. Os limites de referência poderão se sobrepor e, em muitos casos, complicar o diagnóstico e o tratamento. A coleta e a alocação dos resultados dos testes pela idade, com o propósito de estabelecer um limite de referência, é uma forma conveniente e controlável para informá-los, porém é necessário cuidado com a interpretação e a correlação clínica.

Uma dificuldade particular é encontrada no estabelecimento dos limites de referência dos metabólitos, cujos limites se alteram sob condições de estímulo estabelecidas. O teste comum de tolerância à glicose é um destes exemplos, porém testes endocrinológicos mais complexos (p. ex., estímulo por clonidina e cosintropina) requerem habilidade e extensa experiência para interpretá-los. Os limites de referência para esses testes seriados são estabelecidos durante um longo período e não são facilmente transferíveis entre as suas metodologias.

C28A3: Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline —Third Edition. http://www.clsi.org/source/orders

Khosrow A: Special Issue on Laboratory Reference Intervals. eJIFCC. September 2008. http://www.ifcc.org/PDF/ 190201200801.pdf

ORIENTAÇÃO PARA O USO DE DADOS EM UM ESTUDO SOBRE LIMITES DE REFERÊNCIA

A College of American Pathologists fornece orientações para a adoção de limites de referência usados em hospitais e laboratórios clínicos comerciais. Ela reconhece a enorme tarefa de

estabelecer os próprios limites de referência de um laboratório e recomenda alternativas para o progresso. Um laboratório poderá adquirir limites de referência por:

1. Conduzir seu próprio estudo para avaliar um número estatisticamente significativo de voluntários "saudáveis". É uma tarefa grande para um laboratório definir os seus próprios limites de referência pediátrica, pois o consentimento dos pais e a aprovação para o procedimento deverão ser obtidos por conselhos de revisão. As diversas faixas etárias a serem avaliadas também contribuem para a complexidade e o tamanho do estudo.
2. Adotar limites estabelecidos pelo fabricante de um instrumento analítico particular. O laboratório deverá validar os dados, analisando uma amostra de 20 indivíduos "referência" (pacientes representando aquela população específica) para confirmar se o limite adotado é verdadeiramente representativo do grupo.
3. Usar os dados de referência na literatura médica geral e conferir com os médicos, para se assegurar que os dados estão de acordo com a sua experiência clínica. A realização de um estudo de validação também é recomendada.
4. Analisar os dados dos pacientes de hospital. Os resultados dos testes laboratoriais dos pacientes de hospital têm sido utilizados para computar limites de referência, considerando que eles preenchem os critérios clínicos estabelecidos. Os registros dos pacientes precisam mostrar que a sua condição médica específica não influencia o parâmetro cujo limite de referência está sendo determinado. Por exemplo, espera-se que uma criança que esteja passando por uma cirurgia para reparar uma fratura óssea apresente níveis normais de eletrólitos e atividade funcional normal da tireoide, ao passo que uma criança examinada por puberdade precoce não deverá ser incluída em um estudo de limite de referência para o hormônio luteinizante. No projeto REALAB, Grossi e col. escolheram o "critério de inclusão", em que foram utilizados testes que apresentam uma única medição laboratorial; a justificativa se baseou no fato de que indivíduos com testes repetidos apresentam uma maior probabilidade de estar doentes, e os seus resultados deverão ser excluídos do estudo.

Estatisticamente, o tamanho da amostra de um estudo de pacientes hospitalizados deve ser consideravelmente maior do que a de um grupo saudável. Um estudo de uma população saudável precisa de 20 indivíduos para ser estatisticamente significativo, ao passo que uma população de hospital deverá avaliar um mínimo de 120 pacientes. No Children's Hospital, de Denver, os limites de referência de tiroxina livre foram recentemente estabelecidos usando, dessa forma, resultados de 1.480 pacientes da clínica e do hospital.

College of American Pathologists publication: http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/chemistry_and_toxicology_June 2009.pdf

Fraser GC: Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med 2004;42(7):758–764.

Grossi E et al.: The REALAB Project: A new method for the formulation of reference intervals based on current data. Clin Chem 2005;51:1232 [PMID: 15919879].

Soldberg H: Using a hospitalized population to establish reference intervals. Pros and cons. Clin Chem 1994;40:2205 [PMID: 7988005].

COMPUTAÇÃO ESTATÍSTICA DE VALORES DE REFERÊNCIA

O estabelecimento dos valores de referência se baseia em uma distribuição estatística dos resultados dos testes obtidos a partir de uma população representativa. A recomendação do CLSI para a coleta de dados e a análise estatística fornece orientações para o manejo dos dados. Para os médicos, não é importante que eles consigam reproduzir os cálculos. É muito mais importante compreender os benefícios e as restrições fornecidas pelas estratégias estatísticas descritas, avaliando os resultados do paciente com tais limitações em mente.

Considerando as estatísticas, 95% de todos os resultados serão inerentemente incluídos nos limites de referência. É importante observar que 5% daquela população apresentará resultados "anormais", quando na verdade são "saudáveis" e parte integrante do estudo do grupo de referência. Da mesma forma, uma porção de 5% equivalentes à população "doente" irá apresentar resultados contidos nos limites de referência. Estas são características inerentes à computação estatística. Levando a análise hígido adiante, a probabilidade de um paciente saudável apresentar um resultado de teste dentro de um limite de referência calculado é a seguinte:

$$P = 0,95$$

Quando múltiplos testes ou baterias de testes são utilizados, a probabilidade combinada de todos os resultados se encaixarem nos limites de referência respectivos cai drasticamente. Por exemplo, a probabilidade de todos os 10 testes em um painel metabólico completo estarem dentro do limite de referência é:

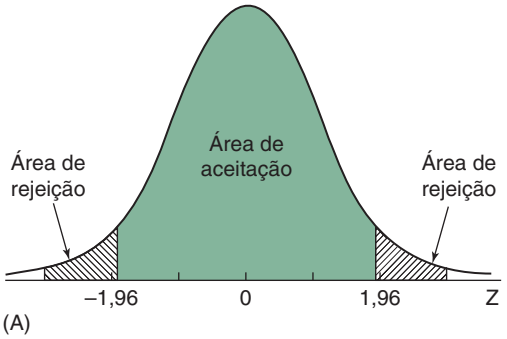
$$P = (0,95)^{10} = 0,60$$

Portanto, aproximadamente, um terço dos pacientes hígidos apresentará um resultado de teste localizado fora do limite de referência.

A. Método paramétrico de computação

O método paramétrico para se estabelecer os intervalos de referência é simples, embora nem sempre representativo, pois se baseia na premissa de que os dados apresentam uma distribuição gaussiana. Uma média (x) e um desvio-padrão (s) são calculados; os resultados dos testes de 95% daquela população específica irão se situar dentro da média ± 1,96s, como está mostrado na Figura 45-1.

Onde a distribuição não é gaussiana, uma manipulação matemática dos valores (p. ex., plotar o log do valor, ao invés do



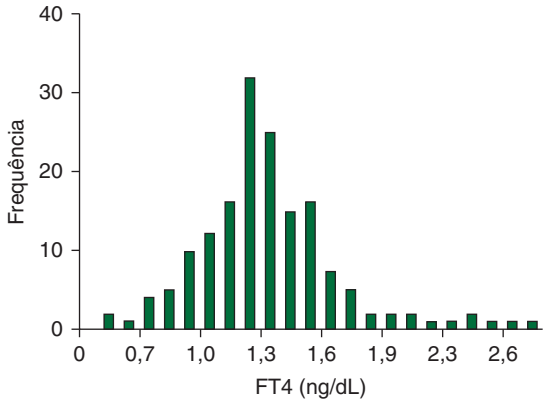
▲ **Figura 45-1** Distribuição de Gauss e cálculo paramétrico utilizando x ± 1,96s para a definição dos limites.

próprio valor) poderá fornecer uma distribuição gaussiana. A média e o desvio-padrão são, então, recalculados, para que representem um limite de referência útil.

B. Método não paramétrico de computação

O método não paramétrico para o estabelecimento dos limites de referência é atualmente recomendado pelo CLSI, pois define os excluídos como aqueles situados nos 2,5 percentis dos limites superiores e inferiores, respectivamente. O número de pontos de dados excluídos nos limites depende da inclinação da curva e, portanto, a computação acomoda uma distribuição não gaussiana. Na Figura 45-2, é mostrado um histograma da distribuição não gaussiana de dados de um estudo de limites de referência da tiroxina livre, conduzido no Children's Hospital, de Denver.

Cornell University: Clinical Pathology Laboratory–Reference Intervals. http://www.diaglab.vet.cornell.edu/clinpath/reference



▲ **Figura 45-2** Histograma da tiroxina livre (FT4) utilizando os pacientes da clínica e do hospital *Children's Hospital,* em Denver.

POR QUE OS VALORES DE REFERÊNCIA VARIAM

As modificações recentes dos limites de referência são devidas à introdução de novos e melhores procedimentos analíticos, à instrumentação automatizada avançada e à padronização de reagentes e materiais de referência. Os limites de referência também são afetados por variações pré-analíticas que podem ocorrer durante a coleta, o processamento e o armazenamento da amostra.

As variações pré-analíticas de origem biológica podem ocorrer quando espécimes são obtidos pela manhã ou à noite, ou a partir de pacientes inativos hospitalizados *versus* pacientes do ambulatório não hospitalizados. As variações também podem ser causadas por fatores metabólicos e hemodinâmicos. Os fatores pré-analíticos podem representar um produto do ambiente socioeconômico ou do *background* étnico (p. ex., genético ou alimentar).

As variações analíticas são causadas por diferenças nas medições e dependem das ferramentas analíticas, bem como de uma variabilidade inerente ao se obter um valor quantitativo. Além disso, o progresso científico está constantemente introduzindo novos reagentes, instrumentos e melhores procedimentos para o laboratório clínico e cada ferramenta adiciona um elemento de variabilidade entre os testes.

1. As **reações antígeno-anticorpo** revolucionaram a bioquímica clínica, porém também trouxeram um grau de variabilidade, porque os reagentes de origem biológica possuem diferentes especificidades e sensibilidades. Além do parâmetro-alvo, alguns de seus metabólitos também são avaliados e poderão não ser biologicamente ativos.
2. Os **materiais de referência** continuam a ser revistos e avaliados por organizações, como a OMS e o National Institute for Standards and Technology. Um novo padrão foi recentemente estabelecido para a troponina I, e os limites de referência foram modificados para refletir o novo padrão.
3. A **instrumentação analítica** com eletrônica avançada e robótica tem melhorado a precisão dos resultados e incrementado o processo. Entretanto, adicionou-se um elemento de variabilidade entre os instrumentos de diferentes fabricantes.
4. Os **métodos de detecção analítica** também fizeram grandes progressos, tendo se expandido de uma simples espectofotometria ultravioleta-visível à fluorescência, nefelometria, radioimunoensaio e quimioluminescência. Por exemplo, a terceira geração de ensaios com o hormônio estimulador da tireoide pode hoje medir concentrações tão baixas quanto 0,001 μUI/mL; o limite de referência foi recentemente modificado para refletir a melhor sensibilidade do ensaio.

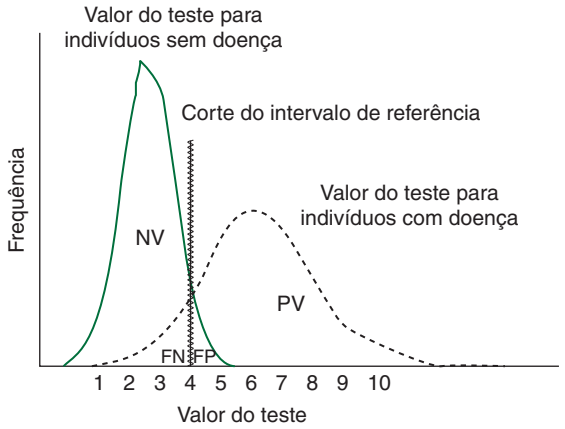
Jung B, Adeli K: Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The CALIPER initiative. Clin Biochem 2009 Nov; 42(16–17): 1589–1595 [Epub 2009 Jul 7] [PMID: 19591815].

Nakamoto J, Fuqua JS: Laboratory assays in pediatric endocrinology: Common aspects. Pediatr Endocrinol Rev 2007 Oct;5(Suppl 1): 539–554 [PMID: 18167465].

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Apesar da derivação estatística, um valor de referência não fornece necessariamente uma orientação finita e objetiva, como a possibilidade de um paciente apresentar uma doença. Sempre haverá um segmento da população com valores de testes contidos nos limites de referência, porém com manifestações clínicas indicativas da doença. Da mesma forma, um segmento da população apresentará valores de teste fora dos limites de referência e ausência de sinais clínicos da doença. A capacidade de um teste e de seu valor de referência correspondente para detectar indivíduos com a doença é definida pela sua sensibilidade diagnóstica. A capacidade de um teste para detectar indivíduos sem a doença é descrita pela especificidade diagnóstica. Estas características são dirigidas pela qualidade analítica do teste, bem como pelos parâmetros numéricos (valores de referência) que definem a presença da doença. O nível de tolerância para a sensibilidade desejada requer informações significativas dos médicos.

Em geral, a especificidade aumenta de acordo com a redução da sensibilidade. Um típico limite de referência de uma distribuição de frequência, mostrado na Figura 45-3 (linha sólida), fornece informações sobre os resultados do teste de um número de indivíduos hígidos. Como ocorre com a maioria dos testes, existe uma área de sobreposição. Um paciente que apresenta um resultado de teste 1 é provavelmente hígido, e o resultado indica um negativo verdadeiro (NV) para a presença da doença. Um paciente com resultado de teste 9 provavelmente apresenta a doença, e o resultado do teste é um positivo verdadeiro (PV). Existe uma pequena, porém significativa, parte da população com um resultado de teste entre 2-5, para a qual este não será 100% conclusivo. Uma análise estatística poderá determinar a linha de corte mais provável para os indivíduos hígidos, porém o corte clinicamente aceitável dependerá do teste e da correlação clínica. Para os casos em que o tratamento for agressivo e apresentar efeitos colaterais sérios, o médico poderá optar por um excesso de cautela e atrasar o tratamento de qualquer um que apresente um valor de teste inferior a 6.



▲ **Figura 45-3** Distribuição de frequência dos resultados do teste para pacientes com e sem doença. FN, falso-negativo; FP, falso-positivo; NV, negativo verdadeiro; PV, positivo verdadeiro.

Os valores de corte para o intervalo de referência são aqueles nos quais um resultado de teste indique que um paciente saudável apresenta a doença, representando um resultado falso-positivo (FP). Por outro lado, se um resultado de teste indicar que um paciente é saudável quando na verdade ele ou ela apresenta a doença, o resultado será um falso-negativo (FN). Para se definir a habilidade do teste e do intervalo de referência em identificar um estado de doença, mede-se a sensibilidade e a especificidade diagnósticas.

$$\text{Sensibilidade diagnóstica} = PV/(PV+FN)$$

$$\text{Especificidade diagnóstica} = NV/(NV+FP)$$

No exemplo mostrado na Figura 45-3, um intervalo de referência de 0,5-3 irá fornecer mais resultados NV e minimizar os resultados FP. Alternativamente, um limite de referência de 0,5-4 irá aumentar a taxa de FN. Portanto, um aumento na sensibilidade leva a uma diminuição da especificidade. Uma condição clínica que requeira um tratamento agressivo poderá necessitar de um teste e de seu correspondente valor de referência, de alta sensibilidade, que seja uma medida da taxa de PV. Este estado é alcançado à custa da redução da especificidade.

Um valor de referência é uma representação estatística dos resultados de teste de uma população finita, porém não incluirá, de forma alguma, todos os membros do grupo. Ele representa apenas um componente na avaliação de um estado do paciente a ser analisado, em relação à sensibilidade e à especificidade do teste.

Os dados laboratoriais clínicos são frequentemente interpretados usando uma estratégia dinâmica, na qual cada valor é comparado a outro. Nesse caso, a análise temporal de valores relativos poderá fornecer informações mais importantes do que a comparação com um limite estrito de referência. Exemplos incluem a avaliação da atividade enzimática sobre o tempo e os estudos de avaliação endócrina a partir de diversos estímulos.

VALORES DE REFERÊNCIA PEDIÁTRICOS

O estabelecimento dos limites de referência é um processo complexo. São feitas suposições no manejo do processamento dos dados, sem considerar se indivíduos "hígidos" ou pacientes hospitalizados estão sendo utilizados para a coleta dos resultados do teste. Os fabricantes dos instrumentos analíticos realizam amplos estudos para identificar valores de referência para cada metabólito específico, e os valores pediátricos sempre foram os mais desafiadores. Alguns valores de referência, relacionados à bioquímica, recomendados por estes fabricantes estão relacionados no Quadro 45-1. O Quadro 45-2 se refere aos parâmetros endocrinológicos, e o Quadro 45-3, aos hematológicos. A interpretação dos resultados laboratoriais químicos e hematológicos é igualmente complexa e representa um contínuo desafio para os médicos e para a comunidade médica em geral.

Quadro 45-1 Bioquímica geral

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fonte dos limites	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
Albumina (g/dL), S, P	0-1 ano 1-3 anos 4 anos-adulto	Roche Cobas 6000	2,7-4,3 3,1-5,3 3,2-5,5	2,7-4,3 3,1-5,3 3,2-5,5
PAL (U/L), S, P	1-60 dias 2 meses-8 anos 9-10 anos 11-12 anos 13-14 anos 15-16 anos 17-19 anos e adulto	Roche Cobas 6000	100-370 110-460 110-350 110-340 130-400 80-450 60-330 40-140	100-370 110-460 110-350 110-440 90-340 80-210 40-120 40-120
ALT (U/L), S, P	1-7 dias 8-30 dias 1-3 meses 4-6 meses 7-12 meses 1-3 anos 4-6 anos 10-11 anos 12-13 anos 14-15 anos 16-19 anos	Dade Behring RXL	20-54 24-54 27-54 26-55 26-59 19-59 24-49 24-49 24-68 24-59 24-54	21-54 22-46 26-61 26-51 26-55 24-59 24-49 24-44 24-44 19-44 19-49
Amônia (U/mol/L), P	0-30 dias 1 mês-12 anos 13 anos-adulto	Roche Cobas 6000	64-107 28-57 11-35	64-107 28-57 11-35
Amilase (U/L), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	25-115	25-115
AST (U/L), S, P	0-5 meses 6 meses-3 anos 4-6 anos 7-9 anos 10-11 anos 12-15 anos > 16 anos	Roche Cobas 6000	35-140 20-60 15-50 14-40 10-60 15-40 10-45	20-93 20-69 16-61 15-40 10-40 10-30 5-30
PNC, (pg/mL), S, P	0-adulto	Laboratórios Mayo	0-35	0-64
NUS (mg/dL), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	6-17	6-17
C3 (mg/dL), S, P	0-1 meses 1-2 meses 2-3 meses 3-4 meses 4-5 meses 5-6 meses 6-9 meses 9-11 meses 11-12 meses 1-3 anos 3-5 anos 5-8 anos 8-10 anos > 10 anos	Roche Cobas 6000	55-129 61-155 67-136 64-182 67-174 77-178 78-173 76-187 87-181 84-177 89-173 92-161 93-203 86-184	55-129 61-155 67-136 64-182 67-174 77-178 78-173 76-187 87-187 84-177 89-173 92-161 93-203 86-184

(continua)

Quadro 45-1 Bioquímica geral (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fonte dos limites	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
C4 (mg/dL), S, P	0-1 mês 1-2 meses 2-3 meses 3-4 meses 4-5 meses 5-6 meses 6-9 meses 9-11 meses 11-12 meses 1-2 anos 2-3 anos 3-5 anos 5-8 anos 8-10 anos > 10 anos	Roche Cobas 6000	9,2-33 9,7-37 11-35 11-50 9,3-47 11-55 12-48 16-51 16-52 12-45 13-47 17-42 16-42 13-52 10-40	14-28 17-43 21-42 20-42 18-47 20-38 15-41 16-51 16-52 12-45 13-47 17-42 16-42 13-52 10-40
Ca (mg/dL) S, P	0-2 dias 3-7 dias 8 dias-12 anos > 12 anos	Roche Cobas 6000	7,0-12,0 9,0-11,0 8,8-10,8 8,6-10,2	7,8-11,2 8,6-11,8 8,2-11,0 8,0-11,4
Cloreto (mmol/L), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	97-108	97-108
Colesterol (mg/dL), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	< 200	< 200
Creatinocinase (U/L), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	35-232	21-215
Troponina T cardíaca (ng/mL) p	0-adulto	Roche Cobas 6000	< 0,01	< 0,01
Creatinina (mg/dL), s, P	0-3 dias 4 dias-2 anos 2-4 anos 5-7 anos 8-10 anos 11-12 anos 13-17 anos > 17 anos	Roche Cobas 6000	0,2-1,0 0,2-0,5 0,3-0,6 0,2-0,7 0,3-0,8 0,3-0,9 0,3-1,1 0,3-1,1	0,2-1,0 0,2-0,6 0,2-0,7 0,2-0,8 0,3-0,9 0,3-1,0 0,3-1,2 0,5-1,3
GGT (U/L), S, P	1-30 dias 1-3 meses 3-5 meses 5-8 meses 9 meses a 17 anos > 17 anos	Roche Cobas 6000	16-450 16-267 16-167 8-84 5-55 15-85	16-450 16-267 16-167 8-84 5-55 5-55
Glicose (mg/dL), S, P	0-30 dias < 1 mês	Roche Cobas 6000	40-80 60-105	40-80 60-105
Glicose LCS (mg/dL), LCS	0-adulto	Roche Cobas 6000	40-75	40-75
HDL (mg/dL), S, P	0-9 anos 10-14 anos 15-19 anos-adulto	Roche Cobas 6000	42-70 40-71 34-59 32-60	38-67 40-64 38-68 38-72

(continua)

Quadro 45-1 Bioquímica geral (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fonte dos limites	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
IgA (mg/dL), S, P	1-30 dias 1-3 meses 4-12 meses 1-2 anos 2-3 anos 3-4 anos 4-5 anos 6-8 anos 9-14 anos > 14 anos	Roche Cobas 6000	0-7 0-49 8-51 4-94 17-129 6-125 7-164 7-242 26-245 70-400	0-7 0-49 8-51 4-94 17-129 6-125 7-164 7-242 26-245 70-400
IgG (mg/dL), S, P	1-7 dias 8-30 dias 1-3 meses 4-12 meses 1-2 anos 3-4 anos 4-5 anos 6-8 anos 9-14 anos > 14 anos	Roche Cobas 6000	436-1.323 330-1.156 333-605 252-708 235-1.116 582-1.441 401-1.258 491-1.375 521-1.405 700-1.600	436-1.323 330-1.156 333-605 252-708 235-1.116 582-1.441 401-1.258 491-1.375 521-1.405 700-1.600
IgM (md/dL), S, P	1-7 dias 8-30 dias 1-3 meses 4-12 meses 1-2 anos 3-4 anos 4-5 anos 6-8 anos 9-14 anos > 14 anos	Roche Cobas 6000	0-27 5-21 21-77 29-123 21-150 28-130 23-168 16-185 9-222 40-230	0-27 5-21 21-77 29-123 21-150 28-130 23-168 16-185 9-222 40-230
Ferro (mcg/dL), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	35-150	35-150
LDH (U/L), S, P	0-1 dia 1-4 dias 5 dias-6 anos 7-9 anos 10-13 anos 14-15 anos > 15 anos	Roche Cobas 6000	40-350 150-360 150-300 130-300 130-280 130-230 40-170	40-350 150-360 150-300 130-300 130-280 130-230 40-170
Magnésio (mg/dL), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	1,7-2,4	1,7-2,4
NT pró/PNC (pg/mL), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	0-125	0-125
Potássio (mmol/L) S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	3,5-5,0	3,5-5,0
Pré-albumina (mg/dL), S, P	1-5 anos 6-10 anos > 10 anos	Roche Cobas 6000	14-30 15-33 18-35,7	14-30 15-33 18-35,7

(continua)

Quadro 45-1 Bioquímica geral (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fonte dos limites	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
Fósforo (mg/dL) S, P	0-30 dias 1 mês-10 anos 10-16 anos > 16 anos	Roche Cobas 6000	4,0-10,0 4,0-6,0 3,5-5,5 2,5-4,5	4,0-10,0 4,0-6,0 3,5-5,5 2,5-4,5
Sódio (nmol/L), S, P	0-adulto	Roche Cobas 6000	135-145	135-145
Bilirrubina total (mg/dL), S, P	1 mês-adulto	Roche Cobas 6000	0,2-1,2	0,2-1,2
T4 (mcg/dL), S, P	1-30 dias	Roche Cobas 6000	7,0-20,0 4,5-12,0	7,0-20,0 4,5-12,0
Proteína total (g/dL), S, P	0-3 meses 3-12 meses 1-4 anos > 4 anos	Roche Cobas 6000	4,6-7,0 5,0-7,0 5,5-7,5 6,0-8,0	4,6-7,0 5,0-7,0 5,5-7,5 6,0-8,0
Triglicerídeos (mg/dL), S, P	0-7 dias 8-30 dias 31-90 dias 1-3 anos 4-6 anos 7-9 anos 10-11 anos 12-13 anos 14-15 anos 16-19 anos	Roche Cobas 6000	19-174 37-279 42-279 25-119 30-110 26-123 22-131 22-138 32-158 32-134	26-159 33-270 34-340 25-119 30-110 26-123 37-134 35-124 36-129 35-134
TCO_2 (mmol/L), S, P	0-2 anos > 2 anos	Roche Cobas 6000	16-27 18-29	16-27 18-29
Ácido úrico (mg/dL), S, P	0-15 anos 16 anos-adulto	Roche Cobas 6000	2,2-7,0 4,0-8,7	2,2-7,0 2,4-6,8

PAL, fosfatase alcalina; ALT, alanina transaminase; AST, aspartato aminotransferase; S, sangue total; PNC, peptídeo natriurético cerebral; NUS, ureia sérica; Ca, cálcio; LCS, líquido cerebrospinal; GGT, gamaglutamil transpeptidase; LDH, lactato desidrogenase; P, plasma; RBC, eritrócitos; S, soro; T4, tiroxina; TCO_2, bicarbonato; U, urina.
Fonte dos dados: *The Children's Hospital,* Aurora, Colorado, Manual de Procedimentos do Laboratório de Química.

Quadro 45-2 Bioquímica endócrina

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fontes	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
Cortisol (mcg/dL), S, P	0-adulto (valores matinais)	Roche Cobas 6000	5-25	5-25
Estradiol (ng/mL), S, Laboratório de Referência Esoterix	Pré-puberdade Tanner I Tanner II Tanner III Tanner IV Tanner V	Esoterix	< 1,5 0,5-1,1 0,5-1,6 0,5-2,5 1,0-3,6 1,0-3,6	< 1,5 0,5-2,0 1,0-2,4 0,7-6,0 2,1-8,5 3,4-17

(continua)

Quadro 45-2 Bioquímica endócrina (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fontes	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
FSH (mUI/mL), S, P	Adulto Folicular Ciclo médio Fase lútea	DPC Immulite	1,5-12,4	3,5-12,5 4,7-21,5 1,7-7,7
Hormônio do crescimento (ng/mL), S	1-7 dias 8 dias-1 ano 1-3 anos 4-6 anos 7-8 anos 9-10 anos 11 anos 12 anos 13 anos 14 anos 15 anos	DPC Immulite	1,18-27 1,69-17,3 1,43-2,4 0,09-2,5 0,15-3,2 0,09-1,95 0,08-4,7 0,12-8,9 0,10-7,9 0,09-7,1 0,10-7,8	2,4-24 1,07-17,6 0,5-3,5 0,10-2,2 0,16-5,4 0,08-3,1 0,12-6,9 0,14-11,2 0,12-17,8 0,14-9,9 0,24-10,0
IGF-1 (ng/mL), S, P	0-7 dias 8-15 dias 16 dias-1 ano 1 ano 2 anos 3 anos 4 anos 5 anos 6 anos 7 anos 8 anos 9 anos 10 anos 11 anos 12 anos 13 anos 14 anos 15 anos 16 anos 17 anos 18 anos 19 anos 20 anos	DPC Immulite	1-26 11-41 55-327 55-327 51-303 49-289 49-283 50-286 52-297 57-316 64-345 74-388 88-452 111-551 143-693 183-850 220-972 237-996 226-903 193-731 163-584 141-483 127-424	1-26 11-41 55-327 55-327 51-303 49-289 49-283 50-286 52-297 57-316 64-345 74-388 88-452 111-551 143-693 183-850 220-972 237-996 226-903 193-731 163-584 141-483 127-424
IGF-BP3 (mcg/mL), S, P	0-7 dias 8-15 dias 16 dias-1 ano 1 ano 2 anos 3 anos 4 anos 5 anos 6 anos 7 anos 8 anos 9 anos 10 anos 11 anos 12 anos 13 anos	DPC Immulite	0,1-0,7 0,5-1,4 0,7-3,6 0,7-3,6 0,8-3,9 0,9-4,3 1,0-4,7 1,1-5,2 1,3-5,6 1,4-6,1 1,6-6,5 1,8-7,1 2,1-7,7 2,4-8,4 2,7-8,9 3,1-9,5	0,1-0,7 0,5-1,4 0,7-3,6 0,7-3,6 0,8-3,9 0,9-4,3 1,0-4,7 1,1-5,2 1,3-5,6 1,4-6,1 1,6-6,5 1,8-7,1 2,1-7,7 2,4-8,4 2,7-8,9 3,1-9,5

(continua)

Quadro 45-2 Bioquímica endócrina (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fontes	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
	14 anos 15 anos 16 anos 17 anos 18 anos 19 anos 20 anos		3,3-10 3,5-10 3,4-9,5 3,2-8,7 3,1-7,9 2,9-7,3 2,9-7,2	3,3-10 3,5-10 3,4-9,5 3,2-8,7 3,1-7,9 2,9-7,3 2,9-7,2
LH (mUI/mL), S, P	0-10 anos Folicular Ciclo médio Lútea	DPC Immulite	0,8-7,6	0,8-7,6 1,1-11,6 17-77 ND-14,7
T4 livre (ng/dL), S, P	0-1 dia 1-7 dias 8 dias-adulto	Roche Cobas 6000	0,8-1,9 12-2,5 0,8-1,7	0,8-1,9 12-2,5 0,8-1,7
TSH (µUI/mL), S, P	1 ano 2 anos 3 anos 4 anos 5 anos 6 anos 7 anos 8-12 anos 9 anos 10 anos 11 anos > 11 anos	Roche Cobas 6000	0,40-8,6 0,36-7,6 0,33-6,7 0,33-6,3 0,34-6,1 0,34-6,0 0,35-5,8 0,35-5,7 0,35-5,6 0,36-5,5 0,36-5,5 0,36-5,4	0,40-8,6 0,36-7,6 0,33-6,7 0,33-6,3 0,34-6,1 0,34-6,0 0,35-5,8 0,35-5,7 0,35-5,6 0,36-5,5 0,36-5,5 0,36-5,4
Testosterona total (ng/dL), S, P	Prematuro Recém-nascido Pré-puberdade Tanner I Tanner II Tanner III Tanner IV Tanner VI	Roche Cobas 6000	37-198 75-400 2-30 2-23 5-70 15-280 105-545 265-800	5-22 20-64 1-20 2-20 5-30 10-30 15-40 10-40

S, sangue total; LCS, líquido cerebrospinal; FSH, hormônio folículo-estimulante; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina; IGF-BP3, proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina; LH, hormônio luteinizante; P, plasma; RBC, eritrócitos; S, soro; T4, tiroxina; TSH, hormônio estimulador da tireoide; U, urina; ND, não realizado.
Fonte dos dados: The Children's Hospital, Aurora, Colorado, Chemistry Laboratory Procedures Manual.

Quadro 45-3 Hematologia

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fontes	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
WBC ($\times 10^9$/L), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	9,0-32,0 5-13,0 4-12,0 4-10,5 4-10,5	9,0-32,0 5-13,0 4-12,0 4-10,5 4-10,5

(continua)

Quadro 45-3 Hematologia (*continuação*)

Parâmetro, Unidades, Tipo de espécime, Fontes	Idade	Metodologia	Limites masculinos	Limites femininos
RBC ($\times 10^{12}$/L), EDTA, sangue total	Recém nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	4,6-6,7 3,8-5,4 4,0-5,3 4,2-5,6 4,7-6,0	4,6-6,7 3,8-5,4 4,0-5,3 4,2-5,6 4,2-5,4
Hemoglobina (g/dL), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	13-22 9,5-14,0 11,5-14,5 12,5-16,1 13,5-18	13-22 9,5-14,0 11,5-14,5 12-15 12,5-16,0
HCT (%), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	42-70 30-41 33-43 36-47 42-52	42-70 30-41 33-43 35-45 37-47
VCM (fL), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	90-115 70-90 76-90 78-95 78-100	90-115 70-90 76-90 78-95 78-100
Polimorfonucleares (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	6-23,5 1,1-6,6 1,4-6,6 1,5-6,6 1,5-6,1	6-23,5 1,1-6,6 1,4-6,6 1,5-6,6 1,5-6,6
Bastonetes (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10 anos-adulto	Beckman LH750	< 3,5 < 1,0 < 1,0 < 1,0	< 3,5 < 1,0 < 1,0 < 1,0
Linfócitos (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	2,5-10,5 1,8-9,0 1,0-5,5 1,0-3,5 1,5-3,5	2,5-10,5 1,8-9,0 1,0-5,5 1,0-3,5 1,5-3,5
Monócitos (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1 mês-adulto	Beckman LH750	< 2,0 < 1,0	< 2,0 < 1,0
Eosinófilos (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	< 2,0 < 0,7 < 0,7 < 0,3 < 0,3	< 2,0 < 0,7 < 0,3 < 0,3 < 0,7
Basófilos (absoluto), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses	Beckman LH750	< 0,4 < 0,1	< 0,4 < 0,1
Plaquetas ($\times 10^{9}$/L), EDTA, sangue total	Recém-nascido 1-24 meses 2-10 anos 10-17 anos Adulto	Beckman LH750	2,5-10,5 1,8-9,0 1,0-5,5 1,0-3,5 1,5-3,5	2,5-10,5 1,8-9,0 1,0-5,5 1,0-3,5 1,5-3,5

EDTA, ácido etilenodiaminotetra-acético; HCT, hematócrito; VCM, volume corpuscular médio; RBC, eritrócitos; WBC, leucócitos.
Fonte dos dados: The Children's Hospital, Aurora, Colorado, Chemistry Laboratory Procedures Manual.

Índice

NOTA: Um *q* depois de um número de página indica um quadro, e um *f* indica uma figura.
Os fármacos estão listados sob seus números genéricos. Quando um nome comercial de fármaco é listado, o leitor é referido ao nome genérico.

AAP. *Ver* American Academy of Pediatrics
Abacavir/lamivudina, 1154*q*, 1155*q*
Abdome
  agudo, diagnóstico diferencial, 622*q*
  avaliação
    na avaliação de trauma, 311
    no exame extracardíaco, 539
  cirúrgico, condições de, em recém-nascidos, 44-48. *Ver também* condições específicas e recém-nascido, gastrintestinais/condições cirúrgicas abdominais em
  do recém-nascido, exame, 6
  na avaliação pré-participação em esportes, 800
Abdominal
  defeitos da parede, em neonatos, 46
  dor
    infecções parasitárias e, 1222*q*
    recorrente, 622-623, 622*q*
Abelha, ferroada, tratamento, 338
Abertas, lesões, descrição, 817
Abetalipoproteinemia, 627, 744*q*-745*q*
ABO, incompatibilidade de grupo sanguíneo, 12
Abrasão da córnea, 408
Abscesso
  cerebral, 756-757
    LCS em, 700*q*
  cutâneo, 390
  hepático
    amebiano, 664-665
    piogênico, 664-665
  mamário, 123
  peritonsilar, 478-479
  pulmonar, 522
  retrofaríngeo, 479
Absorção, venenos, prevenção, 325-326
Abstinência, 137
  discinesias por, antipsicóticos e, 210
  pelo manejo da dor crônica, 916
Abuso
  de drogas materno, 22-24, 24*q*, 1052. *Ver também* Materno, abuso/uso de drogas
  de substâncias. *Ver* Substâncias, abuso de
  emocional, 216
  físico, 213-214, 214*q*
  infantil, 212-219. *Ver também* tipos específicos e Infantil, abuso
  notificação obrigatória de, pelo médico, 178
  sexual, 214-216, 214*q*, 215*q*. *Ver também* Sexual, abuso
  traumatismo craniano por, 412
Acalasia, esofágica, 597-598
Acalculosa, colecistite, 661*q*-662*q*
Acatisia, antipsicóticos e, 209
Acesso venoso central, para o choque, 352
Acessória, taquicardia mediada por via, 587
Acetábulo, lacerações do labro do, relacionadas com esporte, 811
Acetaminofeno, 328*f*, 329*q*
  envenenamento por, tratamento, 326-327
  na UTI, 375
  para dor aguda, doses, 912, 914*q*
Acetilcisteína, IV, no manejo do envenenamento por acetaminofeno, 327, 329*q*
Acianótica, miocardiopatia congênita, 548-562. *Ver também* doenças específicas
  CIV, 551-552
  comunicação interatrial, 548-549
  comunicação interventricular, 549-551
  defeitos de septos, 548-552
  doenças aórticas, 560-561
  em recém-nascidos, 42-43
  lesões obstrutivas direitas, 553-556
    ausência da artéria pulmonar, 556
    ausência da valva pulmonar, 556
    estenose da valva pulmonar, 553-555
    estenose periférica da artéria pulmonar (de ramo), 555
    estenose pulmonar subvalvar, 555
    estenose pulmonar supravalvar, 555
    malformação de Ebstein da valva tricúspide, 555-556
  lesões obstrutivas esquerdas. 556-560
    coarctação da aorta, 556-557
    cor triatriatum, 560
    estenose aórtica, 557-559
    estenose mitral congênita, 560
    insuficiência aórtica congênita, 560
    insuficiência mitral congênita, 560
    prolapso da valva mitral, 559
    síndrome de Turner, 561
  PCA, 552-553
Aciclovir, para infecção neonatal por herpes-vírus simples, 55
Acidemia
  4-hidroxibutírica, 1007*q*
  glutárica
    3-hidroxi-3-metilglutárica, 1007*q*
    tipo I, 1007*q*, 1009
    tipo II, 1007*q*
  isovalérica, 1007*q*, 1008
  metilmalônica, 1006, 1007*q*
  orgânica, 1006-1009, 1007*q*. *Ver também* Orgânicas, acidemias
  piroglutâmica, 1007*q*
  propiônica, 1006, 1007*q*
Acidente vascular cerebral
  na infância, 728-730, 728*q*
    achados clínicos, 729
    achados laboratoriais, 729
    dados de mortalidade, 728
    descrição, 728-729
    diagnóstico diferencial, 729
    estudos de imagem, 729
    fatores de risco, 728, 728*q*
    neonatal, 62, 730-731
    prevalência, 728
    prognóstico, 730
    sinais e sintomas, 729
    testes auxiliares, 729
    tratamento, 729-730
Ácido
  ascórbico, deficiência, aspectos clínicos, 286*q*
  eicosapentaenoico, 275
  fenólico, envenenamento, tratamento, 332-333
  fólico. *Ver* Fólico, ácido
  graxo
    essencial, 275
    β-oxidação de, 276
  L-ascórbico, papéis biológicos, 284*q*
  pantotênico
    fontes dietéticas, 285*q*
    ingestões dietéticas de referência, 282*q*
    papéis biológicos, 284*q*
  valproico, 206-207
    no manejo de convulsões, 716*q*
Ácido acetilsalicílico
  na UTI, 375
  reações adversas, 1084-1085
Ácido-base
  distúrbios, 1306-1307
    acidose metabólica, 1306
      respiratória, 1307
    alcalose metabólica, 1306-1307
      respiratória, 1307
  equilíbrio, 1301
Acidose
  correção da, no manejo de CAD, 990
  erros inatos do metabolismo e, 995*q*, 996
  láctica, primária, causas, 999, 999*q*
  metabólica, 1306
  respiratória, 1307
  tubular renal
    distal, 690, 691*q*
    proximal, 691-692, 691*q*
Acne
  achados clínicos, 388
  assistência de seguimento, 389
  diagnóstico diferencial, 388

em adolescentes, 387-389, 388*q*
em recém-nascidos, 383
patogenia, 388
prevalência, 387
tratamento, 388-389, 388*q*
Acondroplasia, 782, 1041-1042
Aconselhamento, 234-235
genético
para síndrome do X frágil, 102
relacionado com trissomias, 1038
para depressão em adolescentes, 17
por ocasião do teste de gravidez, 143
preventivo, no tratamento de convulsões, 718
relacionado com DAE, 715
Aconselhamento genético
para síndrome do X frágil, 102
relacionado com trissomias, 1038
ACP. *Ver* Paciente, analgesia controlada pelo
Acrocêntrico, definição, 1022
Acrodermatite enteropática, 627
Acromioclavicular, luxação, relacionada com esportes, 807
Acústica, reflectometria, em OMA
avaliação, 457
ADA. *Ver* Adenosina desaminase, deficiência de adalimumabe, no tratamento de DII, 630
Addison, doença de, 975-977
Adenite
cervical aguda, 479-480
imitadores de, 480
Adenocarcinoma, 673*q*
Adenoidectomia, 483-484
complicações, 483
contraindicações, 484
indicações, 483
para rinossinusite recorrente, 473
Adenopatia, causas virais, 1108*q*
Adenosina desaminase (ADA), deficiência de, 931
Adenosina, no tratamento de TSV, 589
Adenovírus, infecções por, 1110, 1111*q*, 1113
ADH. *Ver* Hormônio antidiurético
Adicção, no tratamento da dor crônica, 916
Adicto, abstinência de opiáceos em, 341
Adiposa, necrose, 123*q*
subcutânea, em recém-nascidos, 384
Adolescência, 104-144
abuso de substâncias durante, 145-158. *Ver também* Substâncias, abuso de, em adolescentes
abuso de substâncias entre, 145-158. *Ver também* Substâncias, abuso de, em adolescentes
comportamento durante a, 115-122. *Ver também* Adolescente, comportamentos
comportamentos, 115-122
alto risco, inter-relação de, 104, 105*f*
escola, evitação, 121
escola, fracasso, 121-122
sobrepeso/obesidade, 119-121, 119*f*
conceito de morte, 918-919, 918*q*
consultas de supervisão de saúde, triagem durante, 229
contracepção na, 136-143. *Ver também* Contracepção/contraceptivos
crescimento e desenvolvimento, 112-115
crescimento físico, 112-113
desenvolvimento psicossocial, 114-115
maturação sexual, 113-114, 113*f*
pubertário, 112
dados de morbidade, 104, 105*f*
dados de mortalidade, 104
demografia na, 104
depressão entre, indicadores, 104-105
descrição, 104
distúrbios cutâneos em, 387-400. *Ver também* distúrbios específicos
distúrbios ginecológicos, 127-144. *Ver também* distúrbios específicos
distúrbios mamários, 122-125, 122*q*-125*q*. *Ver também* tipos específicos e Distúrbios mamários
entrega a serviços de saúde, 105-106
gravidez na, 143-144, 144*q*. *Ver também* Gravidez, em adolescentes
imunizações em, 242, 243*q*-245*q*
esquema, 242, 244*q*
atualização, 242, 245*q*
imunoglobulinas em, valores normais, 923*q*
infecções por CMV na, 1130
inicial, desenvolvimento psicossocial, 114-115
intercurso anal entre adolescentes, 1263
maturação sexual e crescimento, 112*f*, 113-114
sexo feminino, 113-114, 113*f*
sexo masculino, 112*f*, 113-114
média, desenvolvimento psicossocial, 114-115
população da, 104
problemas de desenvolvimento, avaliação, entrevista em, 176-177
saúde psicológica, 115-122
depressão, 116-118. *Ver também* Depressão
reações de conversão, 115-116
sintomas psicofisiológicos, 115-116
suicídio, 118
serviços preventivos, diretrizes, 106-112, 108*f*-113*f*
cenário, 106
confidencialidade, 106
em relação ao paciente, 106
entrevista, 107, 108*f*-111*f*
estrutura da consulta, 106-112, 108*f*-113*f*
exame físico, 107, 112*f*, 113*f*
questionário da história médica, 107, 108*f*-111*f*
sexo oral entre, 1263
sexualidade em, 1263-1264
suicídio em, 118, 188-189. *Ver também* Suicídio
superior, desenvolvimento psicossocial, 115
tabagismo em, cessação, 156, 156*q*
transtornos alimentares, 159-170. *Ver também* distúrbios específicos e Transtornos alimentares
vacinação DTPa para, 266-267
Adquirida
hipogamaglobulinemia, 928
metemoglobinemia 853
toxoplasmose no hospedeiro imunocomprometido, 1233
Adrenarca precoce benigna, 970-971
Adrenérgicos, agonistas, 210
β-Adrenérgicos, agentes bloqueadores, no tratamento do hipertireoidismo, 957
Adrenocortical, hiperfunção, 979-980
Adrenocorticosteroides, equivalentes de potência, 980, 981*q*
Adrenocorticotrófico, hormônio (ACTH)
concentração, linha de base sérica, na avaliação de insuficiência adrenocortical, 975
no manejo de convulsões, 718
para doenças não endócrinas, 980-982
Adrenoleucodistrofia, 746*q*-747*q*
Adultos, vacinação com DTPa para, 266-267
Adutor, estiramento, relacionado com esportes, 811
Advocacia pediátrica, 236
Aérea, viagem, 1285
otalgia durante, 1285
Aférese, produtos/procedimentos, 877*q*, 879-880
Afogamento
definição, 317
prevenção, orientação preventiva, 231-232
Africano, tifo do carrapato, no viajante em retorno, 1296*q*
Aftosa, estomatite, 400
recorrente, 475
Agamaglobulinemia
congênita, autossômica recessiva, 926*q*, 927
ligada ao X, 925-926, 926*q*
Agamaglobulinemia congênita recessiva, 926*q*, 927
agamaglobulinemia congênita, 926*q*, 927
distúrbios metabólicos, 1044
fibrose cística, 1043
herança, 1029, 1029*f*
perda auditiva neurossensorial, 1043-1044
síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 1043, 1043*f*
síndrome hiper-IgM, 928
AME, 1044
Aganglionar, megacólon congênito, 609-610, 611*q*
AGE. *Ver* Ácidos graxos essenciais
Agenesia
do corpo caloso, 734
pulmonar, 504-505
Agitação, cuidados paliativos para, 917*q*
α-agonista, diretrizes, 201*q*
β-agonista, no tratamento da asma, 1065
β_2-agonista de ação prolongada (LABA), no tratamento da asma,1063-1065
β_2-agonista, de ação rápida, para asma potencialmente fatal, 367
Água, para dificuldade respiratória em lactentes recém-nascidos, 21
Aguda
apendicite, 607-608
ataxia cerebelar 745, 748
bursite,785

diarreia, 615-616
avaliação parasitológica, 1221, 1225*f*
encefalopatia bilirrubínica 14, 14*q*
epiglotite, infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1200, 1201
faringite linfonodular 1119
miosite, benigna da infância, 768
nefrite, intersticial, 681
pancreatite, 667-669
paralisia flácida, síndromes se apresentando como, 759-762, 760*q*-761*q*
achados clínicos, 759, 760*q*
achados laboratoriais, 759, 760*q*
complicações, 759, 761
descrição, 759
diagnóstico diferencial, 759
sinais e sintomas, 759, 760*q*
tratamento, 761-762
rinite viral 468-470, 469*f*
achados clínicos, 468-469, 469*f*
causas, virais, 1107-1108, 1110
descrição, 468
incidência, 468
tratamento, 331, 469-470, 469*f*
rinossinusite bacteriana (RSBA) 470-471, 472*f*
tireoidite, 956
toxoplasmose no hospedeiro imunocomprometido, 1234
Agudo, abdome, diagnóstico diferencial, 622*q*
Agulha, cricotiroidotomia com, no manejo da via respiratória, 308
AHAI. *Ver* Anemia hemolítica autoimune
Aids
estadiamento da doença por HIV e, 1149*q*, 1151, 1151*q*
manifestações oculares, 426-427
AIJ. *Ver* Juvenil, artrite idiopática
AINEs. *Ver* Anti-inflamatórios não esteroides
Ajuste, transtornos de, 190
Alagille, síndrome de, colestase neonatal devido a, 636*q*
Albers-Schönberg, doença de, 782
Albinismo, 423
Albumina, efeitos sobre exsanguineotransfusão para hiperbilirrubinemia indireta, 16, 16*q*
Albuterol, no tratamento da asma, 1065
Alcalina, diurese, em tratamento de envenenamentos, 326
Alcalinização urinária no tratamento de envenenamentos, 326
Álcalis, envenenamento por, tratamento, 333
Alcaloides da beladona, envenenamento por, tratamento, 322
Alcalose
hipocaliêmica, congênita, 692
metabólica, 1306-1307
respiratória, 1307
Alcatrão, preparados de, no tratamento da dermatite atópica, 1075
Álcool
abuso de, durante a gravidez, efeitos sobre lactentes, 23-24, 24*q*
defeitos congênitos relacionados com, 102-103
distúrbio do neurodesenvolvimento relacionado com, 102
efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
etílico, envenenamento, tratamento, 327, 330
Aldosterona, 1299-1300
Aleitamento materno, icterícia por 282, 284
Alélica, heterogeneidade, definição, 1028
Alergia. *Ver também* Reações alérgicas; tipos específicos e Alérgicos, distúrbios
ao látex, 1083-1084
imunizações e, 246
medicamentosa, exantema avermelhado em, 1111*q*
Alérgica
conjuntivite, 420-421, 420*f*, 421*q*
rinite, 473
rinoconjuntivite, 1068-1072. *Ver também* Rinoconjuntivite alérgica
Alérgico, exantema, DAE e, 717
Alérgicos, distúrbios, 1054-1088. *Ver também* distúrbios específicos, p. ex., Asma
alergia alimentar, 1085-1087, 1086*q*
alergia ao látex, 1083-1084
anafilaxia, 1078-1081, 1079*q*
angioedema, 1076-1078
asma, 1054-1068
dermatite atópica, 1072-1076
prevalência, 1054
reações medicamentosas, 1081-1085. *Ver também* fármaco específico ou classe de fármacos, p. ex., Agentes antimicrobianos, reações adversas
ácido acetilsalicílico, 1084-1085
agentes antimicrobianos, 1081-1083
agentes quimioterápicos, 1085
agentes retrovirais, 1085
AINEs, 1084
insulina, 1084
relacionados com agentes biológicos, 1085
relacionados com insetos, 1087-1088
relacionados com meios de contraste, 1084
rinoconjuntivite alérgica, 1068-1072
urticária, 1076-1078
vacinas, 1084
Alérgicos, testes, na prevenção de OMA, 462-463
Alimentação complementar, 285-286
Alimentar, alergia, 1085-1087, 1086*q*
achados clínicos, 1086
achados laboratoriais, 1086-1087
considerações gerais, 1085-1086
diagnóstico diferencial, 1087
prognóstico, 1087
sinais e sintomas, 1086
tratamento, 1087
Alimentar, transtorno, 159-170. *Ver também* transtornos específicos, p. ex., Anorexia nervosa
anorexia nervosa, 161-166, 161*q*-163*q*, 165*q*
bulimia nervosa, 166-168, 167*q*
causas, 159-160
TASOE, 169, 169*q*
incidência, 159, 160
fatores predisponentes, 160-161
Alimentar, trato, corpos estranhos no, 599
Alimentares, transtornos, 87-88
Aloanticorpos plaquetários, trombocitopenia associada a, 861-862
Alogênico, transplante, 908
Aloimune, trombocitopenia neonatal, 861-862
Alopecia *areata*, 398-399, 398*q*
Alpers, doença de, 742*q*-743*q*
Alport, síndrome de, 680*q*, 681
Alta frequência, ventilação oscilatória de (VOAF), 365 para SDRA, 361
Alta hospitalar precoce, de recém-nascidos, 8, 10*q*
Alta, estatura, 951-952, 952*q*
Alta, obstrução intestinal, 642
ALTE. *Ver* Eventos com aparente risco de vida
Alterados, estados de consciência, 703-705, 703*q* 705*q*
considerações gerais, 703, 703*q*
prognóstico, 704-705
tratamento, 703-704, 705*q*
Altitude elevada, enjoo de, 1286
Alto, sangramento gastrintestinal, em recém-nascidos, 47
Altura-alvo, 945
Alucinógenos
efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
envenenamento, tratamento, 342-344
Alveolar-arterial, diferença de oxigênio, 351*q*
na insuficiência respiratória aguda, 356
AMA. *Ver* American Medical Association
Amarela, febre
no viajante em retorno, 1297*q*
vacinação, 271
relacionada com viagem, 1289
Ambientais, fatores, relacionados à dismorfologia, 1034-1035
Ambiental, temperatura
alteração da, distúrbios devidos a, 315-317
efeitos sobre consumo de oxigênio e temperatura corporal, 31, 31*f*
Ambiente
na investigação de trauma, avaliação, 310
riscos relacionados ao, prevenção de, no manejo de distúrbios do trato respiratório, 492
transtornos alimentares relacionados ao, 159-160
Ambígua, genitália, 966-969, 968*f*
androgênica, distúrbios de ação, 968-969
causas, 966
distúrbios da diferenciação das gônadas, 966-967
distúrbios da esteroidogênese, 968, 968*f*
síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 969
síndrome VATER, 969
síndrome WAGR, 969
Ambliopia, 437-438
Ambulatoriais, serviços, ambulatório, 220-239. *Ver também* Ambulatório/consultório, pediatria de
Ambulatorial/de consultório, pediatria, 220-239
aconselhamento, 234-235
anamnese, 220-221, 221*f*, 222*q*
assuntos de advocacia, 236

assuntos gerais comuns, 236-239, 237*q*, 239*q* *Ver também* assuntos específicos, p. ex., Febre
avaliação de perda auditiva, 469
consultas de cuidados agudos, 233
consultas de supervisão da saúde, 223-233, 224*f*-225*f*, 227*q*, 228*q*, 230*q*, 231*f*. *Ver também* componentes específicos e Saúde, consultas de supervisão da
consultas pré-natais, 233-234
consultas, 235
deficiência do crescimento, 238-239, 239*q*
exame físico, 221-222
exames físicos para esportes, 234
febre, 236-238, 237*q*
importância da, 220
manejo de doenças crônicas, 234
orientação preventiva, prevenção de lesões acidentais, 230-232, 230*q*, 231*f*
pediatria comunitária, 236
saúde mental e comportamental integrada, 235
uso da internet, 236
uso do telefone, 235-236
Ambulatório, serviços de pacientes externos. *Ver* Ambulatorial/de consultório, pediatria
Ameaça a outros, notificação obrigatória de, pelo médico, 178
Amebas, de vida livre, 1239-1240
Amebiano, abscesso hepático, 664-665
Amebíase, 1235-1237, 1236*t*
achados clínicos, 1235-1236
achados diagnósticos, 1236
considerações gerais, 1235
no viajante em retorno, 1297*q*
prevenção, 1236-1237
sinais e sintomas, 1235-1236
tratamento, 1236-1237, 1236*q*
Amenorreia, 127-131, 127*q*, 128*q*, 129*f*-131*f*, 132*q*
causas, 971, 971*q*
diagnóstico diferencial, causas relacionadas a sítios, 127*q*
exame físico, componentes, 128, 128*q*
lesão cerebral e, 818
primária
avaliação, 127-129, 127*q*, 128*q*, 129*f*-131*f*, 132*q*
definição, 127
secundária
avaliação, 127-129, 127*q*, 128*q*, 129*f*-131*f*, 132*q*
puberdade retardada devido a, 971, 971*q*
American Academy of Pediatrics (AAP), *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents* da, 106
campanha "Back-to-Sleep" (de volta ao sono) da, 534-535, 534*q*
diretrizes de puericultura e de triagem, 92
Policy Statement on Community Pediatrics da, 172
sobre SMSL, 534-535, 534*q*
sobre uso de substâncias melhoradoras de desempenho, 150
American Cancer Society, diretrizes de triagem do câncer cervical, 126
American College of Obstetricians and Gynecologists, diretrizes de triagem com Papanicolaou, 126
American Medical Association (AMA), GAPS da, 152
AME. *Ver* Espinal, atrofia muscular
Aminas, hormônios, 943
Aminoácidos, metabolismo dos, distúrbios do, 1001-1006
distúrbios do ciclo da ureia, 1001-1002
doença da urina em xarope de bordo, 1004
fenilcetonúria, 1002-1003
hiperfenilalaninemias, 1003
hiperglicemia não cetótica, 1005-1006
homocistinúria, 1005
soluções de, IV, necessidades, 296*q*, 297
tirosinemia hereditária, 1004
Aminofilina, para asma potencialmente letal, 368
Aminoglicosídeo, 1094*q*, 1105
Aminopenicilinas, 1101
Aminossalicilato, no tratamento de DII, 629
Amiodipina, para hipertensão renal, 690*q*
Amioplasia congênita, 780-781
Amniocentese, em genética perinatal, 1052
Amniótico, líquido, corado de mecônio, reanimação após, 29
Amostras fetais, análise, em genética perinatal, 1052-1053
Amoxicilina, no tratamento de OMA, 459, 459*f*
Amoxicilina-clavulanato, no tratamento de OMA, 450-460, 459*q*
Ampicilina, 1093*q*
enterococos resistentes a, infecções com, 1166
enterococos sensíveis a, infecções com, 1166
Ampliada, assistência, para problemas emocionais e comportamentais, 172
Amputação, congênita, 778
Anabólicos, esteroides, efeitos sistêmicos, 149*q*
Anafilactoide, púrpura, 860-870
reações, causas, 1079*q*
Anafilaxia, 1078-1081, 1079*q*
achados clínicos, 1078-1079
achados laboratoriais, 1079
causas, 1079*q*
complicações, 1079
considerações gerais, 1078
diagnóstico diferencial, 1077
prevenção, 1079-1080
prognóstico, 1080-1081
sinais e sintomas, 1078-1079
tratamento, 1080
Anal
estenose, 612
fissura, 610-611
intercurso, entre adolescentes, 1263
Analgesia/analgésicos
controlados pelo paciente, para dor aguda, 915, 915*q*
em procedimentos, para emergências e lesões traumáticas, 319-320
em UTI, 373*q*, 374-376
não opioides
para dor aguda, doses, 912, 914*q*
no paciente ventilado, 364
opioides, em UTI, 373*q*, 374-375
Analítica, instrumentação, 1310
variações, 1310
Analíticos, métodos de detecção, 1310
Anaplásico, de células grandes, linfoma
Ancilóstomo, 1241-1242
Androgênios
ação dos, distúrbios da, 968-969
defeito de receptor dos, retardo da puberdade devido a, 971, 971*q*
Anedonia, depressão e, 185*q*
Anel, cromossomo em, 1022-1023, 1023*f*
Anemia, 832-852. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Anemias hemolíticas congênitas
abordagem da criança com, 834-836, 835*f*, 836*f*
aplasia eritrocitária pura, 836-838
aplásica
adquirida, 833-834
constitucional, 832-833
avaliação inicial, 58
avaliação, 835, 835*f*
causas, 58
de Diamond-Blackfan, 836-837
de Fanconi, 832-833
fenótipo, 1026*q*
distúrbios crônicos e, 840-841
eliptocitose hereditária, 842
em lactentes pré-termo, 37
em recém-nascidos, 58
eritroblastopenia transitória da infância, 837-838
esferocitose hereditária, 841-842
ferropriva, 838-840
hemolítica
adquirida, 850-852, 851*q*
não imune, 852
autoimune, 850-852, 851*q*. *Ver também* Anemia hemolítica autoimune (AHAI)
congênita, 841-850. *Ver também* Anemias hemolíticas congênitas
hipoplásica, congênita, 836-837
hipotireoidismo e, 841
infecções parasitárias e, 1223*q*
inflamação crônica e, 840
insuficiência renal crônica e, 840-841
megaloblástica, 839-840
nutricional, 838-840
por deficiência de ferro, 838-840
Anemia aplásica adquirida, 833-834
Anemia aplásica constitucional, 832-833
Anemia hemolítica autoimune, (AHAI), 850-852, 851*q*
achados clínicos, 850-851
achados laboratoriais, 851, 851*q*
classificação, 851, 851*q*
complicações, 851
considerações gerais, 850
diagnóstico diferencial, 851
prognóstico, 852

sinais e sintomas, 850-851
tratamento, 852
Anemia hemolítica, adquirida, 850-852, 851*q*
não imune, 852
Anemia hipoplásica congênita, 836-837
Anemias hemolíticas congênitas, 841-850
defeitos da membrana eritrocitária, 841-850
distúrbios do metabolismo das hemácias, 849-850
hemoglobinopatias, 842-849, 843*f*, 843*q*, 847*q*, 850*q*
Anencefalia, riscos empíricos, 1032*t*
Anestesia/anestésicos
em UTI, 372-375, 373*q*
local
envenenamento, tratamento, 330-331
reações adversas, 1084
Aneurismático, cisto ósseo, 795
Anfetamina
efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
envenenamento, tratamento, 330
sais, indicações, 200*q*
Angelman, síndrome de, 1045
avaliação genética, 1051
Angina de Ludwig, 479
Angiocardiografia, na avaliação do sistema cardiovascular, 543-544, 544*f*
Angioedema, 1076-1078
achados clínicos, 1077
achados laboratoriais, 1077
complicações, 1077
considerações gerais, 1076-1077
descrição, 1076
diagnóstico diferencial, 1077
hereditário, deficiência do inibidor de esterase C1 e, 937
prevalência, 1076
prognóstico, 1078
sinais e sintomas, 1077
tratamento, 1078
Angiografia
cerebral, na avaliação neurológica, 702
por ressonância magnética, na avaliação neurológica, 701
Angiomatose
encefalofacial, 740-741
retinocerebelar, 741
Angiostrongylus cantonensis, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
Angiotensina, enzima conversora da (ECA), inibidores da, em tratamento da insuficiência cardíaca, 546
Anilina, envenenamento, tratamento, 340-341
Animais, mordeduras de, 318
Aniridia, 422-423,422*f*
Anomalias
anorretais congênitas, 611-612
do parênquima renal, 678
do trato urinário distal, 678-679
Anorexia
assistência paliativa para, 917*q*
nervosa, 161-166, 161*q*-163*q*, 165*q*
achados clínicos, 161-162, 161*q*
complicações, 162-164, 163*q*
a curto prazo, 162-163, 163*q*
a longo prazo, 163-164, 163*q*
crianças nascidas de mães com, efeitos, 164
critérios diagnósticos, 161, 161*q*
dados de mortalidade, 164
deficiência de zinco em, 166
achados laboratoriais, 162, 162*q*
perguntas de triagem, 161, 161*q*
diagnóstico diferencial, 162
evolução, 169
leptina em, 159
sinais e sintomas, 161-162
tratamento, 164-166, 165*q*
abordagem geral, 164-165
ambulatorial, 166
farmacoterapia, 166
hospitalar, 165-166, 165*q*
nutricional, 165
Anorretais, anomalias congênitas, 611-612
Anquiloglossia, 485
Ansiedade, recusa à escola com base em, 193-195, 194*q*
achados clínicos, 194
complicações, 194
considerações gerais, 193-194, 194*q*
descrição, 193-194, 194*q*
diagnóstico diferencial, 194, 194*q*
prognóstico, 195
tratamento, 194-195
Ansiedade, transtornos de, 193-196, 194*q*-196*q*. *Ver também* transtornos específicos
adolescentes, abuso de substâncias e, 153*q*
diagnóstico diferencial, 196*q*
fobia específica, 195*q*
fobia social, 195*q*
prognóstico, 196
transtorno de estresse pós-traumático, 195*q*
recusa à escola com base em ansiedade, 193-195, 194*q*
sinais e sintomas, 195*q*
transtorno da ansiedade de separação, 195*q*
transtorno de ansiedade generalizada, 195-196, 195*q*
transtorno do pânico, 195*q*
Antebraço, lesões, relacionadas com esportes, 808-809
Antecipação
genética, 1032-1033
transtornos associados a, 1045-1046
Anterior, uveíte, 424-425
Anteversão femoral, 784
Antibacterianos, agentes
grupos, 1093*q*-1094*q*
orais, diretrizes para o uso, 1096*q*
parenterais, diretrizes para o uso, 1095*q*
Antibióticos. *Ver* Antimicrobianos, agentes; Antimicrobiana, terapia
Anti-CD20, anticorpos monoclonais, no tratamento de PTI, 861
Anticoagulantes, deficiências intrínsecas de, 872
Anticolinesterase
inibidor de, no tratamento da síndrome miastênica, 770
testes de inibidor de, na avaliação da síndrome miastênica, 769
Anticonvulsivantes, uso materno, efeitos genéticos, 1052
Anticorpos
anti-EBV, 1132
antifosfolipídeos, 871-872
deficiências, avaliação, 922-924, 922*q*
hemólise mediada por, 12
heterófilos, na mononucleose infecciosa, 1132
monoclonais, anti-CD20, no tratamento de PTI, 861
síndromes de deficiências de, 925-929, 926*q*. *Ver também* distúrbios específicos
hipogamaglobulinemia adquirida, 928
agamaglobulinemia congênita autossômica recessiva, 926*q*, 927
agamaglobulinemia ligada ao X, 925-926, 926*q*
considerações gerais, 925
deficiência de IgA, 926*q*, 928-929
deficiência de IgG, 926*q*, 928-929
deficiências seletivas de imunoglobulinas, 926*q*, 928-929
hipogamaglobulinemia transitória infantil, 926*q*, 928
imunodeficiência variável comum, 926*q*, 927-928
síndrome de hiper-IgM autossômica recessiva, 928
testes de, na avaliação da síndrome miastênica, 769
Antidepressivos, 202-205, 203*q*, 205*q*. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Seletivos, inibidores, da recaptação de serotonina (ISRS)
"avisos tarja preta" sobre, 117
cíclicos, envenenamento, tratamento, 334-335
diretrizes, 201*q*
em crianças e adolescentes, 185, 185*q*
envenenamento, tratamento, 334-335, 342-344
para TEPT, 198
ISRS, 202-204, 203*q*
tricíclicos, 205
diretrizes, 2011*q*
para TDAH, 204
para TOC, 196
Antidiurético, hormônio (ADH), 1299
fisiologia, 952
Anti-EBV, anticorpos 1132
Antiepilépticos, fármacos (DAE), no tratamento de convulsões, 715-718, 716*q*
aconselhamento relacionado com, 715
assistência de seguimento, 715
descontinuação, 715,717
efeitos colaterais, 716*q*, 717-718
estratégia, 715
manejo a longo prazo, 715,717
níveis sanguíneos, 717
tipos, 716*q*
Antifosfolipídeos, anticorpos, 871-872
Antígeno-anticorpo, reações, 1310
Anti-histamínicos
envenenamento, tratamento, 331
na UTI, 374
no tratamento da anafilaxia, 1080

no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1070, 1071
no tratamento da urticária, 1078
no tratamento do angioedema, 1078
Anti-IgE, no tratamento da asma, 1065-1066
Anti-infecciosa, terapia, no tratamento da dermatite atópica, 1075
Anti-inflamatórios, não esteroides (AINE)
na UTI, 375
no tratamento de AIJ, 827
reações adversas, 1084
Antimicrobiana, terapia, 1089-1106. *Ver também* Antimicrobianos, agentes
alteração de dose, 1090, 1092, 1094, 1095*q*, 1096*q*
mensuração do nível sanguíneo, 1090, 1092, 1094, 1095*q*, 1096*q*
princípios, 1089-1090, 1090*q*-1097*q*
seleção de agentes, processo de tomada de decisão na, 1089-1090, 1090*q*
testes de sensibilidade, 1090
Antimicrobianos, agentes. *Ver também* agentes específicos e Antimicrobiana, terapia
aminoglicosídeos, 1105
grupos, 1093*q*-1094*q*
orais, diretrizes para uso, 1096*q*
parenterais, diretrizes para uso, 1095*q*
azalídeos, 1103-1104
aztreonam, 1103
carbapenens, 1103
cefalosporinas, 1102-1103
clindamicina, 1104
daptomicina, 1106
diarreia crônica devido a, 616-617
diretrizes para uso, 1095*q*-1097*q*
em odontologia, 450
em tratamento na UTI, 694-695
empíricos, escolhas iniciais, indicações, 1099-1100
fluoroquinolonas, 1105-1106
glicopeptídeos, agentes, 1101-1102
macrolídeos, 1103-1104
metronidazol, 1106
na prevenção de OMA, 462
na prevenção em UTI, 695
no tratamento de diarreia, 1185
no tratamento de DII, 629
no tratamento de OMA, 459-460, 459*q*, 461*f*
novos, usos, 1094, 1097
oxazolidinonas, 1102
para o choque, 352
para rinossinusite recorrente, 473
penicilinas, 1101
profiláticos, 1079-1099, 1098*q*
quinupristina/dalfopristina, 1102
reações adversas, 1081-1083
achados clínicos, 1082
achados laboratoriais, 1082
prognóstico, 1083
sinais e sintomas, 1082
tratamento, 1082-1083
sensibilidade de microrganismos, 1091*q*-1092*q*
sistêmicos, para acne, 388*q*, 389
sulfonamidas,1104
tetraciclinas, 1104-1105
tópicos, para acne, 388, 389*q*
Antipruriginosos, agentes, no tratamento da dermatite atópica, 1075
Anti-pseudomonas, penicilinas, 1101
Antipsicóticos
atípicos, 206-208
efeitos adversos, 209
interações medicamentosas, 210
triagem médica inicial, 209
seguimento médico, 210
típicos, 206-210
diretrizes, 201*q*
tipos, 207-210, 209*q*
Anti-Rh(D), imunoglobulina, no tratamento de PTI, 860-861
Antirretrovirais, fármacos
aprovados pelo FDA, 1154*q*-1155*q*
para infecção por HIV, 1153, 1155, 1155*q*
Antitireoide, agentes, no tratamento do hipertireoidismo, 957
Antitoxina, no tratamento de diarreia, 1185
α_1-Antitripsina, deficiência de
doença hepática devido a, 653-654
colestase neonatal devido a, 636*q*
Antitrombina, deficiência de, 871
Antivirais, agentes, tópicos, para infecções por HSV, 1124
Antro, lavagem do, para rinossinusite recorrente, 473
Anular, pâncreas, 603
Ânus
deslocamento anterior, 611-612
do recém-nascido, exame, 6
imperfurado, 612
AOC, pílulas. *Ver* Anticoncepcionais orais combinados,
Aorta
coarctação da, 556-557
doenças da, 560-561
AOS, síndrome de. *Ver* Obstrutiva, apneia do sono, síndrome de
Aparente risco de vida, eventos com (ALTE), em lactentes, 532-533, 532*q*
Apendicite aguda, 607-608
Apgar, contagem de, 4, 4*q*
Aplasia eritrocitária pura, 836-838
Aplásica, anemia
adquirida, 833-834
constitucional, 832-833
Apneia
definição, 33
do sono
central, 531
obstrutiva, 531
em lactentes prematuros, 33-34, 33*q*
achados clínicos, 33
causas, 33*q*
considerações gerais, 33, 33*q*
prognóstico, 34
tratamento, 34
Apofisite
do polo inferior da patela, relacionada com esportes, 813
do tubérculo tibial, relacionada com esportes, 813
pélvica, relacionada a esportes, 812
APS. *Ver* Síndrome poliglandular autoimune
Ar, síndromes de vazamento de, 529-530
Aranhas, picadas de, envenenamento, tratamento, 346-347
Arginina, suplementação de, para pacientes criticamente enfermos, 377
Arginina-vasopressina, fisiologia, 952
Aripiprazol, 208
Arlequim, alteração da cor, em recém-nascidos, 383-384
Arnold-Chiari, malformações de, 733
Arrepios, 714*q*
Arritmia
em recém-nascidos, 44
sinusal, 585
Arsênico, envenenamento, tratamento, 331-332
Artelhos, baqueteamento, no exame extracardíaco, 538-539
Artemis, deficiência de, 931
Arterial
hemogasometria, 363
na asma potencialmente letal, 366
na avaliação do sistema cardiovascular, 543, 543*q*
na insuficiência respiratória aguda, 356
sangue, conteúdo de oxigênio do, 348-349, 351*q*
Articular, líquido, análise do, 826, 826*q*
Articulares, infecções, 788-791
Artrite
causas, viral, 1108*q*
degenerativa, 785
doença de Lyme e, tratamento, 1219
idiopática juvenil, 825-828, 826*q*. *Ver também* Juvenil, idiopática, artrite (AIJ)
monoarticular, gonorreica, 1178
piogênica, 790
reativa, pós-estreptocócica, 1161
tratamento, 1162-1163
reumatoide juvenil, erupção avermelhada em, 1112*q*
séptica, 1171
infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1200, 1201
tratamento, 1173
tuberculosa, 790
Artrogripose múltipla congênita, 780-781
Ascaridíase, 1240-1241
Ascite quilosa, 613-614
Ascórbico, ácido, deficiência de, aspectos clínicos, 286*q*
Asfixia
perinatal, 26, 26*f*
desfecho a longo prazo de, 29-30
sinais e sintomas, 29*q*
Asma, 1054-1068
achados clínicos, 1055-1056, 1056*f*
achados laboratoriais, 1055-1056, 1056*f*
aguda, tratamento, 1066-1067
alta do paciente, 1067
manejo no departamento de emergência oficial, 1067
medidas gerais, 1066
tratamento domiciliar, 1066-1067
tratamento hospitalar, 1067
alças de volume de fluxo em, 1056*f*

broncospasmo induzido por exercício e, 1066
complicações, 1057
considerações gerais, 1054
controle de, classificação, 1059, 1060*q*-1061*q*
crônica, tratamento, 1057-1066, 1058*q*-1064*q*
β-agonistas, 1065
ajustes a, 1059, 1060*q*-1061*q*
albuterol, 1065
anti-IgE, 1065-1066
corticosteroides, 1063, 1064*q*
inalados, 1063, 1064*q*
fluticasona, 1064-1065
imunoterapia, 1066
LABA, 1063-1065
levalbuterol, 1065
medidas gerais, 1057-1061, 1058*q*-1061*q*
diagnóstico diferencial, 1056-1057, 1057*q*
estudos de imagem, 1056
gravidade da, 1055-1060, 1058*q*
avaliação, 1057-1059, 1058*q*-1059*q*, 1061
condições que aumentam a, 1057
longo prazo, controlador de medicações a, 1063
abordagem passo a passo a, 1061-1063, 1062*q*
avaliação da gravidade em, 1057-1059, 1058*q*-1059*q*, 1061
encaminhamento em, 1066
farmacológico, 1061-1066, 1062*q*-1064*q*. *Ver também* agentes específicos
medicações de alívio rápido, 1063, 1065
monitoramento em, 1066
montelucaste, 1065
nedocromil, 1063-1064
omalizumabe, 1065-1066
salmeterol, 1064
teofilina, 1064
zafirlucaste, 1065
potencialmente letal, 365-369
achados clínicos, 366
aspecto geral, 366
complicações, 367
diagnóstico diferencial, 366-367
fatores anatômicos, 366
patogênese, 366
prevenção, 366
prognóstico, 366
tratamento, 367-368
prognóstico, 1067-1068
rinoconjuntivite alérgica e, 1068
sinais e sintomas, 1055
tratamento, 1057-1067, 1058*q*-1064*q*. *Ver também* Asma, aguda; Asma, crônica; Asma, potencialmente fatal
Aspergillus sp., infecções fúngicas devido a, 1259, 1260*q*
Aspiração
pneumonia de, 516-517, 516*q*
síndromes de, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 20
Asplenia, 874
Asséptica, meningoencefalite, LCS em, 699*q*
Assist, controle, na ventilação mecânica, 363
Assistidas, tecnologias reprodutivas, genética perinatal relacionada com, 1052
Associação, definição, 1035
Asteatótico, eczema, 396
Astigmatismo, 403
Astrocitoma, 890, 891*q*
Ataxia, 745, 748-750
cerebelar aguda, 745, 748
DCD, 749, 750*q*
de Friedreich, 749, 1046
distúrbios de degeneração espinocerebelar, 749
dominante, 749
hereditária, 749
polimioclonia-opsoclono, síndrome infantil de, 748
Ataxia-telangiectasia, 750, 750*q*, 933
causas, 750*q*
fenótipo, 1026*q*
Atáxica, paralisia cerebral, 775*q*
causas, 750*q*
Atazanavir, 1154*q*
Atenção, transtorno do deficit de, hiperatividade, (TDAH), 94-95, 94*q*
abuso de substâncias por adolescentes e, 153*q*
apresentações clínicas, 187*q*
genética e, 94
prevalência, 94
sintomas, 94
subtipos, 94*q*
tratamento, 94-95, 200-202
farmacológico, 200-202
contraindicações, 201
doses, 202
efeitos adversos, 201
indicações, 201
interações medicamentosas, 201
triagem clínica inicial, 201
seguimento clínico, 201
Aterosclerose, prevenção, 581
Atípica, síndrome hemolítico-urêmica (SHUa), 937-938
Atípicas, pneumonias, 513-514
Ativado, fator VII, para o choque, 354
Atividade
avaliação, 292, 292*q*
como fator nas necessidades nutricionais de pacientes criticamente enfermos, 376, 377*q*
Atlantoaxial, instabilidade, relacionada com esportes, 805
Atletas. *Ver também* Esportivas, lesões; Esportiva, medicina
SARM adquirida na comunidade em, 804
Atomoxetina, cloridrato de, para TDAH, 95
dose, 202
Atônica, diplegia, 775*q*
Atópica, dermatite, 394-395, 1072-1076
achados clínicos, 1072-1073
achados laboratoriais, 1072-1073
complicações, 1073
considerações gerais, 1072
descrição, 1072
prognóstico, 1076
sinais e sintomas, 1072
tratamento, 1073-1076
agentes antipruriginosos, 1075
corticosteroides, 1074
curativos úmidos, 1075
hidratação, 1074
inibidores tópicos da calcineurina, 1074-1075
medidas gerais, 1073-1074
oclusivos, 1074
para doença recalcitrante, 1075-1076
preparados de alcatrão, 1075
terapia anti-infecciosa, 1075
terapias experimentais/não comprovadas, 1076
umidificadores, 1074
Atovaquone/proguanil
na prevenção da malária, 1293*q*
para malária, 1229*q*
Atresia
biliar, 639-640
de coanas, 473
duodenal, 602
esofágica, em recém-nascidos, 44
intestinal, 494
laríngea, 494
pulmonar
com defeito do septo ventricular, 564
com septo ventricular intacto, 564-565
tricúspide, 565-566
Atresia/estenose intestinal, 603-604
Atrial, *flutter*, 587
Atrioventricular, bloqueio
achados clínicos, 593
completo, 592, 593*f*
do primeiro grau, 592
do segundo grau, 592, 592*f*
condução, distúrbios da, 591-594, 593*f*
considerações gerais, 591
síncope, 593-594
tratamento, 593
Atrofia
muscular espinal (AME), 766*q*-769*q*
óptica, 434-435
Atropina
difenoxilato, envenenamento, tratamento com, 335
para emergências, 305*q*, 306*q*
Audição, perda de, 466-488
adquirida, 467
audiológica, 467-468
avaliação clínica em consultório, 467
condutiva, 466
congênita, 466-467
detecção, em consultas de supervisão da saúde, 227
encaminhamento, 468
identificação, 467-468
neurossensorial, 466, 1043-1044
prevenção, 468
tratamento, 468
Auditiva, triagem, 227
em recém-nascidos, 8, 10, 467
Ausculta, no exame cardiovascular, 536-537, 537*q*, 538*q*

Autismo
  avaliação, 96-98, 97*f*
    genética, 1051
  CAM para, 98
  descrição, 96, 1051
  transtornos do espectro do, 96-99, 96*q*, 97*f*
    avaliação, 96-98, 97*f*
    causas, 96
    critérios diagnósticos, 96, 96*q*
    National Research Council sobre, 98
    prevalência, 96
Autócrina, definição, 943
Autoimune
  hepatite, 651-652
  tireoidite crônica, 956
  trombocitopenia neonatal, 862
Autólogo, transplante, 908
Autonômica
  crise, 761
Autossômica, hipocalcemia dominante, 960
AV, taquicardia nodal, de reentrada, 587
Avançado, planejamento da assistência, em assistência terminal, 919
Avascular, necrose, do fêmur proximal, 791-792, 791*q*
AVDN, método, na avaliação do nível de consciência, 309, 309*q*
Aversão femoral, 784
Avulsão
  do tendão extensor, relacionada com esportes, 810
  fratura de, do quadril, relacionada com esportes, 810
Azalídeos, 1093*q*, 1103-1104
Azatioprina, no tratamento de DII, 629
Azitromicina, 1103-1104
Aztreonam, 1103

B, células, linfoma de, grandes, 895*q*
B_2, desdobramento anormal, 536, 537*q*
Babá, cotovelo da, 787
Babesiose, 1227, 1233
  no viajante em retorno, 1297*q*
Bacilar, disenteria, 1193-1194
Bacilo Calmette-Guérin (BCG), vacina, 270
  na prevenção de TB, 1206
"Back-to-Sleep", campanha, da AAP, 534-535, 534*q*
Bacteriana
  colonização, relacionada com OMA, 454
  conjuntivite 419
  meningite 755-756, 755*q*
    LCS em, 699*q*
  pneumonia, 509-511
    achados clínicos, 510
    achados laboratoriais, 510, 515-516
    agentes antimicrobianos para, 1100
    complicações, 510
    considerações gerais, 510
    diagnóstico diferencial, 510
    estudos de imagem, 510, 515-516
    prognóstico, 511
    sinais e sintomas, 510
    tratamento, 510-511
  traqueíte, 496
  vaginose, 1276-1277
    tratamento, 1268*q*
Bacteriemia, infecções pneumocócicas e, tratamento, 1169-1170
Bailey, rastreador do neurodesenvolvimento infantil, 226
Baixa estatura, 945-951, 946*q*, 947*f*-950*f*
  avaliação clínica, 951
  causas, 945-951, 946*q*
  descrição, 945
  desproporcional, 951
  familiar, 945, 946*q*, 947*f*
  GHD, 946-949, 949*f*, 950*f*
  PIG/CIUR, 949, 951
  psicossocial, 951
  retardo do crescimento constitucional, 945, 946*q*, 948*f*
  sindrômica, 951, 1050
Baker, cisto de, 795
Ballard, escala de, na avaliação da maturação fetal, em recém-nascidos, 2*q*
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de, 1050
Baqueteamento, de dedos/artelhos, no exame extracardíaco, 358-359
Barbitúricos
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
  em procedimentos, 319
  envenenamento, tratamento, 332
  na UTI, 374
  para PIC aumentada, 371-372
Bariátrica, cirurgia, para adolescentes obesos, 120
Barreira, métodos contraceptivos de, 137*q*, 139-140
Bartter, síndrome de, 692
Basal, concentração sérica de ACTH, na avaliação da insuficiência adrenocortical, 975
Bases
  envenenamento, tratamento, 333
  para preparados tópicos, 381-383, 383*q*
Bassen-Kornzweig, doença de, 744*q*-745*q*
  causas, 750*q*
Baterias, em forma de disco, envenenamento, 336
Batimentos atriais prematuros, 585, 586*f*
BCG. *Ver* Bacilo Calmette-Guérin, vacina
"Bebê, cárie dentária da mamadeira do", 445
Becker, distrofia muscular (DMB), 764*q*-765*q*, 1044
Beckwith-Wiedemann, síndrome de, 1045
Beclometasona, doses, 1064*q*
BECTD. *Ver* Epilepsia benigna da criança com espículas centrotemporais
Beisebol, diretrizes de limites para arremesso, 809, 809*q*
Beladona, alcaloides da, envenenamento, tratamento, 322
Bell, paralisia de, 771
  doença de Lyme e, tratamento, 1220
Benigna
  glossite, migratória, 484
  hipotonia congênita 766*q*-767*q*, 774*f*
Benzodiazepínicos
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
  na UTI, 372-373, 373*q*
Berçário, exame do recém-nascido no, 5-7. *Ver também* partes específicas do corpo e recém-nascido, anamnese
Bexiga neurogênica, 823
Bicarbonato, para emergências, 306*q*
Bicicleta, lesões, prevenção, orientação preventiva, 231
Bicúspide, valva aórtica, 560
Bieri, Escala Facial de Dor, 913*f*
Biliares
  metabolismo dos ácidos, anormalidades, colestase neonatal devido a, 636*q*
Bilirrubina
  toxicidade, 13-14
  produção, 10-11
  produção aumentada, 11-13, 12*q*
    icterícia neonatal relacionada com, 10-11, 11*f*
Bilirrubínica, encefalopatia, 13-14
  aguda, 14, 14*q*
  crônica, 14-15, 15*q*
Bioética, consulta, na UTI pediátrica, 379
Biológicos, agentes
  no tratamento da AIJ
  no tratamento da DII
  reações adversas, 1085
Biópsia
  muscular, na avaliação de distúrbios musculares, 763
  renal, na avaliação da função renal, 678
Biopterina, biossíntese, defeitos da, 1003
Bioquímica, valores de referência, 1308-1318
  diretrizes para uso de dados em estudo de limites de referência, 1308-1309
Biotina
  deficiência
    aspectos clínicos, 286*q*
    causas, 285*q*
  fontes dietéticas, 285*q*
  ingestões dietéticas de referência, 282*q*
  papéis biológicos, 284*q*
Biotinidase, deficiência de, 1007*q*
  causas, 750*q*
Bipolar, transtorno afetivo, 186-188, 187*q*
  achados clínicos, 186-187
  complicações, 188
  considerações gerais, 186
  descrição, 186
  diagnóstico diferencial, 187-188, 187*q*
  prognóstico, 188
  tratamento, 188
Birra, crises de, 91, 714*q*
Blastomicose, 1250-1251
Blefarite, 413
Bloom, síndrome de, 939
  fenótipo, 1026*q*
β-Bloqueadores, no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
Bloqueio atrioventricular completo, 592, 593*f*
Boca, do recém-nascido, exame, 6
Bolhas, de sucção, em recém-nascidos, 384
Bolhoso, impetigo, 389-390

Bolsa-valva-máscara, ventilação, para suporte respiratório, 302-303, 303*f*
Bordo, xarope, doença urinária do, 1004
Bornholm, doença de, 1119
Botânicos, inseticidas, envenenamento, tratamento, 339
Botulismo, 760*q*-761*q*, 1180-1181
  infantil, 774*q*
Bourneville, doença de, 739-740
Boxeador, fratura do, 810
Bradicardia sinusal, 585
Braquial, lesões do plexo, durante o parto, 22
Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents, da AAP, 106, 173, 177, 223, 224*f*-225*f*
  em problemas psicossociais, 173
Broncodilatador, no tratamento da anafilaxia, 1080
Broncogênicos, cistos, 498-499
Broncopneumonia, diarreia e, 1185
Broncopulmonar, displasia, 507-509
  achados clínicos, 508
  considerações gerais, 507-508
  diagnóstico diferencial, 509
  patogênese, 508
  prognóstico, 509
  tratamento, 508-509
Broncoscopia, no diagnóstico e avaliação de distúrbios do trato respiratório, 491
Broncospasmo induzido por exercício, tratamento, 1066
Bronquiectasia, 503-504
Bronquiolite, 512-513
  causas virais, 1108*q*
  obliterante, 504
Brown-Séquard, lesão de, 820
Brugia sp., infecções parasitárias devido a, 1224*q*
Bubônica, peste, 1198
Budd-Chiari, síndrome de, 657
Budesonida, doses, 1064*q*
Bulhas cardíacas, no exame cardiovascular, 536-537, 537*q*
Bulimia nervosa, 166-168, 167*q*
  achados clínicos, 167
  achados laboratoriais, 167
  complicações, 163*q*, 167
  dados de mortalidade, 167
  descrição, 166
    critérios, 166-167, 167*q*
    dificuldade no, 167
  sinais e sintomas, 167
  tratamento, 167-168
Buniavírus, disseminação por insetos, 1135*q*
Bupropiona, para depressão, 203*q*, 204
Burkitt, linfoma de, endêmico *vs*. esporádico, 896, 896*q*
Bursite aguda, 785
Butanediol, envenenamento, tratamento, 337
Byler, doença de, 638-639
  colestase neonatal devido a, 636*q*

C1, deficiência do inibidor da esterase, angioedema hereditário e, 937
C5, papéis funcionais centrais, 924-925, 924*f*
Cabapenem, 1093*q*
Cabeça
  classificação clínica, 817-818
  do recém-nascido, exame, 5
  e pescoço, lesões da, 309*q*, 310*q*, 312-313. *Ver também* Cerebral, lesão
  escores de gravidade para, 817-818
  na investigação de trauma, 310
  piolhos da, 393
  relacionadas com esportes, 804-805, 805*q*
    concussão, 804-805, 805*q*
    ferrões, 805
    instabilidade atlantoaxial, 805
    queimadores, 805
    síndrome do segundo impacto, 805
  tamanho anormal, 735-737, 736*q*, 737*q*
Cabelo
  perda de, 398-399, 398*q*
  puxar, 399
  torcido, síndrome do, 744*q*-745*q*
CAD. *Ver* Diabética, cetoacidose
Cães, mordeduras de, 318
Café com leite, mácula, em recém-nascidos, 384
Caffey, síndrome de, 795
CAGE, questionário, na avaliação do abuso de substâncias, 153, 153*q*
Cãibra do calor
  descrição, 315
  tratamento, 316
Calazar, 1224*q*
Calázio, 413-414, 414*f*
Calcineurina, inibidores da, tópicos, no tratamento da dermatite atópica, 1074-1075
Cálcio, 278*q*
  bloqueadores dos canais de, para hipertensão renal, 690
  cloreto de, para emergências, 306*q*
  concentração, normal, 959
  ingestões dietéticas de referência, 279*q*
  IV, no tratamento da hipocalcemia, 62-63
  metabolismo do, distúrbios, 959-966
  necessidades, 297
  para o choque, 354
  sais de, orais, no tratamento da hipocalcemia, 62
Califórnia, encefalite da, disseminação por insetos, 1135*q*
Calor
  cãibras por, 315-316
  descrição, 315
  tratamento, 316
  exaustão por, 316
    descrição, 315
    tratamento, 316
CAM. *Ver* tratamento complementar e alternativo
CAMBRA. *Ver* Cáries, tratamento de, por avaliação de risco
Campo escuro, microscopia de, na avaliação da sífilis, 1213
Campylobacter, infecção por, 1195-1196
Canal auditivo, corpo estranho no, 465
Câncer. *Ver também tipos específicos e* Neoplásicas, doenças
  anormalidades cromossômicas no, 1024
  cervical, diretrizes de triagem, da American Cancer Society, 126
  da tireoide, 959
  dados de mortalidade, 882
  descrição, 882
  do cólon, 614
  do intestino delgado, 614
  esofágico, 614
  odontologia em crianças com, 450
  prevalência, 882
Cancroide, 1280
  tratamento, 1270*q*
Candida sp.
  C. albicans, infecções por, 391-392
  infecções fúngicas em recém-nascidos devido a, 52
Candidemia, tratamento, 1253
Candidíase, 1251-1254
  achados clínicos, 1251-1252
  achados laboratoriais, 1252
  complicações, 1252
  considerações gerais, 1251
  diagnóstico diferencial, 1252
  disseminada, 1252, 1253
  mucocutânea, crônica, 939
  oral, 1251-1253
  prognóstico, 1253-1254
  sinais e sintomas, 1251-1252
  tratamento, 1252-1253
  vulvovaginal, 1277-1278
    tratamento, 1269*q*
Cânula, orofaringiana, no manejo da via respiratória, 301, 302*f*
Capilar, tempo de enchimento, avaliação, em suporte avançado de vida, 303
Capilares
  hemangiomas, 5
  malformações, em recém-nascidos, 385
Captopril, para hipertensão renal, 690*q*
Caput succedaneum, 5
Capuzes cervicais, 137*q*, 140
Carbacefem, reações adversas, 1082
Carbamato, envenenamento, tratamento, 339
Carbamazepina, 207
  no tratamento de convulsões, 716*q*
Carbapenem, 1103
Carboidratos, necessidades nutricionais, 276-277
  distúrbios do metabolismo dos, 997-999
  doenças de armazenamento de glicogênio, 997-998
  galactosemia, 998
  intolerância hereditária à frutose, 999
  síndrome de glicoproteínas deficiente de, 744*q*-745*q*
Carbono, monóxido de, envenenamento, tratamento, 332
Carboxilase, deficiência de, 1007*q*, 1008
Carcinomatose, meníngea, LCS em, 700*q*
Cardíaca
  congestiva, descrição, 545
  definição, 545
  insuficiência, 545-547, 546*q*, 547*q*
  tratamento, 545-547, 546*q*, 547*q*
    agentes inotrópicos, IV, 545-546

aumento da contratilidade, 546, 546*q*
dispositivos de assistência ventricular, 546
ECMO, 546
medicamentos, 546-547, 547*q*
redução da pós-carga, 545-546
tratamento ambulatorial, 546-547
tratamento hospitalar, 545-546, 546*q*
Cardíacas, lesões, cianóticas, fluxo sanguíneo pulmonar em, alternativas, 541*q*
em avaliação do sistema cardiovascular, 543-544
no choque, 348, 351*q*
Cardíaco, cateterismo, em avaliação do sistema cardiovascular, 543-544, 544*f*. *Ver também indicações específicas*
Cardíaco, índice, 351*q*
Cardíacos
batimentos, prematuros, 585-586, 586*f*, 587*f*
defeitos, 537*q*
sopros, 537-538, 538*q*. *Ver também* Sopro no exame cardiovascular
em recém-nascidos, 21-22, 537
Cardiogênico, choque, 304, 349*q*
Cardiologia, nuclear, 542
Cardiorrespiratório, prova de esforço, na avaliação do sistema cardiovascular, 542-543
sistema, efeitos da terapia do câncer sobre, 910
Cardiovascular, história, na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*
estruturas, incidências radiográficas, 541*f*
sistema
na asma potencialmente letal, 366
no choque, 349, 350*q*
Cardiovasculares, doenças, 536-594. *Ver também* doenças específicas, p. ex., Comunicação interatrial
anormalidades das artérias coronárias, 561-562
avaliação diagnóstica, 536-544
anamnese, 536, 537
angiocardiografia, 543-544, 544*f*
ausculta, 536-537, 537*q*, 538*q*
cateterismo cardíaco, 543-544, 544*f*
ECG, 539-540, 539*f*, 540*q*
ecocardiografia, 541-542
exame cardiovascular, 536-538, 537*q*, 538*q*
exame extracardíaco, 538-539, 538*t*
exame geral, 536, 537*q*
oximetria, 543, 543*q*
imagem nuclear, 542
inspeção, 536
palpação, 536
prova de esforço cardiorrespiratório, 542-543
radiografia de tórax, 540-541, 541*f*, 541*q*
RM, 542
cardiologia preventiva, 580-583, 580*q*
miocardiopatias adquiridas, 571-580
miocardiopatias congênitas acianóticas, 548-562
miocardiopatias congênitas cianóticas, 562-571. *Ver também* Cianóticas, miocardiopatias congênitas
circulação perinatal/neonatal, 544-545
distúrbios de condução atrioventricular, 591-594, 592*f*, 593*f*
distúrbios do nó sinusal, 585
frequência cardíaca, distúrbios do ritmo, 584-585
insuficiência cardíaca, 545-547, 546*t*, 547*t*
HPP, 583-584
Cardioversão, corrente direta, no tratamento de TSV, 589
Cardite, febre reumática e, 572
Carga corporal, de fármaco, 321-322
Cárie da primeira infância (CPI), 445
Cáries, tratamento, por avaliação de risco (CAMBRA), 443
Instrumento de Avaliação de Risco (CAT), 443
Cariótipo, normal, masculino e feminino, 1021, 1021*f*
Carnitina
deficiência de, 1011
aspectos clínicos, 286*q*
causas, 285*q*
descrição, 1011
fontes dietéticas, 285*q*
Caroli, doença de, 661*q*-662*q*
Carotídeo, sopro, 538
Carrapato, paralisia por picada de, 760*q*-761*q*
Cartilagem-cabelo, hipoplasia, 940
Carvão, no tratamento de envenenamento, 325-326
Caspa, 396
Catarata, 428-429, 428*f*
Catarse, no tratamento de envenenamentos, 326
Cateter
arterial, no choque, 351
de artéria pulmonar, no choque, 351
na nutrição parenteral, 294-295
urinário, no manejo do trauma, 310
Cateterismo cardíaco, em avaliação do sistema cardiovascular, 543, 544, 544*f*. *Ver também* indicações específicas
CAT. *Ver* Cáries, Instrumento de Avaliação de Risco
Cauda equina, síndrome da, 820
Cáusticas, queimaduras, esofágicas, 598-599
Cáusticos, envenenamento por, tratamento, 332-333
Cavidade, distúrbios, 475-484
herpes simples, gengivoestomatite por, 475
"sapinho", 475-476
úlceras, traumáticas
Cavo, pé, 785
Caxumba, 259, 1142-1143
CcO_2, 351*q*
CD3, deficiência da cadeia δ, 931
CD45, deficiência de, 931
CDC. *Ver* Centers for Disease Control and Prevention
Cefaleia, 724-726, 725*q*
achados clínicos, 724-726, 725*q*
aspectos diferenciais, 725*q*
infecções parasitárias e, 1222*q*
prevalência, 724
tratamento 726
Cefalematoma, 5
Cefálica, pustulose, neonatal, 383
Cefálico, perímetro
meninas, 66*f*, 73*f*
meninos, 68*f*, 73*f*
Cefalosporinas, 1093*q*, 1102-1103
no tratamento de OMA, 459*q*, 460
para infecções estreptocócicas grupo A, 1162
reações adversas, 1082
Cefepime, 1103
Cefotaxima, 1103
para *Streptococcus pneumoniae* por categoria de sensibilidade, 1169*q*
Ceftriaxona, 1103
para *Streptococcus pneumoniae* por categoria de sensibilidade, 1169*q*
Celíaca, doença, 624-625
causas, 750*q*
Celular, divisão, 1020-1021
Celulite, 390
infecções estreptocócicas grupo A e, 1160
infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1200, 1201
orbitária, 435-436
infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1201
periorbitária, 435-436
Center for Epidemiologic Scales Depression Scale for Children, (CESD-C), 177
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Centro de Contato no, 240
diretrizes do, na prevenção de infecções estreptocócicas grupo B perinatais, 1163-1164, 1164*q*, 1165*f*
Youth Risk Behavior Survey de 2007, sobre contracepção, 136-143
National Center for Immunization and Respiratory Diseases no, 240
Central, miopatia nuclear 764*q*-765*q*
Ceratite, viral, 427-428
Ceratoconjuntivite, 1123
epidêmica, 1113
tratamento, 1124
Ceratolíticos, agentes, tópicos, para acne, 388, 389*q*
Ceratose pilar, 396
Cerebelar, ataxia, aguda, 745, 748
Cerebral
abscesso, 756-757
angiografia na avaliação neurológica, 702
confirmação, 706
exame físico, critérios, 706
exame, 379, 379*q*
LCS em, 700*q*
morte, 706
na UTI pediátrica, 379, 379*q*
pré-requisitos, 706
Cérebro, anorexia nervosa, efeitos sobre o, 163*q*, 164
Cerebromacular, degeneração, 747*q*
Cerebrospinal, líquido (LCS)
em condições inflamatórias, 699*q*-700*q*
em infecções do SNC, 699*q*-700*q*
na criança normal, 699*q*

Cerebrovascular, doença, 728-731, 728*q*. *Ver também* distúrbios específicos
  acidente vascular, 728-731
    em crianças, 728-730, 728*q*
    neonatal, 730-731
Certolizumabe, no tratamento de DII, 630
Cerume, remoção de, na avaliação de OMA, 455-456
Cervical
  adenite, aguda, 479-480
  câncer, diretrizes de triagem, da American Cancer Society, 126
  linfadenite, 480
Cervicite, 1272-1273
  tratamento, 1267*q*-1268*q*
CESD-C. *Ver* Center for Epidemiologic Scales Depression Scale for Children
Cestoides, infecções por, 1245-1248
  cisticercose, 1245-1246
  equinococose, 1247-1248
  himenolepíase, 1247
  teníase, 1245-1246
Cetamina
  em procedimentos, 319-320
  na UTI, 373-374
Cetoacidose diabética (CAD), manejo, 989
Cetoacidúria de cadeia ramificada, 1004
Cetogênica, dieta, no tratamento de convulsões, 718
Cetonemia, diabetes e, 989
Cetonúria, diabetes e, 989
Cetorolaco
  para dor aguda, doses, 912, 914*q*
  para rinoconjuntivite alérgica, 1071
  trometamina, para alergia ocular, 421*q*
Cetóticas, hiperglicinemias, 1006, 1007*q*
3-Cetotiolase, deficiência de, 1007
CHADIS. *Ver* Child Health and Interactive Developmental System
Chagas, doença de, 1224*q*
CHARGE, síndrome, 1042
Chédiak-Higashi, síndrome de, 857*q*, 940
Chicleiros, úlcera dos, 1224*q*
Chicote, verme, 1241
Chikungunya, no viajante em retorno, 1297*q*
Child Development Inventories, 226
Child Health and Interactive Developmental System (CHADIS), 172, 177
chILD, síndrome. *Ver* Síndrome de doença pulmonar intersticial de crianças
Childhood Cancer Survivor Study, 909
Chlamydia sp.
  C. pneumoniae, infecção por, 1210-1211
  C. psittaci, infecção por, 1210-1211
  C. trachomatis, infecção por, 1266
    em recém-nascidos, conjuntivite devido a, 51
    tratamento, 1269*q*
  pneumonias devido a, 513-514
Choque, 304-305, 304*f*, 348-354. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Hipovolêmico, choque.
  achados clínicos, 349-351
  achados laboratoriais, 350-351, 350*q*
  aporte de oxigênio em, 348-349, 351*q*
  aspecto geral, 349, 349*q*
  aspectos clínicos, 349-350, 349*q*
  cardiogênico, 304, 349*q*
  categorias, 349*q*
  cateter arterial no, 351
  compensado, 303, 351
  descompensado, 351-352
  dissociativo, 349*q*
  distributivo, 304, 349*q*
  efeitos sistêmicos, 349, 350*q*
  estágios, 351-352
  estudos de imagem, 351
  hipotensivo, definição, 303-304
  hipovolêmico, 304, 349*q*
  irreversível, 352
  parâmetros hemodinâmicos, 348-349, 351*q*
  patogênese, 348-349
  prevenção, 349
  relacionado com envenenamento, tratamento, 325
  sinais e sintomas, 349-350, 349*q*
  tratamento, 352-354, 353*q*
Christmas, doença de, 865-866
Chumbo
  envenenamento, tratamento, 339-340
  questionário de risco, elementos, 228, 228*q*
  triagem, 228-229, 228*q*
Cianose
  de extremidades, no exame extracardíaco, 538
  em recém-nascidos, 5
Cianótica, miocardiopatia congênita, 562-571
  atresia pulmonar
    com defeito do septo ventricular, 564
    com septo ventricular intacto, 564-565
  atresia tricúspide, 565-566
  retorno venoso pulmonar anômalo total, 569-570
  síndrome do coração esquerdo hipoplásico, 566-567
  TF, 562-563
  transposição das grandes artérias, 567-569
  tronco arterioso, 570-571
Cianótica, miocardiopatia, em lactentes prematuros, 42, 43
Cianóticas, crises, 562
Cianóticas, lesões cardíacas, fluxo sanguíneo pulmonar em, alternativas, 541*q*
Cíclicos
  antidepressivos, envenenamento, tratamento, 334-335
Ciclosporíase, 1238-1239
Ciclosporina, no tratamento de DII, 630
CIFP. *Ver* Progressiva, colestase intra-hepática familiar
Ciprofloxacina, 1105-1106
Circadiano, ritmo, 88
Circulação
  avaliação, na investigação de trauma, 309
  neonatal, 544-545
  no suporte avançado de vida, 303-304
  perinatal, 544-545
  pulmonar. *Ver* Pulmonar, circulação
Circulatório, suporte, mecânico, no tratamento da insuficiência cardíaca, 546
Circuncisão, em recém-nascidos, 8
Cirrose, 656-657
Cística, fibrose, 501-502, 1043
  achados clínicos, 501
  achados laboratoriais, 501
  colestase neonatal devido a, 636*q*
  considerações gerais, 501
  estudos de imagem, 501
  infecções por *Pseudomonas* em pacientes com, prevenção, 1189
  manifestações gastrintestinais e hepatobiliares, 669-672, 670*q*-671*q*
  prognóstico, 502
  sinais e sintomas, 501
  tratamento, 501-502
Cisticercose, 1245-1246
Cistinose, 692
Cistinúria, 693
Cisto
  broncogênico, 498-499
  de Baker, 795
  de fenda branquial, 480
  de inclusão, labial, 484
  de mama, 123*q*
  dermoide, 396
  do colédoco, 640-641, 661*q*-662*q*
  do ducto tiroglosso, 480
  epidermoide, 396
  mesentérico, 614-615
  ósseo, 795
    aneurismático, 795
    solitário, 795
  ovariano, 134-136
  subcortical, leucodistrofia megalocefálica com, 746*q*-747*q*
Cistos mamários, 123*q*
Cistos ósseos
  aneurismáticos, 795
  solitários, 795
Cistossarcoma filoide, 123*q*
Citalopram, para depressão, 203*q*
Citogenética, 1020-1025, 1021*f*, 1023*f*, 1024*q*, 1025*f*, 1026*q*. *Ver também* componentes específicos, p. ex., Cromossomo
  celular, divisão, 1020-1021
  CMA, 1021-1022
  cromossomos, 1020, 1021*f*
    nomenclatura, 1022
    preparação e análise, 1021, 1021*f*
Citomegalovírus (CMV), infecção por, 1128-1131
  em crianças e adolescentes, 1130
  em hospedeiros imunocomprometidos, 1130-1131
  em recém-nascidos, 52
  intrauterina, 1128-1129
  perinatal, 1129-1130
Citotóxico, edema, 369
CIUR. *Ver* Retardado, crescimento intrauterino
  lactentes com, hipoglicemia em, 18
CIVD. *Ver* Coagulação intravascular disseminada
Civil, comprometimento, 178

Clamídia, tratamento. *Ver* Doença inflamatória pélvica (DIP)
Claritromicina, 1103-1104
  para infecções estreptocócicas grupo A, 1162
Clássica, condrodistrofia, 782
Clavícula, fratura da, 788
  relacionada com esportes, 807
Clindamicina, 1093*q*, 1104
  para infecções estreptocócicas grupo A, 1162
  para malária, 1229*q*
"Clínica, heterogeneidade," definição, 1028
Clobazam, no tratamento de convulsões, 716*q*
Clomipramina
  indicações, 200*q*
  para TOC, 196
Clonidina, 210
  para TEPT, 198
  para TDAH, 95
Clonorchis sinensis, infecções parasitárias por, 1224*q*
Cloral, hidrato de, na UTI, 373
Cloreto, 278*q*
Cloroquina, fosfato de
  para malária, 1229*q*
  para prevenção da malária, 1293*q*
Clostridium difficile, infecção por, 612-613
Clozapina, 208
  diretrizes, 201*q*
CMA. *Ver* Cromossômicos, análise de microarranjos
CMC. *Ver* Crônica, candidíase mucocutânea
CMV, infecção por. *Ver* Citomegalovírus (CMV), infecção por
CNFB. *Ver* Convulsões neonatais familiares benignas
CNIB. *Ver* Convulsões neonatais idiopáticas benignas
Coagulação
  cascata da, 858, 858*f*
  fatores da, valores normais, 863, 864*q*
Coagulação intravascular disseminada, (CIVD), 867-868
  sangramento por, em lactentes, aspectos, 57*q*
Coagulase-negativos, infecções por estafilococos, 1172
  tratamento, 1174
Coagulopatia por diluição, relacionada com transfusão, 880*q*
Coanas, atresia das, 473
Coarctação da aorta, 556-557
Cobalamina
  deficiência
    aspectos clínicos, 286*q*
    causas, 285*q*
  fontes dietéticas, 285*q*
  ingestões dietéticas de referência, 282*q*
  papéis biológicos, 284*q*
Cobre, ingestões dietéticas de referência, 279*q*
Cocaína
  abuso durante a gravidez, efeitos sobre os neonatos, 22
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
  envenenamento, tratamento, 333
Coccidioidomicose, 1254-1255
Cockayne, síndrome de, fenótipo, 1026*q*
Codeína
  envenenamento, tratamento, 341-342
  para dor aguda, dosagem oral, 914*q*
Cognitivo, retardo, convulsões e, 713
Cognitivo-comportamental, terapia
  para depressão, 185, 185*q*
  para TOC, 196
Cognitivos, deficits, lesão cerebral e, 818
Cogumelos
  efeitos sistêmicos, 146*q,* 148*q*
  envenenamento, tratamento, 340
Colaborativa, assistência, para problemas emocionais e comportamentais, 172
Colágeno, distúrbios do, 870
Colangite esclerosante primária, 663-664
Colecistite acalculosa, 661*q*-662*q*
Colédoco, cisto do, 640-641, 661*q*-662*q*
Colelitíase, 660-663, 661*q*-662*q*
Cólera, 1194-1195
  vacinação para, relacionada com viagem, 1289
Colestase
  extra-hepática neonatal, 639-641. *Ver também* Extra-hepática, colestase neonatal
  intra-hepática, 631-639, 632*q*, 634*q*, 637*q*. *Ver também* Intra-hepática, colestase
Colesteatoma, OMA e, 457, 457*f*
Colesterol, distúrbios da síntese do, 1017
Cólica, 85-86
Colinérgica, crise, 770
Colite ulcerativa
  DII e, 629
  tratamento, cirúrgico, 630-631
Coloboma da íris, 422, 422*f*
Cólon
  anomalias anorretais congênitas, 611-612
  câncer do, 614
  constipação, 610, 611*q*
  distúrbios do, 609-613
    fissura anal, 610-611
    megacólon aganglionar congênito, 609-610, 611*q*
  doença de Hirschsprung, 609-610, 611*q*
  enterocolite pseudomembranosa, 612-613
Colonização bacteriana, OMA relacionada com, 454
Colorado, febre do carrapato do, disseminação por insetos, 1135*q*, 1136-1137
Coltivírus, disseminação por insetos, 135*q*
Coluna, avaliação, na investigação de trauma, 310-311
Coma
  causas, 704, 705*q*
  gradação do, 703, 703*q*
Coma/semicoma (CNC), escala de, 818
Combinada, distúrbios de imunodeficiência, 932-935. *Ver também* distúrbios específicos e Imunodeficiência
  ataxia-telangiectasia, 933
  imunodeficiência combinada, com expressão defeituosa do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II, 934
Combinados, anticoncepcionais orais (AOC)
  contraindicações, 138, 138*q*
  efeitos sistêmicos, 139, 139*q*
Compartimentos de água corporal, relacionados com a idade, 1299, 1300*f*
Compensado, choque, 351
  definição, 303
Complementar e alternativo, tratamento (CAM), para autismo, 98
Complementar, alimentação, 285-286
Complemento
  ativação do, vias de, 924-925, 924*f*
  deficiências de componentes, 936-937
  deficiências do, 936-938
  fator H, deficiência do, 937-938
  hereditário, angioedema devido à deficiência do inibidor da esterase C1, 937
  SHUa, 937-938
  vias, deficiências, avaliação, 924-925, 924*f*
Comportamento
  avaliação do, em consultas de supervisão da saúde, 226
  desenvolvimento, variações em, 82-83
  do adolescente, 115-122. *Ver também* Adolescência, comportamentos
  perspectivas, 78*q*
  violento, 193
Composição corporal, necessidades nutricionais relacionadas com, 273, 274*q*
Composta, heterozigosidase, definição, 1028
Comprimento para idade
  meninas, do nascimento à idade de 36 meses, 65*f*, 66*f*
  meninos, do nascimento à idade de 36 meses, 67*f*, 68*f*
Comprometimento civil, 178
Computadorizada, tomografia (TC)
  na avaliação neurológica, 698
  por emissão de fóton único, na avaliação neurológica, 701
Comum, imunodeficiência variável, 926*q*, 927-928
Comum, resfriado, 468-470, 469*f*. *Ver também* Rinite viral aguda
Comunicação atrial, 548-549
Comunicação, desenvolvimento da, 68, 73, 76-77, 77*f*, 79*f*
Comunidade, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) associado à, em atletas, 804
Comunitária, pediatria, 236
Concussão, 312
  relacionada com esportes, 804-805, 805*q*
Condilomas acuminados, 1281-1282
Condroblastoma, 794
Condrodistrofia clássica, 782
Condução, vias respiratórias de, distúrbios, tratamento, 493
Conduta, transtornos de, 191-193. *Ver também* transtornos específicos
  achados clínicos, 192
  apresentações clínicas, 187*q*
  considerações gerais, 191
  diagnóstico diferencial, 192
  na juventude, 193

prevalência, 191
prognóstico, 192
transtorno desafiador de oposição, 192
tratamento, 192
Condutiva, perda auditiva, 466
Cone medular, síndrome do, 820
Conectivo, tecido, sinais de nascença, em recém-nascidos, 386
Confidencialidade, nas diretrizes de serviços preventivos para adolescentes, 106
Confinado, mosaicismo placentário, 1053
Congeladas, hemácias, características, 876*q*, 879
Congênita
agamaglobulinemia, autossômica recessiva, 926*q*, 927
alcalose hipocaliêmica, 692
dacriocistocele, 417, 417*f*
eritrocitose, 852-853
fibrose hepática 658, 661*q*-662*q*
hérnia diafragmática 46-47, 602
hipotonia benigna, 774*q*
malformação adenomatoide cística, 506-507
metemoglobinemia, deficiências enzimáticas e, 853
miopatia, 764*q*-765*q*
nefrose, 681-682
obstrução duodenal, 602-603
pneumonia, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 20
sífilis, 1213-1215
em recém-nascidos, 53, 54*q*, 1213, 1214
toxoplasmose, 1233
Congênitas, amputações, 778
Congênitas, hiperplasias suprarrenais, 977-979, 978*q*
achados clínicos, 977-978, 978*q*
achados laboratoriais, 978, 978*q*
considerações gerais, 977
estudos de imagem, 978
evolução, 979
hiperfunção adrenocortical, 979-980
prognóstico, 979
sinais e sintomas, 977-978
tratamento, 978-979
Congênito
enfisema lobar, 506
hipotireoidismo 642, 954-955, 954*q*
megacólon aganglionar, 609-610, 611*q*
Congênitos, defeitos, 1034-1037. *Ver também* Dismorfologia
Congestão, respiratória, terminal, assistência paliativa para, 917*q*
Congestiva, insuficiência cardíaca, descrição, 545
Conjugada, hiperbilirrubinemia não colestática, 643
Conjuntiva, doenças da, 418-422, 419*f*, 420*f*, 421*q*
conjuntivite
alérgica, 420-421, 420*f*, 421*q*
bacteriana, 419
viral, 420
doenças mucocutâneas, 421-422
oftalmia neonatal, 418-419, 419*f*
Conjuntivite
alérgica, 420-421, 420*f*, 421*q*
bacteriana, 419
causas, virais, 1108*q*
em recém-nascidos, 51
gonocócica, 1178, 1179
vernal, 420, 420*f*
viral, 420
Consciência
estados alterados de, 703-705, 703*q*, 705*q*. *Ver também* Alterados, estados de consciência
nível de, avaliação, na investigação de trauma, 309, 309*q*, 310*q*
Constipação, 610, 611*q*
anorexia nervosa e, 163, 163*q*
causas, 611*q*
cuidados paliativos para, 917*q*
definição, 84
retentiva *vs*. doença de Hirschsprung, 610, 611*q*
Consulta, 235
de ligação em psiquiatria, 179
na UTI pediátrica
relacionada com assistência paliativa, 379
relacionada com bioética, 379
telefônica, para problemas emocionais e comportamentais, 172
Consultório, pediatria de, 220-239. *Ver também* Ambulatorial/de consultório, pediatria
avaliação de perda auditiva, 467
Contaminação bacteriana, relacionada com transfusão, 880*q*
Contato, dermatite de
eczematosa, alérgica, 395
irritante primário, 395
Contínua
ventilação espontânea (VEC), 362
ventilação mandatória (VMC), 362
Contracepção/contraceptivos, 136-143
abstinência, 137
aconselhamento de métodos, 137, 137*q*
adesivo transdérmico, 140
anel intravaginal, 140
capuzes cervicais, 137*q*, 140
considerações médicas, 137-138, 138*q*
reversível de longa duração (LARC), 141
diafragmas, 137*t*, 140
diretrizes de monitoramento, 138-139, 139*q*
diretrizes de prescrição, 138-139, 139*q*
eficácia, 137, 137*q*
emergência, 142-143, 142*q*
hormonal injetável, 141
implantes, 141
mecanismo de ação, 137
métodos de barreira,137*q*, 139-140
métodos hormonais combinados, 139*q*, 140, 140*q*
pílulas AOC, contraindicações, 138, 138*q*
pílulas contraceptivas orais, 138-140. *Ver também* Orais, pílulas contraceptivas
pílulas com progestágenos isolados, 140
preservativos, 137*t*, 139-140
sistemas e dispositivos intrauterinos, 141-142
tomada de decisão, 137
Contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC), 141
Contratilidade, aumento, no tratamento da insuficiência cardíaca, 546, 546*q*
Controlada, ventilação, para PIC, 371
Contusão, 786
do quadríceps, relacionada a esportes, 811
Contuso, trauma orbitário, 409-410
Contusões, relacionadas com esportes, 805
Convergente, estrabismo, 439-440, 440*f*
Conversão, reações de, em adolescentes, 115-116
Conversão, transtorno de
em adolescentes, 115-116
manifestações clínicas, 198*q*
Convulsa, tosse. *Ver* Coqueluche
Convulsão, 706-723. *Ver também* Convulsivos, distúrbios; tipos específicos e Epilepsia
avaliação diagnóstica, 711-713, 712*q*
dados de mortalidade, 713, 715
definição, 707
febril, 708*q*, 720-722
lesão cerebral e, 370, 818
lesões físicas relacionadas com, 713, 715
neonatal, 60-61, 61*q*
benigna idiopática, 711*q*
descrição, 708*q*
familiar benigna, 711*q*
planos de resposta para, 719-720
tipos, por idade de início, 708*q*-710*q*
Convulsivos, distúrbios, 706-723. *Ver também* Convulsão; tipos específicos e Epilepsia
achados clínicos, 707-713, 708*q*-712*q*
avaliação diagnóstica, 711-713, 712*q*
classificação, 707
complicações/sequelas, 713, 715
considerações gerais, 707
convulsões febris, 720-722
diagnóstico diferencial, 713, 714*q*
estados alterados de consciência, EEG em, 711-713
gravidez em mulheres com, 719
impacto psicossocial, 713
tratamento, 715-720, 716*q*
ACTH, 718
alternativo, 718
cirurgia, 719
corticosteroides, 718
dieta cetogênica, 718
DAE, 715-718, 716*q*. *Ver também* Antiepilépticos, fármacos
manejo geral, 719-720
primeiros socorros, 715
ENV, 718
Convulsões neonatais familiares benignas (CNFB), 711*q*
Convulsões neonatais idiopáticas benignas (CNIB), 711*q*
Convulsões parciais complexas, descrição, 710*q*
Coombs, teste de, 12
Cooper, 280*q*
Coordenação, na avaliação neurológica, 697*q*
Cor triatriatum, 560

Coração
  do recém-nascido
    exame, 6
    problemas relacionados com, 42-44. *Ver também* problemas específicos e Recém-nascido, problemas cardíacos no
  doença de armazenamento de glicogênio do, 579
  efeitos do exantema sobre o, 1119
Coreia de Sydenham, pós-reumática, 750-751
Coreoatetose, 775*q*
Corioamnionite, prevenção, em recém-nascidos, 48-50, 49*f*, 50*f*
Coriônicas, amostra de vilosidades (placentárias), em genética perinatal, 1052-1053
Córnea
  distúrbios, 427-428, 428*f*
    ceratite viral, 427-428
  laceração da, 408-410, 409*f*
  turva, 427
  úlceras da, 428, 428*f*
Cornelia de Lange, síndrome de, 1042
Corniana, abrasão, 408
Coroa, fratura da, padrões, 449, 449*f*
Coronária, artéria, anormalidades, 561-562
Corpo caloso, agenesia do, 734
Corpo estranho
  aspiração de, 499-500
    trato respiratório inferior, 500
    trato respiratório superior, 499-500
  intraocular, 408-416, 409*f*
  nasal, 475
  no canal auditivo, 465
  no trato alimentar, 599
  ocular, 407-408, 407*f*, 409*f*
  sensação de, no olho, 401
Cortical, desenvolvimento, distúrbios, 734-735
Cortical, hiperosteose, infantil, 795
Corticosteroides
  inalados, no tratamento da asma, 1063, 1064*q*
  materno, antenatal, na aceleração da maturação pulmonar, 35
  na crise suprarrenal, 976
  na prevenção da hemorragia intraventricular, em lactentes prematuros, 38
  no tratamento da anafilaxia, 1080
  no tratamento da dermatite atópica, 1074
  no tratamento da DII, 629
  no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1071
  no tratamento da urticária, 1078
  no tratamento de AIJ, 827
  no tratamento de convulsões, 718
  no tratamento de PTI, 860
  no tratamento do angioedema, 1078
  para asma potencialmente letal, 367
  para o choque, 354
  para SDRA, 361
Corticotrofina, hormônio liberador da (CRH)
  teste, na avaliação de insuficiência adrenocortical, 976
Cosintrofina, teste de estimulação, na avaliação de insuficiência adrenocortical, 975
Cotovelo
  da babá, 787
  dor, posterior, relacionada com esportes, 809
  lesões, relacionadas com esportes, 808-809, 809*q*
    cotovelo da liga infantil, 808, 809*q*
Couteiro, polegar do, relacionado com esportes, 810
CPAP. *Ver* Pressão positiva contínua na via respiratória
CPI. *Ver* Cáries da primeira infância
Craniano
  nervo, lesões, lesão cerebral e, 818
  nervo, na avaliação neurológica, 697*q*
  traumatismo, por abuso, 412
Craniectomia, descompressiva, para pressão de perfusão cerebral, 372
Craniofaciais, anomalias, efeitos orbitários, 436
Craniofaringioma, 891, 891*q*
Craniossinostose, 735
Craniossinostoses, síndromes, 1042
Creatina, distúrbios da síntese, 1018-1019
Creatinina, na avaliação da função renal, 674-675
Creche, como fator de risco para OMA, 462
Crescimento
  altura-alvo, 945
  complicações relacionadas com, terapia de câncer e, 909
  condições de, 782-785. *Ver também* Ortopedia, condições relacionadas com o sistema musculoesquelético
  constitucional, retardo em, 945, 946*q*, 948*f*
    puberdade atrasada devido a, 971, 971*q*
  de recém-nascidos, avaliação, 1-4, 2*q*, 3*f*, 4*q*
  deficiência do, 238-239, 239*q*
    achados clínicos, 238-239, 239*q*
    avaliação, 238-239, 239*q*
    padrões de, 238
    tratamento, 239, 239*q*
  deficiência, 238-239, 239*q*. *Ver também* Crescimento, deficiência do
  distúrbios, 944-952
    alta estatura, 951-952, 952*q*
    baixa estatura,945-951, 946*q*, 947*f*-950*f*. *Ver também* Estatura baixa
  em adolescentes, 112-115. *Ver também* Adolescentes, crescimento e desenvolvimento
  gráficos de, para crianças norte-americanas, do National Center for Health Statistics, 945
  hormônio do (GH), descrição, 946
  hormônio do, deficiência de (GHD), 946-949, 949*f*, 950*f*
  hormônio liberador do hormônio do, (GHRH)/GH/IGF-1, sistema, 946, 949*f*
  insuficiente, infecção por HIV e, 1157
  maturação esquelética, 945
  novo, composição de, necessidades nutricionais relacionadas com, 273, 274*q*
  nutrição e, 273, 274*q*
  parâmetros de, avaliação, em consultas para supervisão da saúde, 226
  trato respiratório, 487-488
  velocidades de, relacionadas com necessidades nutricionais, 273, 274*q*
Crescimento constitucional
  puberdade retardada devido a, 971, 971*q*
  retardo no, 945, 946*q*, 948*f*
CRH, teste. *Ver* Corticotrofina, teste do hormônio liberador
Cri du chat, síndrome, 1040
Crianças
  epilepsia de ausência em, descrição, 709*q*, 711*q*
  morte em, 181, 182*q*
Cricoide, compressão, 302
Cricotiroidotomia, com agulha, no manejo da via respiratória, 308
Crigler-Najjar, síndrome de, 642-643
  tipos I e II, 13
Crioprecipitado
  características, 877*q*, 879
  para o choque, 354
Criptococose, 1256-1257
Criptogênicas, epilepsias generalizadas do início da infância, descrição, 709*q*
Criptorquidia, 973-974
Criptosporidiose, 1238
Crise
  cianótica, 562
  de olhar fixo, 714*q*
  de prender o fôlego, 91-92, 714*q*
  hipoxêmica, 562
  "Tet", 562
Crises, de birra, 91, 714*q*
Cristalino
  distúrbios do, 428-429, 428*f*
  luxação do, 429
Criticamente enfermo, paciente
  abordagem do, 305, 307, 307*q*
    avaliação, 305-307
    preparação, 305, 307*q*
    recepção, 305-307
    tamanhos de equipamentos/estimativa de peso por idade, 305, 307*q*
  necessidades nutricionais do, determinação, 376, 377*q*
  suporte nutricional para o, 376-378, 376*q*, 377*q*. *Ver* Nutricional, suporte, para pacientes criticamente enfermos
Críticos, cuidados, 348-380. *Ver também* Paciente criticamente enfermo; distúrbio/situação específico, p. ex., Insuficiência respiratória aguda
  amnésia em, 372-375, 373*q*
  analgesia/analgésicos em, 372-375, 373*q*
  anestesia/anestésicos em, 372-375, 373*q*
  asma potencialmente letal, 365-369
  assistência terminal, 378-380. *Ver também* Unidade de cuidados intensivos pediátrica (UTI pediátrica), deliberação ética/assistência terminal em
  choque, 348-354
  deliberação ética em, 378-380. *Ver também* Unidade de cuidados intensivos

pediátrica (UTI pediátrica), deliberação ética/assistência terminal em
descrição, 348
edema cerebral, 369-372, 369*q*
insuficiência respiratória aguda, 354-358
lesão cerebral, 369-372, 369*q*
SDRA, 358-361
sedação em, 372-375, 373*q*
suporte nutricional em, 376-378, 376*q*, 377*q*. *Ver também* Nutricional, suporte, para pacientes criticamente enfermos
ventilação mecânica, 362-365
Crohn, doença de
DII e, 628
tratamento, cirúrgico, 630
Cromolina, para alergia ocular, 421*q*
Cromossômica, distúrbios de deleção, 1039-1040
Cromossômico, número, anormalidades, 1022
Cromossômicos, análise de microarranjos (CMA), 1021-1022
estrutura, anormalidades, 1022-1023, 1023*f*
Cromossômicos, distúrbios, 1037-1040
anormalidades de cromossomos sexuais, 1038-1039
síndrome da trissomia do 13, 1037-1038
síndrome da trissomia do 18, 1037
síndrome da trissomia do 21 (síndrome de Down), 537*q*, 775*q*, 940, 1037
síndrome de Klinefelter, 1039
síndrome de Turner, 1038
síndrome XXX, 1039
síndrome XXY, 1039
Cromossomos, 1020, 1021*f*
anel, 1022-1023, 1023*f*
anormalidades dos, 1022-1024, 1023*f*, 1024*q*, 1025*f*, 1026*q*, 1039-1040. *Ver também* anormalidades específicas
contíguos, síndromes de genes, 1024, 1024*q*
cromossomo em anel, 1022-1023, 1023*f*
deleção, 1022, 1023*f*
dissomia uniparental, 1024, 1025*f*
duplicação, 1022, 1023*f*
fragilidade, 1024, 1026*q*
inserção, 1023, 1023*f*
inversão, 1022, 1023*f*
mosaicismo, 1023-1024
relacionadas estrutura, 1022-1023, 1023*f*
relacionadas ao câncer, 1024
relacionadas ao número de cromossomos, 1022
relacionadas ao sexo, 1023
translocação, 1023, 1023*f*
distúrbios de deleção, 1039-1040
distúrbios, 1037-1040. *Ver também* distúrbios específicos e Cromossômicos, distúrbios
nomenclatura, 1022
preparação e análise, 1021, 1021*f*
sexual, anormalidades, 1023
Crônica
candidíase mucocutânea (CMC), 939
diarreia, 616-618
inespecífica, 617-618
encefalopatia bilirrubínica, 14-15, 15*q*
pancreatite, 669
polineuropatia, 772
rinossinusite, 471-472
tireoidite, autoimune, 956
tireoidite linfocítica, 956
Cronkhite-Canada, síndrome de, 615*q*
Crupe, 1115
causas, virais, 1108*q*
pseudomembranoso, 496
síndrome de, 494-496
viral, 494-495
Cruzado, lesões do ligamento, anterior e posterior, relacionadas com esporte, 814-815
Cuidadores, viagem por, preparação, 1289
Cuidados agudos, consultas para, 233
Cultura, no diagnóstico e na avaliação de distúrbios do trato respiratório, 490
Cultural, suporte, na assistência terminal, 919
Curtis, síndrome de, 1178
Cutâneos, infecções/distúrbios, 1123-1124. *Ver também* Pele; Pele distúrbios da; Pele, infecções da
CvO_2, 351*q*

Dacriocistite, 418, 418*f*
Dacriocistocele congênita, 417, 417*f*
Dançantes, síndrome dos olhos e pés, 748
Dandy-Walker, síndrome de, 734-735
Dano focal, descrição, 817
Daptomicina, 1106
Darunavir, 1154*q*
Dawson, doença de, 747*q*
DCD. *Ver* Distúrbio de coordenação do desenvolvimento
DDPM. *Ver* Pré-menstrual, distúrbio disfórico
Decisão, tomada de, relativa a contracepção
Dedos
baqueteamento dos, no exame extracardíaco, 538-539
em martelo, relacionados com esportes, 810
Defeito septal atrioventricular (DSAV), 551-552
Deficiências congênita dos membros, 778
Deficiências genéticas, ativadores da recombinase, 931
Deficits comportamentais, lesão cerebral e, 818
Deformação, definida, 1035
Degeneração hepatolenticular, 654-655
Degenerativos, distúrbios, 775*q*
do SNC, de lactentes e crianças maiores, 741, 742*q*-747*q*
ortopédicos, 785
Delavidina, 1154*q*
Deleção
cromossômica, 1022, 1023*f*
Delgado, intestino, câncer do, 614
Delgado, intestino, distúrbios, 603-609. *Ver também* distúrbios específicos
apendicite aguda, 607-608
atresia/estenose intestinal, 603-604, 603*q*
divertículo de Meckel, 607
ducto onfalomesentérico permeável, 607
duplicações do trato gastrintestinal, 608-609
hérnia inguinal, 606-607
hérnia umbilical, 607
intussuscepção, 605-606
má rotação intestinal, 604
síndrome do intestino curto, 605
Dengue, febre
disseminação por insetos, 1133, 1134*q*, 1136
no viajante em retorno, 1295, 1296
Dental, lar, conceito, 442
Dentária, cárie, 443-445, 444*f*, 444*q*
achados clínicos, 443-444
descrição, 443
no início da infância, 445
patogênese, 443, 444*f*
prevenção, 444-445, 444*q*
tratamento, 443-444
Dentárias, emergências, 448-450, 449*f*
dentes permanentes, 449
dentes primários, 449
trauma orofacial, 448-449, 449*f*
tumefações, 449-450
Dentes
"cárie dentária da mamadeira", 445
erupção dos, 447-448
ectópica, 448
normal, 447
retardada, 447-448
exame dos, em recém-nascidos e lactentes, 446
impactados, 448
número de, variações em, 448
permanentes, emergências dentárias relacionadas com, 449
primários, emergências dentárias relacionadas com, 449
Denver Developmental Screening Test II, 76, 80*f*, 226, 696
Dependente de insulina, diabetes melito. *Ver* Diabetes melito, tipo 1
Depo-Provera (DMPA), 141
Depressão
bipolar, em adultos, lamotrigina para, 206
em adolescentes, 116-118, 184-186, 185*q*
achados clínicos, 117, 184, 185*q*
complicações, 185
considerações gerais, 184
definição, 184
diagnóstico diferencial, 117, 185
escalas de autorrelato, 185
incidência, 184
indicadores, 104-105
manifestações clínicas, 184, 185*q*
por narcóticos, reanimação após, 29
prognóstico, 186
sintomas, 116-117, 184, 185*q*
suicídio e, 185
tratamento, 17, 185-186, 185*q*
transtorno de, abuso de substâncias por adolescentes e, 153*q*
Depressores, envenenamento, tratamento, 342-344
Dermatite, 394-396
apresentação, 394
atópica, 1072-1076. *Ver também* Atópica, dermatite
das fraldas, 395
candidíase e, 1251, 1253
de contato
eczematosa, alérgica, 395
irritante primário, 395

descrição, 394
eczema numular, 395
hera venenosa, 395
pele seca, 396
seborreica, 395-396
Dermatite da pele seca, 396
Dermatite das fraldas, 395
candidíase e, 1251, 1253
Dermatite de contato eczematosa alérgica, 395
Dermatófitos, infecções por, 390-391
Dermatomiosite, 829-830
Dermoides, cistos, 396
Descompensado, choque, 351-352
Descompressiva, craniectomia, para pressão de perfusão cerebral, 372
Descongestionantes, no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1071
Desenvolvimento
gráficos de, 74*f*-76*f*
preocupações com, 85-92
cólica, 85-86
crises de birra, 91
crises de prender o fôlego, 91-92
distúrbios do sono, 88-90
transtornos alimentares, 87-88
Desenvolvimento, 64-82
avaliação, nas consultas de supervisão da saúde, 223, 226
distúrbios, 944-952. *Ver também* Crescimento, distúrbios do
em adolescentes, 112-115. *Ver também* Adolescentes, crescimento e desenvolvimento
normal, 64-82, 65*f*-73*f*, 74*q*-78*q*, 79*f*, 80*f*
avaliação, 76, 79*f*, 80*f*
comunicação, 68, 73, 76-77, 77*f*, 79*f*
fala, 77*f*
gráficos de desenvolvimento, 74*f*-76*f*
idades 2-4 anos, 65*f*-73*f*, 74*q*-75*q*, 77*q*, 78*q*, 79*f*, 80*f*
idades 5-7 anos, 69*f*-73*f*, 75*q*, 77*q*, 78*q*, 79*f*, 80*f*, 81-82
idades 7-11 anos, 69*f*-73*f*, 75*q*-78*q*, 79*f*, 80*f*, 82
linguagem, 68, 73, 76-77, 77*f*, 79*f*
primeiros 2 anos, 64, 65*f*-68*f*, 73, 73*f*, 74*q*, 76-81, 77*q*, 78*q*, 79*f*, 80*f*
preocupações relativas ao, 85-92. *Ver também* Preocupações com o desenvolvimento
trato respiratório, 487-488
variações no, 82-83
vigilância/triagem de puericultura, 92-103
Desidratação, 1302-1304, 1303*q*, 1304*q*
manifestações clínicas, 1303*q*
Desinfetantes, envenenamento, tratamento, 335-336
Deslocamento/subluxação anterior do ombro, relacionada a esportes, 807-808
Desmaio (síncope), 593-594, 723-724, 724*q*
classificação, 724*q*
Desodorantes, envenenamento, tratamento, 335-336
Desproporcional, baixa estatura, 951
Desvenlafaxina, para depressão, 203*q*
Detergentes, envenenamento, tratamento, 346
DEVH. *Ver* Enxerto *versus* hospedeiro, doença
Dexmedetomidina, na UTI, 374
Dextroanfetamina
indicações, 200*q*
para TDAH, 95
sulfato de, para TDAH, doses, 202
Dextrocardia, 541
Dextrose, necessidades de, 295-296
DHA. *Ver* Docosa-hexaenoico, ácido
DHGNA. *Ver* Não alcoólica, doença hepática gordurosa
DI/RM. *Ver* Intelectual, deficiência/retardo mental
DIA, deficiência em, 926*q*
Diabetes insípido
central, 952-953
desequilíbrio de eletrólitos/osmolalidade devido a, 818
nefrogênico, 692-693
Diabetes melito, 984-991
considerações gerais, 984
manejo
avaliações laboratoriais, 988
dieta, 987
dosagens domiciliares de glicemia, 987-988, 988*q*
exercício, 987
relacionado com estresse, 987
neonatal, considerações gerais, 984
neonatos de mães com, hipoglicemia em, 18
patogênese, 984-985
prevenção, 985
tipo 1
achados clínicos, 985
complicações
agudas, 988-990
CAD, 989
cetonemia, 989
cetonúria, 989
crônicas, 990
considerações gerais, 984
manejo, 985-987, 986*q*
avaliações laboratoriais, 988
checklist do médico, 989*q*
dieta, 987
dosagens domiciliares de glicemia, 987-988, 988*q*
educação do paciente e da família, 985
exercício, 987
insulina, 985-987, 986*q*
relacionado com estresse, 987
odontologia em crianças com, 451
patogênese, 984-985
prevenção, 985
tipo 2
achados clínicos, 985
cetonemia, 989
cetonúria, 989
complicações
agudas, 988-990
CAD, 989
crônicas, 990
Diabética, retinopatia, 432
Diafragma, eventração do, 527
Diafragmas, 137*q*, 140
Diafragmática, hérnia
congênita, 602
em recém-nascidos, 46-47
Diagnostic and Statistical Manual, Primary Care (DSM-PC), áreas de foco no, 183-184, 184*q*
Diálise
no tratamento de envenenamentos, 326
para insuficiência renal aguda, 686
complicações, 686
indicações, 686
métodos, 686
para insuficiência renal crônica, 687
peritoneal, no tratamento da insuficiência renal neonatal, 59
Diamond-Blackfan, anemia de, 836-837
Diarreia, 1113, 1184-1186
achados clínicos, 1185
achados laboratoriais, 1185
aguda, 615-616
avaliação parasitológica, 1221, 1225*f*
alérgica, 617
complicações, 1185
considerações gerais, 1184-1185
crônica, 616-618
cuidados paliativos para, 917*q*
diagnóstico diferencial, 1185
do viajante, 1290-1291, 1290*q*. *Ver também* Viajante, diarreia do
inespecífica, crônica, 617-618
infecções parasitárias e, 1222*q*
no pré-escolar, 617-618
portadores de, tratamento, 1186
prevenção, 1185
prognóstico, 1186
sinais e sintomas, 1185
tratamento, 1185-1186
Diazepam, na UTI, 373, 373*q*
Dicoriônicos, gêmeos, 25
Didanosina, 1154*q*
Dieta
avaliação, 292, 292*q*
cetogênica, no manejo de convulsões, 718
diarreia crônica relacionada com, 617
no manejo de DII, 629
no manejo do diabetes
tipo 1, 987
tipo 2, 987
no manejo do hipoparatireoidismo, 963
Dietéticas, fibras, 276
Difenoxilato com atropina, envenenamento, tratamento, 335
Diferenças raciais, icterícia e, 13
Difteria
antitoxina para, 252
descrição, 251
faringiana, 1185
Difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa), vacinação, 250-253, 253*q*, 266-267. *Ver também* DTPa, vacinação
Difusa, lesão de axônios, 312
Difusão, defeitos de, na insuficiência respiratória aguda, 355
Difuso, dano, descrição, 817
DiGeorge, síndrome de, 933
hipocalcemia associada a, 962*q*

Digitálicos
envenenamento por, 547
tratamento, 335
no tratamento da insuficiência cardíaca, 547, 547*q*
toxicidade, 547
Di-hidropteridina redutase, deficiência de, 1003
DII. *Ver* Inflamatória, doença intestinal
Dilatada, miocardiopatia, 577
Diluição, coagulopatia por, relacionada com transfusão, 880*q*
Dinitrofenol, envenenamento, tratamento, 340-341
DIP. *Ver* Doença inflamatória pélvica
Diplegia atônica, 775*q*
Direção, epilepsia e, 719
Direito, ventrículo, saída dupla do, 569
Direta, corrente, cardioversão por, no manejo de TSV, 589
Disautonomia, 775*q*
Discinesia
abstinência, antipsicóticos e, 210
biliar, 661*q*-662*q*
ciliar primária, 502-503
paroxística, 753, 753*q*
tardia, antipsicóticos e, 209
Disco, hérnia de, relacionada com esportes, 806-807
Disco, inflamação do, 790
Disenteria
bacilar, 1193-1194
infecções parasitárias e, 1222*q*
Disfibrinogenemias, 871
Disfórico, humor, depressão e, 185*q*
Disfunção autonômica, 593-594
Disfuncional, sangramento uterino (SUD), 132, 134*q*, 135*f*, 136*q*
Disgenesia
gonadal. *Ver* Turner, síndrome de
mülleriana, 128
renal, 678
Dislexia, distúrbios oculares e, 440-441
Dislipidemia, 581
prevenção, 581
Dismenorreia, 131-132, 133*q*
Dismorfologia, 1020-1053. *Ver também* Anormalidades/distúrbios específicos
avaliação do lactente, 1035-1037, 1036*f*
clínica, 1035-1037, 1036*f*
embriologia humana e, 1034-1037, 1036*f*
mecanismos, 1034-1035
biologia do desenvolvimento, 1034
fatores ambientais, mecânicos, 1034-1035
interações celulares, 1034
relacionada ao álcool, 102-103
terminologia relacionada com, 1035
triagem pré-natal, 1052
Displasia
broncopulmonar, 507-509. *Ver também* Broncopulmonar, displasia
definição, 1035
do desenvolvimento, da articulação do quadril, 779-780
fibrosa, 794-795
neurocutânea, 737-741. *Ver também* distúrbios específicos e Neurocutâneas, displasias
Dispneia, cuidados paliativos para, 917*q*
Disrreflexia autonômica, LM e, 821
Disrupção, definição, 1035
Dissacaridase, deficiência de, 626
Disseminada, candidíase, 1252, 1253
Disseminada, gonorreia, 1178, 1179
Dissociativo, choque, 349*q*
Dissonia, 89
definição, 88
Distal
acidose tubular renal, 690, 691*q*
interfalangiana, lesão, relacionada com esportes, 810
Distensão
do adutor, relacionada com esportes, 811
do jarrete, relacionada com esportes, 811
Distonia
instabilidade autonômica paroxística associada a, 818
persistente, crônica, 753, 753*q*
Distributivo, choque, 304, 349*q*
Distrofia
muscular. *Ver* Muscular, distrofia miotônica, 766*q*, 767*q*, 774*q*, 1045-1046
Distrofias musculares congênitas (DMC), 766*q*-767*q*, 774*q*
Distúrbio dismórfico corporal, manifestações clínicas, 198*q*
Distúrbio mieloproliferativo transitório, 888-889, 888*q*
Distúrbios congênitos. *Ver também* distúrbios específicos
da via respiratória extratorácica, 493-494
glicosilação, 1016-1017
riscos empíricos, 1032*q*
Distúrbios de genes contíguos, 1040
Distúrbios do desenvolvimento, 92-94, 172-179
avaliação, 93
achados, interpretação, 177
comportamental e emoções, sinais e sintomas, 175-177, 176*q*
durante consultas para manutenção da saúde, 173-179, 176*q*, 179*q*
emergencial, situações requerendo, 178-179
entrevista em, técnicas, 175-177, 176*q*
ferramentas de triagem direcionadas, 177
formulação diagnóstica, 177
histórico do problema de apresentação, 175
consulta-ligação psiquiátrica em, 179
descrição, 92-93
detecção
durante consultas de manutenção da saúde, 173-179, 176*q*, 179*q*
na triagem de saúde mental no cenário de consultório, ferramentas, 174-175
exame médico e do desenvolvimento neurológico, 93-94
renal, 690-693, 691*q*
Distúrbios dominantes autossômicos, 1040-1043. *Ver também* distúrbios específicos
acondroplasia, 1041-1042
neurofibromatose, 1040-1041
osteogênese imperfeita, 1042
recessivos, distúrbios, 1043-1044, 1043*f*
síndrome CHARGE, 1042
síndrome de Cornelia de Lange, 1042
síndrome de hiper-IgM, 928
síndrome de Marfan, 1041
síndrome de Noonan, 1043
síndromes de craniossinostoses, 1042
Distúrbios funcionais congênitos dos neutrófilos, classificação, 856, 857*q*
Distúrbios genéticos contíguos, 1040
Distúrbios mamários, 122-125, 122*q*-125*q*
exame da mama, 122
galactorreia, 124, 124*q*
ginecomastia, 124-125, 25*q*
mama, tumorações da, 122-123, 122*q* 123*q*
secreção do mamilo, 123-124
Disúria, infecções parasitárias e, 1222*q*
DIU. *Ver* Dispositivo intrauterino
Diurese alcalina, no tratamento de envenenamento, 326
Diuréticos
no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
osmóticos, para PIC aumentada, 371
para o choque, 354
Divertículo, de Meckel, 607
DLPT. *Ver* Pós-transplante, distúrbios linfoproliferativos
DMB. *Ver* Becker, distrofia muscular de
DMC. *Ver* Congênitas, distrofias musculares
DMD. *Ver* Duchene, distrofia muscular de
DMPA (Depo-Provera), 141
DNA, distúrbios de reparo, 1026*q*
DNIB, sistema de escores, 14, 14*q*
Dobutamina
no tratamento da insuficiência cardíaca, 546, 546*q*
para o choque, 352, 353*q*
Docosa-hexaenoico, ácido (DHA), 275
Doença de Cushing, 979-980
Doença de Gaucher infantil, 742*q*-743*q*
Doença de refluxo gastresofágico (DRGE), 595-596
Doença de Sinding-Larsen-Johansson, 813
Doença febril aguda, 1118
Doença, fortalecimento de, nas enfermidades crônicas, ciclo vicioso de, 180-181
Doença granulomatosa crônica, 857*q*, 935-936
Doença pulmonar crônica
definição, 35
em lactentes prematuros, 35
Doença renal, 677*f*, 681-683, 688-690, 688*q*, 689*f*, 690*q*. *Ver também* Rim
arterial, 683
em recém-nascidos, 59-60, 59*q*
anomalias do trato urinário, 60
insuficiência renal, 59
trombose de veia renal, 60
esclerose glomerular focal, 682-683
glomerulonefrite membranosa, 683
glomerulonefrite mesangial, 683
nefropatia membranosa, 683
nefropatia mesangial, 683
nefrose congênita, 681-682
policística, 678
síndrome nefrótica idiopática em crianças, 682

Doenças crônicas, 179-181
  anemia das, 840-841
  doença mental e, reações a, 180
  fortalecimento na doença, ciclo vicioso, 180-181
  intervenção orientada por fase, 180
  manejo, 234
  na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*
  padrões de aceitação, 180, 180*q*
Doenças dos vasos renais, 683-684
Dominante
  ataxia 749
  definição, 1027
Donovanose, 1281
Dopamina
  no tratamento da insuficiência cardíaca, 546, 546*q*
  para o choque, 352, 353*q*
Dor
  abdominal
    infecções parasitárias e, 1222*q*
    recorrente, 622-623, 622*q*
  aguda, 912, 914-915, 914*q*, 915*q*
    avaliação, 912, 913*f*, 913*q*
    causas, 912
    definição, 912
    em populações especiais, 912, 913*q*
    tratamento, 912, 914-915, 914*q*, 915*q*
  dor aguda, 912, 914-915, 914*q*, 915*q*
  dor crônica, 915-916
  escalas de, 912, 913*f*, 913*q*
  manejo da, 912-916
  na assistência paliativa, 917
  no cotovelo, posterior, relacionada com esportes, 809
  no joelho
    anterior, relacionada com esportes, 812-813
    posterior, relacionada com esportes, 813
  no olho, 401
  no tratamento de OMA, 458
  óssea, assistência paliativa para, 917*q*
  torácica, 581-583. *Ver também* Torácica, dor, crônica, manejo, 915-916
    abstinência de, 916
    adicção, 916
    dependência, 915
    tolerância, 915
Dor abdominal recorrente, 622-623, 622*q*
Dor aguda, 912, 914-915, 914*q*, 915*q*. *Ver também* Dor, aguda
Dor crônica, manejo, 915-916
Dor de garganta, 476-478, 477*f*, 478*q*. *Ver também* Faringite
Dor do cotovelo posterior, relacionada com esportes, 809
Dor no joelho anterior, relacionada a esportes, 812-813
Dorsais, torções, 786
Down, síndrome de, 775*q*, 940, 1037
  defeitos cardíacos, 537*q*
Doxepina
  no tratamento de angioedema, 1078
  no tratamento de urticária, 1078
Doxiciclina
  na prevenção da malária, 1293*q*
  para malária, 1230*q*
DRGE. *Ver* doença de refluxo gastresofágico
Drogas. *Ver também* agentes específicos e indicações
  abuso de, materno, 22-24, 24*q*, 1052. *Ver também,* Materno, abuso/uso de drogas
  ginecomastia devido a, 125, 125*q*
  hiperbilirrubinemia induzida por fármacos, 643
  LD_{50} de, 321
  na avaliação de pré-participação em esportes, 797
  para intubação controlada, na insuficiência respiratória aguda, 356*q*
  para o choque, 352-354, 353*q*
  reações adversas, 1081-1085. *Ver também fármacos* específicos ou classes de fármacos, p. ex., Antimicrobianos, agentes, reações adversas
  transmissão de, no leite materno, 285
DSAV. *Ver* Atrioventricular, defeito septal
DST. *Ver* Sexualmente transmissíveis, doenças
DT. *Ver* Tardias, discinesias
DTPa, vacinação, 250-253, 453*q*
  contraindicações, 252
  dosagem, 252
  efeitos adversos, 252
  esquema de administração, 252
  para adolescentes e adultos, 266-267
  precauções, 252
  preparados de anticorpos para difteria, 252
  preparados de anticorpos para tétano, 252, 253*q*
  relacionada com viagem, 1287, 1287*q*
  vacinas disponíveis, 251-252
Duane, síndrome de, 438
Dubin-Johnson, síndrome de, 643
Duchene, distrofia muscular de (DMD), 764*q*-765*q*, 1044
Ductos
  atresia, 639-640
  colangite esclerosante primária, 663-664
  colelitíase, 660-663, 661*q*-662*q*
  dilatação cística dos, classificação, 664, 664*f*
  discinesia, 661*q*-662*q*
  doenças do trato, 660-664, 661*q*-662*q*, 664*f*
  extra-hepática, perfuração espontânea, 641
  interlobular, colestase intra-hepática devido a, 638
Duloxetina, para depressão, 204
Duodenal
  atresia, 602
  úlcera, 601-602
Dupla saída do ventrículo direito, 569
Duplicação
  cromossômica, 1022, 1023*f*
  do trato gastrintestinal, 608-609
E. coli
  gastrenterite por, 1187
  meningite por, tratamento, 1187-1188
Early Language Milestone Scale, 76, 79*f*, 226
Ebstein, malformação de, da valva tricúspide, 555-556
EBV. *Ver* Epstein-Barr, vírus
ECA, inibidores da. *Ver* Angiotensina, inibidores da enzima conversora
ECG. *Ver* Eletrocardiografia
ECMO. *Ver* oxigenação por membrana extracorpórea
ECN. Necrosante, enterocolite
Ecocardiografia
  modo M, na avaliação do sistema cardiovascular, 542
  na avaliação do sistema cardiovascular, 541-542. *Ver também* indicações específicas
  transtorácica, na avaliação do sistema cardiovascular, 542
Ecstasy
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
  líquido, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Ectima, 390
Ectoparasitas, infecções por, 1283-1284
  tratamento, 1271*q*
Ectopia do cristalino, 429
Ectópica, gravidez, 144
Eczema, 394-396. *Ver também* Dermatite
  asteatótico, 396
  herpético, disseminado, tratamento, 1075
  numular, 395
Eczematosa, dermatite de contato, alérgica, 395
Edema
  cerebral, 369-372, 369*q*. *Ver também* Edema cerebral
  citotóxico, 369
  hidrostático, 369
  intersticial, 369
  no exame extracardíaco, 539
  pulmonar, 525
    em altitude elevada, 1286
  vasogênico, 369
Edema cerebral, 369-372, 369*q*
  achados clínicos, 370, 370*q*
  complicações, 370
  diabetes e, tratamento, 990
  formas de, 369
  patogênese, 369
  prevenção, 370
  prognóstico, 372
  tratamento, 370-372, 371*f*
    algoritmo para, 371*f*
Edema intersticial, 369
Edemas relacionados com dentes, 449-450
Edrofônio, teste do, na avaliação da síndrome miastênica, 769
Educação
  do paciente
    no manejo da acne, 389
    no manejo do diabetes, tipo 1, 985
    relacionada com a criança terminalmente enferma, 181-182
  efeitos da epilepsia sobre, 719
  familiar
    no manejo do diabetes, tipo 1, 985
    relacionada com a criança terminalmente enferma, 181-182
EECF. *Ver* Escorregamento epifisário capital femoral
EEG. *Ver* Eletroencefalografia

Efavirenz, 1154*q*
Efusão
da orelha média, 453
parapneumônica, 528
persistente, no tratamento de OMA, 463
residual, no tratamento de OMA, 463
Efusões persistentes, no tratamento de OMA, 463
EGB, infecções por. *Ver* Grupo B, infecções estreptocócicas
Eicosapentanoico, ácido, 275
Eixo, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
EJ. *Ver* Japonesa, encefalite
Elementares, fórmulas, para lactentes, 286
Elétricas, queimaduras, 314-315
Eletrocardiograma (ECG). *Ver também* indicações específicas
eventos registrados no, 539-540, 539*f*, 540*q*
impressão, 540
interpretação, 539-540, 539*f*, 540*q*
na asma potencialmente letal, 366
na avaliação do sistema cardiovascular, 539-540, 539*f*, 540*q*
variações relacionadas com idade, 539
Eletroencefalografia (EEG), 696-698
na avaliação de distúrbios convulsivos, 711-713
Eletrofisiológicos, estudos
na avaliação da síndrome miastênica, 769-770
na avaliação de distúrbio muscular, 762
Eletrólitos
composições nos líquidos corporais, 1303*q*
manejo, 1301-1306, 1302*q*-1304*q*
necessidades, 297-298
em lactentes pré-termo, 31-32
para crise suprarrenal, 976
regulação, 1299-1301
Eletromiografia (EMG), na avaliação neurológica, 702
Eliptocitose hereditária, 842
EM. *Ver* Esclerose múltipla
Embolia pulmonar, 524
Embriologia, dismorfologia e, 1034-1037, 1036*f*
Embriopatia
por ácido retinoico, 1052
por tolueno, 24
Emergência
contracepção de, 142-143, 142*q*
folheto de tratamento, 323*q*-324*q*
Emergências, 300-320. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Choque
choque, 304-305, 304*f*
fármacos em, 305, 305*q*, 306*q*
folheto relativo a tratamento, 323*q*-324*q*
hipertensivas agudas, tratamento, 688-689, 688*q*
lesões por submersão, 317-318
metabólicas, erros inatos do metabolismo e, manejo, 996
mordeduras, 318-319
odontológicas, 448-450, 449*f*
SAP para, 319-320
queimaduras, 313-315, 315*f*
relacionadas com a criança criticamente enferma. *Ver* Críticos, cuidados; Criticamente enfermo, paciente
relacionadas com alteração da temperatura ambiente, distúrbios devido a, 315-317
relacionadas com trauma, 307-311. *Ver também* Trauma, paciente de, abordagem ao
suporte avançado de vida para, 300-305
traumatismo craniano, 309*q*, 310*q*, 312-313
Êmese, no tratamento de envenenamentos, 325
EMG. *Ver* Eletromiografia
Emocionais, problemas, impacto, 171
Emocional, abuso, 216
EN. *Ver* Noturna, enurese
Enalapril, para hipertensão renal, 690*q*
Encefalite, 755, 755*q*, 1123
da Califórnia, disseminação por insetos, 1134*q*
de St. Louis, disseminação por insetos, 1134*q*
disseminação por insetos, 1133, 1134*q*-1135*q*
equina venezuelana, disseminação por insetos, 1135*q*
japonesa, 270
disseminação por insetos, 1134*q*
relacionada com viagem, 1288
vacinação, 270
ocidental equina, disseminação por insetos, 1135*q*
oriental equina, disseminação por insetos, 1134*q*
pelo vírus do Nilo Ocidental, disseminação por insetos, 1133, 1134*q*
tratamento, 1124
Encefalofacial, angiomatose, 740-741
Encefalomielite parainfecciosa, LCS em, 700*q*
Encefalomielopatia
subaguda necrosante de Leigh, 1046-1047
subaguda necrosante, 744*q*-745*q*
Encefalopatia
bilirrubínica, 13-15, 14*q*, 15*q*
aguda, 14, 14*q*
crônica, 14-15, 15*q*
da infecção por HIV, 757-758
em lactentes e crianças maiores, erros inatos do metabolismo e, 993, 994*q*
hipóxico-isquêmica, aspectos, 29
mioclônica infantil, 748
parainfecciosa, 758
Encondroma, 794
Encoprese, 84-85
definição, 85
prevalência, 85
tipos, 85
Endêmico, tifo, 1146
no viajante em retorno, 1296*q*
Endocardite
infeciosa, 575-576, 575*q*
subaguda, 1166-1167
estafilocócicas, 1172
tratamento, 1174
Endócrina, bioquímica, valores de referência, 1315*q*-1317*q*
Endócrino, sistema, efeitos da terapia do câncer sobre o, 909-910
Endócrinos, distúrbios, 943-983. *Ver também* distúrbios específicos
anormalidades no desenvolvimento e na função ovariana na puberdade feminina, 969-972, 969*q*, 971*q*
anormalidades no desenvolvimento e função testicular na puberdade masculina, 969*q*, 972-974
conceitos gerais, 943-944, 944*q*, 945*f*
córtex suprarrenal, 974-983
diabetes insípido central, 952-953
distúrbios da ação dos androgênios, 968-969
distúrbios da esteroidogênese, 968, 968*f*
distúrbios da glândula hipófise posterior, 952-953
distúrbios da glândula tireoide, 954-959
distúrbios do crescimento, 944-952. *Ver também* Crescimento, distúrbios do
distúrbios hipocalcêmicos, 959-963, 961*q*, 962*q*
estados hipercalcêmicos, 964-965, 964*q*
genitália ambígua, 966-969, 968*f*. *Ver também* Ambígua, genitália
hipercalcemia hipocalciúrica familiar, 965
hipercalcemia idiopática infantil, 965
hipercalcemia por imobilização, 965
hipervitaminose D, 965
hipofosfatasia, 965-966
PPHP, 962*q*, 963
pseudo-hipoparatireoidismo, 963
relacionados ao metabolismo do cálcio, 959-966
relacionados ao metabolismo do fósforo, 959-966
relacionados às gônadas, 966-974
síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 969
síndrome VATER, 969
síndrome WAGR, 969
Endometriose, 133*q*
Endoscópica, cirurgia sinusal, para rinossinusite recorrente, 473
Endotraqueal, sonda, fármacos de emergência administrados via, 305, 305*q*
Energético, metabolismo, distúrbios do, 999-1000, 999*q*
descrição, 999-1000, 999*q*
diagnóstico, 1000
tratamento, 1000
Energia
consumo de, determinantes do, 273
necessidades nutricionais para, 273-274, 274*q*
nutrientes para, 295
Enfermidade grave, respostas fisiológicas e metabólicas a, 376*q*
Enfisema lobar congênito, 506
Enfuvirtida, 1154*q*
Entérica, nutrição, 293-294, 294*t*
para pacientes criticamente enfermos, 376-377
Entéricas, infecções, candidíase e, 1252
Enterite, 1275-1276
causas, viral, 1108*q*
tratamento, 1268*q*
Enterobactérias, infecções por, 1186-1188
achados clínicos, 1187
achados laboratoriais, 1187
considerações gerais, 1186-1187

diagnóstico diferencial, 1187
prognóstico, 1188
sinais e sintomas, 1187
tratamento, 1187-1188
Enterobíase (oxiúros), 1240
Enterocócicas, infecções, 1166
Enterococos
resistentes à ampicilina, infecções por, 1166
resistentes à vancomicina, infecções por, 1166
sensíveis à ampicilina, infecções por, 1166
Enterocolite
necrosante, em lactentes prematuros, 36-37. *Ver também* Necrosante, enterocolite (ECN), em lactentes prematuros
pseudomembranosa, 612-613
Enteropatia
perdedora de proteína, 624, 624*q*
por glúten, 624-625
Enterovírus, infecções por, 1118, 1122
doença febril aguda, 1118
doença mão, pé e boca, 1119
doenças do SNC, 1119-1122
doenças do trato respiratório, 1118-1119
em recém-nascidos, 55
exantemas, 1111*q*, 1119
Entorse
definição, 785
descrição, 785-786
do joelho, 786
do tornozelo, 786
relacionada com esportes, 815
lombar, 786
Entrada, inibidores de, 1154*q*, 1156
Entrevista
em serviços preventivos de triagem para adolescentes, 107, 108*f*-111*f*
na avaliação de problemas do desenvolvimento, 175-177, 176*q*
Entricitabina,1154*q*
Enurese, 84
definição, 84
noturna, 84
ENV. *Ver* Vago, estimulador do nervo
Envenenamento, 321-347. *Ver também* agentes específicos e tipos
absorção, prevenção, 325-326
acetaminofeno, 326-327, 328*f*, 329*q*
ácidos fenólicos, 336
ácidos, 332-333
álcalis, 333
alcaloides da beladona, 322
álcool, etílico, tratamento, 327, 330
alimentar, estafilocócico, 1171-1172, 1174
anestésicos, locais, 330-331
anfetaminas, 330
anilina, 340-341
antidepressivos, cíclicos, 334-335
anti-histamínicos, 331
arsênico, 331-332
barbitúricos, 332
bases, 333
baterias em forma de disco, 336
butanediol, 337
carbamatos, 339
cáusticos, 332-333
chumbo, 339-340
cocaína, 333
cogumelos, 340
desinfetantes, 335-336
desodorantes, 335
detergentes, 346
dicas de segurança, 323*q*-324*q*
difenoxilato com atropina, 335
digitálicos, 335, 547
dinitrofenol, 340-341
etilenoglicol, 336-337
fenotiazinas, 342
ferro, 339
ferroadas de escorpião, 344
ferroadas de insetos, 338
GHB, 337
glicosídeos, 335
hidrocarbonetos clorados, 338
hidrocarbonetos, 337
ibuprofeno, 337
inibidores de recaptação da serotonina, 345
inseticidas, 338-339
medicamentos psicotrópicos, 342-344
magnetos, 340
metanol, 336-337
monóxido de carbono, 332
naftalina, 335-336
nitratos, 340-341
nitritos, 340-341
opioides, 341-342
organofosforados, 338
p-diclorobenzeno, 336
pentaclorofenol, 340-341
picada de cobra, 345
picadas de aranhas, 346-347
pílulas contraceptivas, 334
plantas, 342, 343*q*
preparados de tireoide, 347
preparados para tosse e resfriado, 331
prevenção, 322, 323*q*-324*q*
folheto, 323*q*-324*q*
princípios farmacológicos, 321-322, 322*q*
sabões, 346
tratamento
contato do departamento de emergências, 325
definitivo, 325-326
geral, 322, 325-326
varfarina, 347
vitaminas, 347
Enxaqueca, 714*q*, 724-726, 725*q*
achados clínicos, 724-726, 725*q*
aspectos diferenciais, 725*q*
prevalência, 724
proposta de revisão da classificação IHS, 725*q*
tratamento, 726
Enxerto
rejeição de, transplante cardíaco e, 582-583
Enxerto *versus* hospedeiro, doença (DEVH)
TCPH e, 909
relacionada com imunodeficiência, 940
relacionada com transfusão, 880*q*
Enzimas
deficiências de
colestase intra-hepática devido a, 635, 636*q*
metemoglobinemia congênita devido a, 853
séricas, na avaliação de distúrbios musculares, 762
EOM. *Ver* média, efusão da, orelha
Eosinofilia, 858
infecções parasitárias e, 1221, 1223*q*
Eosinofílica
esofagite, 956-957
meningite, 1224*q*
pneumonia, 520
Ependimoma, 891, 891*q*
Epicondilite
lateral, relacionada com esportes, 808-809, 809*q*
medial, relacionada com esportes, 808-809, 809*q*
Epidêmica
ceratoconjuntivite, 1113
mialgia, 1119
Epidérmico, nevo, em recém-nascidos, 386
Epidérmicos, sinais de nascença, em recém-nascidos, 386
Epidermoides, cistos, 396
Epidermólise bolhosa, em recém-nascidos, 386-387, 387*q*
Epididimite, 1275
tratamento, 1269*q*
Epifisárias, separações, 787
Epifisite, umeral proximal, relacionada com esportes, 808
Epigenética, regulação, 1031-1032
Epiglotite, 495-496
aguda, e infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B, 1200, 1201
Epilepsia, 706-723. *Ver também* Convulsivos, distúrbios; tipos específicos e Convulsão
ausência infantil, 709*q*, 711*q*
ausência juvenil, 709*q*, 711*q*
BECTD, 710*q*, 711*q*
definição, 707
eventos paroxísticos não epilépticos com, 714*q*
gravidez em mulheres com, 719
intervenção escolar relacionada com, 719-720
manejo geral da criança com, 719-720
mioclônica juvenil, 710*q*, 711*q*
noturna do lobo frontal, 732
rolândica, 710*q*, 711*q*
Epilepsia benigna da criança
com paroxismos occipitais, 711*q*
com espículas centrotemporais (BECTD), 710*q*, 711*q*
Epilepsy Foundation, 719
Epinefrina
no tratamento da epilepsia, 1080
no tratamento da insuficiência cardíaca, 546*q*
para emergências, 305*q*, 306*q*
para o choque, 352-353, 353*q*
Epistaxe, 474
Epiteliais, pérolas (de Epstein), 6
Epstein, pérolas de, 6
Epstein-Barr, vírus (EBV), 1131-1133

Equinococose, 1247-1248
Erb, paralisia de, 822
Eritema
  infeccioso, 1137-1138
  marginado, febre reumática e, 572
  multiforme, 399
    erupção avermelhada em, 1111*q*
  reativo, 399-400, 399*q*
  tóxico, em recém-nascidos, 384
Eritroblastopenia transitória, da infância, 837-838
Eritrocitária, defeitos da membrana, 841-850
Eritrócitos
  defeitos enzimáticos dos, 12
  distúrbios do metabolismo do, 849-850
Eritrocitose congênita, 852-853
Eritromicina, 1103-1104
  estolato de, para infecções estreptocócicas grupo A, 1162
Erliquiose
  humana, 1144-1145
  exantema avermelhado na, 1111*q*
Erupções medicamentosas, 399-400, 399*q*
Escabiose, 393, 1284
  tratamento, 1271*q*
Escaldada, síndrome da pele, 390
  estafilocócica, exantema vermelho na, 1112*q*
Escaras, cuidados paliativos para, 917*q*
Escarlatina, 1159-1160
  estafilocócica, exantema vermelho na, 1112*q*
Escherichia, sp.
  E. coli, gastrenterite por, 1187
  E. coli, meningite por, 1187-1188
Escitalopram
  indicações, 200*q*
  para depressão, 203*q*
Esclerosante
  colangite, primária, 663-664
  panencefalite, subaguda, 747*q*-748*q*
Esclerose
  glomerular, focal, 682-683
  múltipla, 758
  tuberosa, 739-740
    avaliação genética, 1051
Escola, evitação, 193-195, 194*q*. *Ver também* Ansiedade, recusa à escola com base em
  por adolescentes, 121
Escolar, crianças em idade
  conceito de morte, 918-919, 918*q*
  entrevista, na avaliação de problemas do desenvolvimento, 175-177, 176*q*
  imunoglobulinas em, valores normais, 923*q*
Escoliose, 526, 782-783
Escorpião, ferroadas de, tratamento, 344
Escorregamento da epífise capital femoral (EECF), 783-784
  relacionada com esportes, 810-811
Escrotal, língua, 484
Esferocitose, hereditária, 12, 841-842
Esofágica, atresia, em recém-nascidos, 44
Esofagite, eosinofílica, 596-597
Esôfago
  acalasia, 597-598
  câncer, 614
  corpos estranhos no, 599
  distúrbios do, 595-603. *Ver também* distúrbios específicos
    DRGE, 595-596
    esofagite eosinofílica, 596
    estenose pilórica, 600
    hérnia de hiato, 599-600
    hérnia diafragmática congênita, 602
    obstrução duodenal congênita, 603-603
    refluxo gastresofágico, 595-596
    úlcera duodenal, 601-602
    úlcera gástrica, 601-602
  queimaduras cáusticas, 598-599
Esotropia (estrabismo), 438-439
Espasmo
  habitual, 751-753, 752*q*
  infantil, descrição, 708*q*
Espasticidade, 824
Especiais, fórmulas, para lactentes, 288
Específica
  deficiência de grânulos, 857*q*
  fobia, 195*q*
Especificidade, 1311, 1311*f*
Específicos, anticorpos deficiência de, 926*q*
Espéculo, exame vaginal com, testes e procedimentos diagnósticos realizados durante, 127*q*
Espessa, síndrome da bile, colestase neonatal devido a, 637
Espinais, lesões. *Ver também* Espinal, lesão da medula (LM)
  relacionadas com esportes, 806-807
    espondilolistese, 806
    espondilose, 806
    hérnia de disco, 806-807
Espinal, lesão da medula (LM), 820-822, 821*q*. *Ver também* Espinais, lesões
  achados clínicos, 820
  classificação, 820
  considerações gerais, 820
  durante o parto, 22
  estudos de imagem, 820
  expectativas funcionais após, 821, 821*q*
  padrões clínicos, 820
  problemas clínicos associados a, 821-822
  tratamento, 821-822, 821*q*
Espinal, medula, lesões da, 773-774
  atrofia muscular (AME), 766*q*-769*q*, 774*q*, 1044
Espinha bífida, riscos empíricos, 1032*q*
Espinocerebelar, distúrbios de degeneração, 749
Espiritual, suporte, na assistência terminal, 919
Espironolactona, no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
Espiroquetas, infecções por, 1212-1220. *Ver também* infecções específicas
  doença de Lyme, 1218-1220
  febre recorrente, 1216
  leptospirose, 1217-1218
  sífilis, 1212-1215
Esplenectomia, 874
  no tratamento de PTI, 861
Esplênicas, anormalidades, 873-874, 873*q*
Esplenomegalia, 873-874, 873*q*
  crônica, causas, 873*q*
  infecções parasitárias e, 1223*q*
Espondilólise, relacionada com esportes, 806
Espondilolistese, relacionada com esportes, 806
Espontânea, doença linfoproliferativa, 897
Espontâneas, respirações, na ventilação mecânica, 362
Espontâneo, pneumotórax, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 20-21
Esporotricose, 1258-1259
Esporte, participação em, recomendações/considerações, 801*q*-803*q*
Esportiva, medicina, 796-816. *Ver também* Ombro, lesões do, relacionadas com esportes; Esportivas, lesões; relacionadas com esportes; lesões específicas, p. ex., Concussão
  avaliação pré-participação, 797-800, 798*f*-799*f*, 800*q*-803*q*
    exame do paciente, 234, 797, 799*f*, 800, 800*q*-803*q*. *Ver também* Físico, exame, na avaliação pré-participação em esportes
    história do paciente, 797, 798*f*
    recomendações para participação, 799*f*, 800, 801*q*-803*q*
  doenças infecciosas, 804, 804*q*
  lesões. *Ver* Esportivas, lesões
  princípios básicos, 796-803, 798*f*-799*f*, 800*q*-803*q*
  treinamento de força em, 796
Esportivas, lesões
  lesões da cabeça e pescoço, 804-805, 804*q*
  lesões da coluna, 806-807
  lesões da mão, 809-810
  lesões do antebraço, 808-809, 809*q*
  lesões do cotovelo, 808-809, 809*q*
  lesões do joelho, 812-815
  lesões do ombro, 807-808
  lesões do punho, 809-810
  lesões do quadril, 810-812
  padrões, 796
  prevenção, 816
  reabilitação de, 803-804, 805*q*
Esquelética, maturação, 945
Esqueléticos, tecidos, distúrbios generalizados de, 780-782
Esqueleto, do recém-nascido, exame, 6
Esquerda, artéria coronária, origem anômala da, 561-562
Esquiação, lesões, prevenção, orientação profilática, 231
Esquistossomose, 1248-1249
  no viajante em retorno, 1296*q*
Esquizofrenia, 190-191
  achados clínicos, 190-191
  descrição, 190
  diagnóstico diferencial, 191
  incidência, 190
  prognóstico, 191
  tratamento, 191
Essenciais, ácidos graxos (AGE), 275
Estado asmático, 365-369. *Ver também* Asma, potencialmente letal
Estado epiléptico, 720, 720*q*
Estafilocócica
  doenças de pele, 1171

endocardite, 1172
tratamento, 1174
escarlatina, exantema vermelho em, 1112*q*
infecções cutâneas, tratamento, 1173
infecções, 1170-1174. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Estafilocócica, pneumonia
achados clínicos, 1171-1172
achados laboratoriais, 1172
coagulase-negativas, 1172
tratamento, 1174
da pálpebra, 414-415, 415*f*
descrição, 1170-1171
diagnóstico diferencial, 1172
prevenção, 1171
sinais e sintomas, 1171-1172
tratamento, 1173-1174
intoxicação alimentar, 1171-1172
tratamento, 1174
pele escaldada, exantema vermelho em, 1112*q*
Estatística, computação de intervalos de referência, 1309-1310, 1310*f*
método não paramétrico, 1309-1310
método paramétrico, 1309, 1310*f*
Estatura
baixa, 945-951, 946*q*, 947*f*-950*f*.
alta, 951-952, 952*q*
Estavudina, 1154*q*
Estenose
anal, 612
aórtica, 557-559. *Ver também* Aórtica, estenose
duodenal, 602-603
intestinal, 603-604, 603*q*
mitral, congênita, 560
pulmonar. *Ver* Pulmonar, estenose arterial periférica, 537
da valva pulmonar, 553-555
pilórica, 600
subglótica, 497
Estenose (de ramo) da artéria pulmonar periférica, 555
Estenose aórtica, 557-559
achados clínicos, 558
considerações gerais, 557
evolução, 559
prognóstico, 558
subvalvar, 557
supravalvar, 558
tratamento, 558
valvar, 557
Estenose arterial pulmonar periférica, 537
Estenose duodenal, 602-603
Estenose mitral congênita, 560
Estenose pulmonar subvalvar, 555
Esternocleidomastóideo, músculo, hematoma do, 480
Esteroide
anabolizante, efeitos sistêmicos, 149*q*
doses farmacológicas, redução gradual, 982-983
hormônios, 943
Esteroidogênese, distúrbios da, 968, 968*f*
Estimulante
diretrizes, 201*q*
envenenamento, tratamento, 342-344
para síndrome do X frágil, 102
para TDAH, 95
Estomatite
aguda, 475-476
aftosa, 400
recorrente, 475
Estrabismo, 438-440, 439*f*, 440*f*
esotropia, 438-439, 439*f*
exotropia, 439-440, 440*f*
Estramônio, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Estreptocócicas, infecções
com outros microrganismos que não grupo A ou B, 1166-1167
escarlatina, exantema vermelho na, 1112*q*
grupo A, 1159-1163. *Ver também* Grupo A, infecções estreptocócicas
grupo B, 1163-1166, 1164*q*, 1165*f*. *Ver também* Grupo B, infecções estreptocócicas
sepse, 1160
viridans, 1166-1167
Estreptocócico, síndrome de choque tóxico, 1160
Estreptococos, grupo A, descrição, 1159
Estreptogramina, 1094*q*
Estreptomicina, 1207
Estresse
como fator em necessidades nutricionais de pacientes criticamente enfermos, 376, 377*q*
manejo, no tratamento de diabetes tipos 1 e 2, 987
Estrongiloidíase, 1242-1243
Estrutural, miocardiopatia, em lactentes prematuros, 42-43
Estudos de imagem fetal, na genética perinatal, 1053
Etambutol, 1207
Éticos, tópicos, relacionados com cuidados críticos, 378-380, 379*q*. *Ver também* Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica (UTI pediátrica), deliberação ética/assistência terminal em
Etilenoglicol, envenenamento, tratamento, 336-337
Etossuximida, no tratamento de convulsões, 716*q*
Etravirina, 1154*q*
Eustáquio, trompa de, disfunção da, OMA relacionada com, 454
Evanescente, substância branca/ataxia infantil com hipomielinização do SNC (SBE/AIHC), 746*q*-747*q*
Evocados, potenciais, na avaliação neurológica, 698
Ewing, sarcoma de, 794, 902-903
Exantema, 1119
alérgico, DAE e, 717
causas, virais
comprometimento cardíaco, 1119
devido à infecção neonatal grave, 1119
doença de Lyme e, tratamento, 1219
súbito, 1127-1128
Exaustão, térmica
descrição, 315
tratamento, 316
Excreção, no tratamento de envenenamentos, 326
Exercício
no manejo do diabetes tipo 1, 987
no manejo do diabetes tipo 2, 987
Exógena, osteomielite, 788-789
Exotropia, 439-440, 440*f*
Expirado final, CO_2, monitoramento do, na insuficiência respiratória aguda, 355-356
Exposição perinatal, à infecção por HIV, 1148-1150. *Ver também* Infecção por HIV
Expressividade, definição, 1028
Exsanguineotransfusão para hiperbilirrubinemia indireta, 16-17, 16*q*
Extensor, avulsão do tendão, relacionada com esportes, 810
Externa, drenagem, para rinossinusite recorrente, 473
Extracorpórea, oxigenação por membrana (ECMO)
no tratamento da insuficiência cardíaca, 546
para choque, 354
para SDRA, 361
Extracraniano, sangramento, no recém-nascido, sítios, 22, 22*f*
Extra-hepática, colestase neonatal, 639-641
atresia biliar, 639-640
cisto do colédoco, 640-641
perfuração espontânea de ductos biliares extra-hepáticos, 641
Extra-hepáticos, ductos biliares, perfuração espontânea, 641
Extraintestinais, infecções, diarreia crônica devido a, 617
Extraoculares, músculos, função e inervação, 405, 405*q*
Extrapiramidais, distúrbios, 750-754, 752*q*, 753*q*. *Ver também* tipos específicos
Extrapiramidal, crise, 342
Extratorácicas, vias respiratórias
distúrbios adquiridos, 494-496
estenose subglótica, 497
papilomatose laríngea, 497
paralisia das pregas vocais, 496-497
síndrome de crupe, 494-496
distúrbios congênitos, 493-494
obstrução, tratamento, 493
Extremidades
avaliação
na investigação de trauma, 311
no suporte avançado de vida, 303
cianose das, no exame extracardíaco, 538
deformidades das, 778-780
no choque, 349-350, 349*q*

Fabry, doença de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Face, do recém-nascido, exame, 5
Facial
fraqueza, 771
paralisia do nervo, OMA e, 458

paralisia do nervo, relacionada com fórceps, 22
Facioescapuloumeral, distrofia muscular, 764*q*-765*q*
Fadiga, depressão e, 185*q*
Fagócitos
distúrbios dos, 935-936
imunidade, avaliação, 924
Fala, desenvolvimento normal, 77*f*
Falangiana, lesão distal, relacionada com esportes, 810
Falciforme
anemia, 847*q*, 846-848
traço, 848
Familiar
baixa estatura, 945, 946*q*, 947*f*
hipercalcemia benigna, 965
hipercalcemia hipocalciúrica, 965
hipocalcemia hipercalciúrica, 960, 962*q*
policitemia, 852-853
polipose colônica juvenil, 615*q*
raquitismo hipocalcêmico, 960
história, em genética, 1033
no manejo do diabetes tipo 1, 985
relacionada com a criança com doença terminal, 181-182
Family Psychosocial Screen, na triagem de saúde mental em cenário de consultório, 175
Fanciclovir, no controle da infecção, em infecção por HIV, 1157
Fanconi, anemia de, 832-833
fenótipo, 1026*q*
Farejar, posição de, no manejo da via respiratória, 300-301, 301*f*
Faringiana
difteria, 1185
gonorreia, 1178, 1179
Faringite, 476-478, 477*f*, 478*q*, 1113
algoritmo, 477*f*
causas, virais, 1108*q*
doença febril com, 1118
linfonodular, aguda, 1119
tipos, 476
tratamento, 476-478, 478*q*, 1267*q*
viral, aguda, 476-477
Faringoconjuntival, febre, 476, 1113
Farmacoterapia, no tratamento de anorexia nervosa, 166
Fármacos
de emergências, 305, 305q
excreção, 322
metabolismo, 322
níveis sanguíneos, 322
meia-vida ($t_{1/2}$), 321
volume de distribuição, 321, 322q
Fasciite
necrosante, infecções estreptocócicas grupo A e, 1160
plantar, relacionada com esportes, 816
Fascíolas, 1245-1248.*Ver também* infecções específicas e Cestoides, infecções por
FAST. *Ver* Focused assessment with sonography for trauma (FAST)
Fator
H, deficiência de, 937-938
IX, deficiência de, 865-866
natriurético atrial (FNA), 1300-1301
V, mutação de Leiden, 871
VIII, deficiência de, 863
XI, deficiência de, 866
Febre, 236-238, 237*q*. *Ver também* tipos específicos
achados clínicos, 237*q*, 237-238
avaliação inicial, 237, 237*q*
causas, 237
virais, 1108*q*
considerações gerais, 236-237
escarlatina, 1159-1160
estafilocócica, erupção vermelha na, 1112*q*
estreptocócica, erupção vermelha na, 112*q*
sem foco de infecção, 237-238
tratamento, 238
faringoconjuntival, 476, 1113
infecções parasitárias e, 1223*q*
no viajante em retorno, 1292, 1295, 1295*q*-1297*q*
paratifoide, 1191-1193
no viajante em retorno, 1296*q*
Q, 1147
recorrente, 1216
reumática, 571-573. *Ver também*, Reumática, febre
Febris
convulsões, 720-722
achados clínicos, 721
critérios, 720-721
descrição, 720-721
prognóstico, 721-722
tratamento, 721-722
convulsões, descrição, 708*q*
reações, relacionadas com transfusão, 880*q*
Fechadas, lesões, descrição, 817
Felbamato, no tratamento de convulsões, 716*q*
Femoral, anteversão, 784
Fêmur, necrose avascular proximal do, 791-792, 791*q*
Fenciclidina, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Fenda
branquial, cisto de, 480
labial, 485, 1047-1048, 1047*q*
exame em recém-nascidos e lactentes, 446-447
não sindrômica, riscos empíricos, 1032*q*
laríngea, 494
palatina, 485-486, 1047-1048, 1047*q*
exame em recém-nascidos e lactentes, 445*f*, 446-447, 447*f*
não sindrômica, riscos empíricos, 1032*q*
submucosa, 485
Fenilcetonúria, 1002-1003
clássica, 1002-1003
materna, 1003
Feniramina, maleato de, para alergia ocular, 421*q*
Fenitoína, no tratamento de convulsões, 716*q*
Fenobarbital, no tratamento de convulsões, 716*q*
Fenólicos, ácidos, envenenamento, tratamento, 336
Fenotiazinas, envenenamento, tratamento, 342
Fenotípica
expressão, definição, 1027
heterogeneidade, definição, 1028
Fenótipo, definição, 1027
Fentanil
na UTI, 373*q*, 374-375
para dor aguda
dosagem IV, 357*q*
dosagem ACP, 915*q*
Feocromocitoma da medula suprarrenal, 982-983
FEP. *Ver* Fluxo expiratório de pico
Ferimentos, predispostos a tétano, 251
cuidados/prevenção, 1182
Ferro
envenenamento, tratamento, 339
ingestões dietéticas de referência, 279*q*
sobrecarga de, relacionada com transfusão, 880*q*
Ferroada. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Abelha, ferroada de
de escorpião, tratamento, 344
de inseto, tratamento, 338
Ferropriva, anemia, 838-840
Fetal
sangue na genética perinatal, 1053
tecido em genética perinatal, 1053
Fibras dietéticas, 276
Fibrina, formação de coágulo, 858*f*
Fibrinolítico, sistema, 859*f*
Fibroadenoma, 122-123, 122*q*, 123*f*
Fibrocísticas, alterações mamárias, 123
Fibroma, não ossificante, 794
Fibromialgia, 831
Fibrosa, displasia, 794-795
Fibrose
cística. *Ver* Cística, fibrose
hepática congênita, 658, 661*q*-662*q*
Fick, princípio de, 544
Fígado, abscesso do
amebiano, 664-665
colestase neonatal extra-hepática, 639-641
abscessos piogênicos do fígado, 664-665
colestase intra-hepática, 631-639, 632*q*, 634*q*, 637*q*
degeneração hepatolenticular, 654-655
DHGNA, 652-653
doença de Wilson, 654-655
hepatite
A, 643-645, 644*q*
B, 645-647
C, 647-648
D, 648
E, 648-649
hipertensão portal, 657-660, 659*q*
icterícia colestática neonatal prolongada, 631
distúrbios do, 631-667, 868. *Ver também* distúrbios específicos
abscessos amebianos do fígado, 664-665
cirrose, 656-657
colelitíase, 660-663, 661*q*-662*q*
deficiência de α_1-antitripsina, 653-654

doenças do trato biliar, 660-664, 661*q*-662*q*, 664*f*
hepatite autoimune, 651-652
IHA, 649-651
piogênico, 664-665
transplante de, 667, 667*q*
tumores do, 665-667, 905-906, 906*q*
Filaríase, 1224*q*
FISH. *Ver* Fluorescente, hibridização *in-situ*
Física
atividade, como fator nas necessidades nutricionais de pacientes criticamente enfermos, 376, 377*q*
incapacidade, crônica, reações à, 180, 180*q*
negligência, 216-217
Físico, exame
abuso, 213-214, 214*q*
em pediatria de ambulatório/consultório, 221-222
morte cerebral, critérios, 706
na avaliação de sangramento gastrintestinal, 619
na avaliação do trato urinário, 674
na avaliação neurológica, 696, 697*q*
na avaliação pré-participação em esportes, 797, 799*f*, 800, 800*q*-803*q*
abdome, 800
pele, 797, 799*f*
sistema geniturinário, 800
sistema neurológico, 799*f*, 800
visão, 797, 799*f*
na avaliação renal, 674
na triagem de serviços preventivos para adolescentes, 107, 112*f*, 113*f*
no diagnóstico/avaliação de distúrbios do trato respiratório, 488, 488*f*
relacionado com esportes, 234
Fisiológica, icterícia, 11, 11*f*
Fissura anal, 610-611
Fístula, traquesofágica, em recém-nascidos, 44
Fitz-Hugh, síndrome de, 178
FLACC, ferramenta de avaliação da dor, 913*q*
Flácido, síndrome do lactente, 773-775, 774*q*, 775*q*
causas, 774*q*, 775*q*
considerações gerais, 773
grupo não paralítico, 774-775, 775*q*
grupo paralítico, 773-774
Flavivírus, disseminação por insetos, 1134*q*
Fludrocortisona, para crise suprarrenal, 976
Flunisolida, doses, 1064*q*
Flúor, 280*q*
na prevenção de cáries dentárias, 444-445, 444*q*
suplementar, recomendações, 281*q*
Fluorescente, hibridização *in-situ* (FISH), 1021
Fluoroquinolona, 1094*q*, 1105-1106
Fluoxetina
indicações, 200*q*
no tratamento da bulimia nervosa, 168
para depressão, 203*q*, 204
Fluticasona, doses, 1064*q*
Fluvoxamina
indicações, 200*q*
para depressão, 203*q*
para TOC, 196
Fluxo expiratório de pico (FEP), na asma potencialmente letal, 366
Fluxo, velocidade de, na ventilação mecânica, 362
FNA, *Ver* Atrial, fator natriurético
Fobia
específica, 195*q*
febre, 238
social, 195*q*
Focal, esclerose glomerular, 682-683
Focused assessment with sonography for trauma (FAST), 309
Fogo, lesões pelo, prevenção, orientação profilática, 232
Fôlego, crises de prender o, 91-92
Fólico, ácido
deficiência de
aspectos clínicos, 286*q*
causas, 285*q*
fontes dietéticas, 285*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
papéis biológicos, 284*q*
Foliculite, 390
Força, treinamento, 796
definição, 796
Forçado, volume expiratório, no primeiro segundo da exalação (FEV1), na asma potencialmente letal, 366
Formoterol, no tratamento da asma, 1064-1065
Fórmula láctea
aditivos, para lactentes, 286, 288, 288*q*
para lactentes prematuros, modificações, 32-33
para lactentes
de proteína de soja, 286
elementares, 286
especiais, 288
semielementares, 286
Fortalecimento, relacionado à doença, ciclo vicioso de, na doença crônica, 180-181
Fosamprenavir, 1154*q*
Fósforo, 278*q*
ingestões dietéticas de referência, 279*q*
metabolismo do, distúrbios do, 959-966
necessidades, 297
reabsorção tubular de, 675-676
Fotofobia, 401
Fototerapia, para hiperbilirrubinemia indireta, 15, 16*f*, 17*f*
Frágil, síndrome do X, 101-102, 1046
agressão com, 102
avaliação genética, 1051
causas, 101
descrição, 101
manejo, 101-102
sintomas, 101
Fragilidade, cromossômica, 1024, 1026*q*
Fraqueza, facial, 494
Fratura. *Ver também* tipos específicos
avulsão do quadril, relacionada com esportes, 810
clavicular, 788, 807
comentários gerais, 788
da coroa, padrões, 449, 449*f*
da mão, relacionada com esportes, 810
do boxeador, 810
do colo femoral, relacionada com esportes, 812
durante o parto, 22
em galho verde, 787-788
relacionada com trauma, 787-788
supracondiliana, do úmero, 788
tórus, 787
umeral, 807
Fraturas do colo femoral, relacionadas com esportes, 812
Freiberg, doença de, 791*q*
Frênulos, exame dos, em recém-nascidos e lactentes, 446, 446*f*
Frequência cardíaca
avaliação, no suporte avançado de vida, 303
distúrbios, 584-585
na avaliação do ECG, 539*f*, 540
Frequência do pulso/ritmo arterial, no exame extracardíaco, 538, 538*q*
Fresco, plasma congelado
características, 877*q*, 879
para o choque, 354
Friedreich, ataxia de, 749, 1046
Frutose, intolerância à
colestase neonatal devido a, 635
hereditária, 999
Fucosidose, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Fulminantes, infecções, síndrome de Waterhouse-Friderichsen com, tratamento, 976
Fumo
cessação
em adolescentes, 156, 156*q*
na prevenção de OMA, 462
durante a gravidez, 24
exposição a, OMA relacionada com, 454
Fúngicas
infecções
da pele, 390-392, 391*q*
em recém-nascidos, 52
incomuns, 1259, 1260*q*
oportunistas, 1259, 1260*q*
tipos, 1249, 1249*q*
meningites, LCS em, 699*q*
sepse, em recém-nascidos, 52
Furacão Katrina, efeitos de TEPT, 197
Furosemida
no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
para emergências hipertensivas agudas, 689, 690*q*

G6PD, deficiência. *Ver* Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), deficiência
Gabapentina, 207
no tratamento de convulsões, 716*q*
Galactorreia, 124, 124*q*
Galactosemia, 998
colestase neonatal devido a, 636*q*
Galho verde, fraturas em, 787-788
Gama-butirolactona (GBL), envenenamento, tratamento, 337

Gama-hidroxibutirato (GHB), envenenamento, tratamento, 337
Gameta
  complementação, 1025*f*
  normal, fertilização de, 1025*f*
Gametogênese, normal, cromossomos homólogos durante, 1025*f*
Gangliosidose
  generalizada, 744*q*-745*q*
  G_{M1}, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
  G_{M2}, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Gangrena, gasosa, 1183-1184
GAPS. *Ver* Guidelines for Adolescent Preventive Services
Gardner, síndrome de, 615*q*
Garganta
  distúrbios, 475-484. *Ver também* distúrbios específicos
    abscesso retrofaringiano, 479
    adenite cervical aguda, 479-480
    adenoidectomia, 483-484
    angina de Ludwig, 479
    celulite peritonsilar, 478-479
    estomatite aguda, 475-476
    faringite, 476-478, 477*f*, 478*q*
    gengivoestomatite por herpes simples, 475
    obstrução de via respiratória superior, 480-483, 481*f*, 482*f*
    respiração bucal, 480-483, 481*f*, 482*f*
    ronco, 480-483, 481*f*, 482*f*
    síndrome de AOS, 480-483, 481*f*, 482*f*
    tonsilectomia, 483-484
  dor de, 476-478, 477*f*, 478*q*. *Ver também* Faringite
Gasosa, gangrena, 1183-1184
Gastrenterite
  por *E. coli*, 1187
  por *Salmonella*, 1189-1191
Gastresofágico
  em recém-nascidos, 47-48
  refluxo, 595-596, 714*q*
Gástrica, úlcera, 601-602
Gastrinoma, 673*q*
Gastrintestinal, sangramento, 618-621, 618*q*-620*q*
  alimentação laboratorial, 619
  anamnese, 618-619, 618*q*-620*q*
  diagnóstico diferencial, 620*q*
  em recém-nascidos, 47
  estudos de imagem, 619
  exame físico, 619
  tratamento, 619-621
Gastrintestinal, trato
  avaliação clínica, 480-482, 481*f*, 482*f*
  complicações, 482
  condições cirúrgicas do, em recém-nascidos, 44-48. *Ver também* condições específicas e Recém-nascido, condições gastrintestinais/abdominais cirúrgicas no
  distúrbios, 595-630. *Ver também* Gastresofágico, doença de refluxo (DRGE); áreas e distúrbios específicos, p. ex., Esôfago
    cavidade peritoneal, 613-614
    cólon, 609-613
    DII, 628-630
    esôfago, 595-603
  duplicações, 608-609
  sinais e sintomas, 615-623. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Gastrintestinal, sangramento
    diarreia
      aguda, 615-616
      crônica, 616-618
    dor abdominal recorrente, 622-623, 622*q*
    sangramento, 618-621, 618*q*-620*q*. *Ver também* Gastrintestinal, sangramento
    síndromes de má absorção, 623-627, 623*q*, 624*q*
    vômitos, 621-622
  tratamento, 481, 481*f*
  tumores, 614-615, 615*q*
Gastrosquise, em recém-nascidos, 46
Gato, arranhadura de, doença da, 479-480, 1211-1212
Gato, mordidas de, 318
Gaucher, doença de
  aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
  colestase neonatal devido a, 636*q*
  infantil, 742*q*-743*q*
Gaussiana, distribuição, 1310*f*
GBL. *Ver* Gama-butirolactona
Gemelaridade, prevalência, 25
Gêmeo
  dicoriônico, 25
  monocoriônico, 24-25
  prevalência, 25
Generalizada
  convulsões tônico-clônicas, descrição, 710*q*, 711*q*
  gangliosidose, 744*q*-745*q*
  polipose juvenil, 615*q*
  transtorno de ansiedade, 195-196, 195*q*
Generalizados, distúrbios de tecidos esqueléticos ou mesodérmicos, 780-782
Genética, 1020-1053. *Ver também* anormalidades/distúrbios específicos
  clínica, biologia molecular em, 1026
  diagnóstico
    biologia molecular em, 1026
    fundamentos do, 1020-1027, 1021*f*, 1023*f*, 1024*q*, 1025*f*, 1026*q*
      citogenética, 1020-1025. *Ver também* Citogenética
      cromossomos, 1020, 1021*f*
      genética molecular, 1025-1027
  distúrbios cromossômicos, 1037-1040. *Ver também* distúrbios específicos e Cromossômicos, distúrbios
  distúrbios mendelianos, 1040-1045, 1043*f*. *Ver também* Mendelianos, distúrbios
  distúrbios não mendelianos, 1045-1047
  distúrbios reconhecíveis comuns com causa variável ou desconhecida, 1049-1050
  distúrbios relacionados com herança multifatorial, 1031, 1032*q*, 1047-1049, 1047*q*
  em miocardiopatia congênita, 547-548
  em transtornos alimentares, 159
  herança mendeliana, 1027-1031, 1028*f*-1030*f*. *ver também* Mendeliana, herança
  herança não mendeliana, 1031-1033, 1033*f*
  história familiar, 1033
  incapacidades do desenvolvimento, avaliação, 1050-1051, 1050*q*
  molecular, 1026-1027
  OMA e, 454-455, 455*q*
  perinatal, 1051-1053. *Ver também* Perinatal, genética
  previsão, 1032-1033
  TDAH e, 94
Genética perinatal, 1051-1053
  amniocentese, 1052
  amostragem de vilosidades coriônicas (placentárias), 1052-1053
  amostras fetais, análise, 1052-1053
  análise de sangue materno em, 1052
  embriopatia por ácido retinoico, 1052
  estudos de imagem fetais, 1053
  PGD, 1053
  reprodução assistida, 1052
  sangue fetal, 1053
  tecido fetal, 1053
  teratógenos, 1051-1052
  triagem pré-natal para defeitos de nascença, 1052
  uso materno de anticonvulsivantes, 1052
Genética, heterogeneidade, definição, 1028
Gengival, abscesso, 449-450
Gengivoestomatite, 1122
  por herpes simples, 475
  tratamento, 1124
Genitais
  ulcerações, 1278-1281
  verrugas, 1281-1282
Genital, gonorreia, não complicada, 1177-1178
Genitália
  ambígua, 966-969, 968*f*. *Ver também* Ambígua, genitália
  ductos, externos, diferencial, 966, 967*f*
  no recém-nascido, exame, 2*q*, 6
Geniturinário, sistema
  avaliação, na investigação de trauma, 311
  na avaliação pré-participação em esportes, 800
  no choque, 349*q*, 350
Genótipo, definição, 1027
Geral, bioquímica, valores de referência, 1312*q*-1315*q*
Gestacional, idade, do recém-nascido, avaliação, 1-4, 2*q*, 3*f*, 4*q*
GH. *Ver* Crescimento, hormônio do
GHB (*ecstasy* líquido), efeitos sistêmicos 146*q*, 148*q*
GHB. *Ver* Gama-hidroxibutirato
GHD. *Ver* Crescimento, hormônio do, deficiência
GHRH. *Ver* Crescimento, hormônio liberador do hormônio do
Giardíase, 1237-1238
Gigante, fibroadenoma juvenil, 123*q*
Gigantes, hepatite de células, 637
Gilbert, síndrome de, 13, 642

Ginecológicos, distúrbios, na adolescência, 127-144
distúrbios menstruais, 127-136. *Ver também* distúrbios específicos e Menstruais, distúrbios
Ginecomastia, 124-125, 125*q*, 974
Gitelman, síndrome de, 692
Glândula hipófise posterior, distúrbios da, 952-953
Glasgow, Escala de Coma, 817
na avaliação do nível de consciência, 309, 310*q*
Glaucoma, 424
Glicemia, dosagens, no domicílio, no manejo do diabetes
tipo 1, 987-988, 988*q*
tipo 2, 987-988, 988*q*
Glicocorticoides
ações, 980-981
doses, redução das, 982-983
efeitos colaterais, 981, 982*q*
para crise suprarrenal, 976
para distúrbios da pele, 381, 383*q*
para doenças não endócrinas, 980-982
para hiperplasias suprarrenais congênitas, 978
Glicogênio, doenças de armazenamento, 997-998
do coração, 579
tipo IV, colestase neonatal devido a, 636*q*
Glicogenose, com envolvimento muscular, 773, 774*q*
Glicopeptídeos, agentes, 1101-1102
Glicose
IV, para dificuldade respiratória em recém-nascidos, 21
níveis de, ideais, após 2 ou mais horas de jejum, 987-988, 988*q*
para emergências, 306*q*
utilização de, retorno à, no tratamento da CAD, 990
Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), deficiência de, 849-850, 936
icterícia e, 12
Glicose-galactose, má absorção de, 626
Glicosídeo, envenenamento, tratamento, 335
Glicosilação, distúrbios congênitos da, 1016-1017
Glicosilceramida, lipidose, 742*q*-743*q*
β-Glicuronidase, deficiência de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Glioma
do tronco cerebral, 891, 891*q*
quiasmático, 891*q*
Globoide, 742-743
Globulina imune tetânica humana, (TIg), 252, 253*q*
Glomerular
doença, 676*f*, 679-681, 680*q*
Glomerulonefrite aguda (GNA), e infecções estreptocócicas do grupo A, 1161
Glomerulonefrite, 679-681, 680*q*
aguda, infecções estreptocócicas grupo A e, 1161
hereditária, 680*q*, 681
lúpus, 680*q*, 681
membranoproliferativa, 680*q*, 681
membranosa, 683
mesangial, 683
nefropatia IgA, 680-681, 680*q*
pós-estreptocócica, 679-680, 680*q*
púrpura de Henoch-Schönlein, 680*q*, 681
tipos, 679-681, 680*q*
Glossite migratória benigna, 484
Glucagonoma, 673*q*
Glutamina, suplementação de, para pacientes criticamente enfermos, 377-378
Glutárica, acidemia,
tipo I, 1007*q*, 1009
tipo II, 1007*q*
Glúten, enteropatia, 624-625
G_{M1}, gangliosidose, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
G_{M2}, gangliosidose, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
GNA. *Ver* Glomerulonefrite aguda
Goldenhar, síndrome de, 438, 1049
Gonadal, disgenesia. *Ver* Turner, síndrome de
Gônadas, 966-974
desenvolvimento, 966, 966*f*, 967*f*
distúrbios
anormalidades no desenvolvimento e função ovariana na puberdade feminina, 969-972, 969*q*, 971*q*
anormalidades no desenvolvimento e função testicular na puberdade masculina, 969*q*, 972-974
tumores testiculares, 974
fisiologia, 966, 966*f*, 967*f*
Gônadas, distúrbios de diferenciação das, 966-967
Gonocócica, conjuntivite, 1178, 1179
Gonocócica, peri-hepatite, 1178
Gonocócicas, infecções, 1177-1180
achados clínicos, 1177-1178
achados laboratoriais, 1178
considerações gerais, 1177
diagnóstico diferencial, 1178-1179
pré-puberdade, tratamento, 1179
prevenção, 1179
sinais e sintomas, 1177-1178
tratamento, 1179
Gonococo, resistente a antimicrobianos, 1177
Gonorreia
assintomática, 1177
disseminada, 1178, 1179
faringiana, 1178, 1179
genital, não complicada, 1177-1178
prevalência, 1177
retal, 1178, 1179
tratamento, 1267*q*, 1268*q*
Grande mal, convulsões, descrição, 710*q*
Grandes artérias, transposição das, 567-569
corrigida congenitamente, 568-569
saída dupla do ventrículo direito, 569
Granulócitos, características, 877*q*, 879
Granuloma
anular, 397
de piscina, micobactérias não tuberculosas e, 1208
inguinal, 1281
tratamento, 1269*q*-1270*q*
piogênico, 397
Granulomatosa, doença, crônica, 857*q*, 935-936
Grânulos, deficiência, específica, 857*q*
Grave, doenças de imunodeficiência, combinada (SCID), 929-932, 930*q*
achados clínicos, 929-930, 930*q*
achados laboratoriais, 929-930, 930*q*
ADA, 931
Artemis, deficiência, 931
considerações gerais, 929
deficiência de cadeia α do receptor da interleucina-7 (IL-7α), 931
deficiência de cadeia -δ de CD3 (CD3δ), 931
deficiência de CD45, 931
deficiência de Janus cinase 3, 931
deficiência de ZAP-70, 932
deficiências de gene ativador da recombinase, 931
diagnóstico diferencial, 930
ligadas ao X, 931
sinais e sintomas, 929
tratamento, 930
variantes, 930, 930*q*
Graves, doença de, neonatal, 958
Gravidez
em adolescentes, 143-144, 144*q*
apresentação, 143
consequências psicossociais, 144, 144*q*
desfechos, 144
diagnóstico de, 143
gravidez ectópica, 144
manejo, 143-144, 144*q*
aconselhamento por ocasião do teste de gravidez, 143
prevalência, 143
epilepsia e, 719
fumo durante, efeitos sobre os neonatos, 24
uso de drogas durante, efeitos sobre os neonatos, 22-24
Graxos, ácidos
distúrbios da oxidação de, 1009-1010
essenciais, 275
β-oxidação de, 276
Griscelli, síndrome de, 940
Grupo A, infecções estreptocócicas. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Celulite
achados clínicos, 1159-1161
achados laboratoriais, 1160-1161
complicações, 1161
considerações gerais, 1159
diagnóstico diferencial, 1161
em berçários de recém-nascidos, 1160
em pacientes reumáticos, recorrência da prevenção, 1162
prevenção, 1159
prognóstico, 1163
sérias, tratamento, 1162
sinais e sintomas, 1159-1160
tratamento, 476-478, 478*q*, 1161-1163. *Ver também* agentes específicos
em relação a complicações, 1163
em relação ao portador, 1163
falha do, 1162
medidas específicas, 1161-1163
medidas gerais, 1163
penicilinas, 1161-1162

Grupo B, infecções estreptocócicas (EGB), 1163-1166, 1164*q*, 1165*q*
achados clínicos, 1164-1165
achados laboratoriais, 1165
de início precoce, 1164
de início tardio, 1164-1165
prevenção, 1163
perinatal, recomendações do CDC, 1163-1164, 1164*q*,1165*f*
profilaxia antimicrobiana intraparto em, 48-50, 49*f*, 50*f*
tratamento, 1165-1166
Guanfacina, 210
para TEPT, 198
para TDAH, 95
Guaxinim, infecções por nematoides de, 1245
Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS), da AMA, 152
Guillain-Barré, síndrome de, 760*q*-761*q*

H1N1, *influenza*, 257
Hábito, espasmos por, 751-753, 752*q*
Habitual/típica, assistência pediátrica, de problemas emocionais e comportamentais, 172
Haemophilus influenzae tipo B (HiB), infecções por, 1199-1201
achados clínicos, 1200
achados laboratoriais, 1200, 1201
complicações, 1200-1201
considerações gerais, 1199
descrição, 253
diagnóstico diferencial, 1200
estudos de imagem, 1200
prevenção, 1199-1200
prognóstico, 1201
relacionadas com viagem, 1287, 1287*q*
sinais e sintomas, 1200
tratamento, 1201
vacinação, 253-254, 254*q*
Halitose, 484
Hallervorden-Spatz, síndrome de, 742*q*-743*q*
Hálux valgo, 785
Hantavírus, síndrome cardiorrespiratória por, 1141-1142
Hashimoto, tireoidite de, 956
HBV. *Ver* Hepatite B
Heliox, para asma potencialmente letal, 368
Hemácias
congeladas, características, 876*q*, 879
lavadas/filtradas, características, 876*q*, 879
papa de, características, 876*q*, 879
para o choque, 354
volume, em lactentes e crianças, 835, 836*f*
Hemangioendotelioma, kaposiforme, trombocitopenia associada a, 862
Hemangioma
capilar, 5
da pálpebra superior, ptose devido a, 436, 436*f*
em recém-nascidos, 385-386
intestinal, 615
subglótico, 494
Hematêmese, sangramento gastrintestinal *vs*., 620*q*
Hematogênica, osteomielite, 789-790
Hematologia, valores de referência, 1308-1318, 1317*q*-1318*q*
diretrizes para uso de dados em estudos de intervalos de referência, 1308-1309
Hematológicos, distúrbios, 832-881. *Ver também* Leucócitos, distúrbios; distúrbios específicos, p. ex., Anemia
anemias, 832-852. *Ver também* tipos específicos *e* Anemia
anormalidades esplênicas, 873-874
assistência paliativa para, 917*q*
distúrbios da medula óssea, 832-834
distúrbios dos leucócitos, 854-858, 854*q*, 857*q*
distúrbios hemorrágicos, 858-870
distúrbios trombóticos, 870-873
em recém-nascidos, 56-59, 57*q*, 58*q*
anemia, 58
DVK, sangramento por, 56, 57
policitemia, 58-59, 58*q*
trombocitopenia, 56-57, 57*q*
metemoglobinemia, 853
policitemia, 852-853
relacionados com medicina transfusional, 874-880, 875*q*-877*q*
Hematológicos, valores normais, 832
Hematoma
da pina, 465
do músculo esternocleidomastóideo, 480
Hematopoiéticas, transplante de células progenitoras (TCPH), 907-909
base lógica, 907-908
complicações
a longo prazo, 909
infecciosas, 908-909
fundamentos, 908
DEVH após, 909
indicações, 907
para LLA, 884
Hematoquezia, sangramento gastrintestinal *vs*., 620*q*
Hematúria, 676*f*, 679-681, 680*q*
infecções parasitárias e, 1223*q*
investigação renal, 675, 676*f*
Hemocromatose, neonatal, colestase neonatal devido a, 636*q*
Hemoderivados. *Ver* Sangue, componentes; *tipos específicos e* Sangue
Hemodinâmico, suporte, para SDRA, 360
Hemofilia, 1044-1045
A, 863
B, 865-866
C, 866
clássica, 863
Hemoglobina
em lactentes e crianças maiores, 835, 836*f*
C, distúrbios da, 848
E, distúrbios da, 849
M, 853
Hemoglobinopatia, 842-849, 843*f*, 843*q*, 847*q*, 850*q*
anemia falciforme, 847*q*, 848
deficiência de G6PD, 849-850
deficiência de piruvato-cinase, 850
distúrbios da hemoglobina C, 848
distúrbios da hemoglobina E, 849
α-talassemia, 843-844, 843*q*
β-talassemia, 844-846
traço falciforme, 848
Hemograma completo, na asma potencialmente letal, 366
Hemólise
mediada por anticorpos, 12
não imune, 12
Hemolíticas
adquiridas, 850-852, 851*q*
não imunes, 852
agudas, 880*q*
anemias
autoimunes, 850-852, 851*q*. *Ver também* Autoimune, anemia hemolítica (AHAI)
congênitas, 841-850. *Ver também* Congênitas, anemias hemolíticas
reações transfusionais
retardadas, 880*q*
Hemolítico-urêmica, síndrome, 684
atípica, 937-938
Hemoptise, infecções parasitárias e, 1223*q*
Hemorragia. *Ver também* Sangramento
intracraniano, em recém-nascidos, 61-62
em recém-nascidos, 61-62, 429-430
intraventricular, em lactentes prematuros, 37-39, 38*f*. *Ver também* Intraventricular, hemorragia, em lactentes prematuros
pulmonar, 522-524. *Ver também* Pulmonar, hemorragia
retiniana, em recém-nascidos, 429-430
subaracnóidea, primária, em recém-nascidos, 61
subdural, em recém-nascidos, 61
subgaleal, durante o parto, 22, 22*f*
Hemorrágicos, distúrbios, 858-870. *Ver também* distúrbios específicos
adquiridos, 867-869
anormalidades do número/função das plaquetas, 859-863, 860*q*
avaliação diagnóstica, 858-859
causas, 858
CIVD, 867-868
deficiência do fator IX, 865-866
deficiência do fator VIII, 863
deficiência do fator XI, 866
distúrbios da função plaquetária, 862-863
doença de von Willebrand, 866-867
doença hepática, 868
em recém-nascidos, 56-57, 57*q*
hereditários, 863-866, 864*q*
odontologia em crianças com, 450-451
PTI, 859-861, 860*q*
relacionados com deficiência de vitamina K, 868-869
em recém-nascidos, 56, 57*q*
trombocitopenia em recém-nascidos, 861-862
uremia, 869
Hemóstase, sistema, dosagens, alterações fisiológicas, 863, 864*q*
Hemotórax, 528-529
Henoch-Schönlein, púrpura de, 680*q*, 681, 869-870

Hepática, insuficiência aguda, 649-651, 649*q*. *Ver também* Aguda, insuficiência hepática (IHA)
  fascíola, infecção por, 1224*q*
  sangramento por, em lactentes, aspectos, 57*q*
Hepática, trombose de veia, 657
Hepáticas, doenças. *Ver* Fígado, distúrbios do
Hepáticos, tumores, 665-667, 905-906, 906*q*
Hepatite, 1282
  A, 643-645, 644*q*
    achados clínicos, 645
    causas, 644
    diagnóstico diferencial, 645
    patogênese, 643-644
    prevenção, 644
    prognóstico, 645
    riscos de transmissão, hemoderivados, triagem relacionada com, 875*q*
    tratamento, 645
    vacinação, 263-265
      relacionada com viagem, 1287*q*, 1288
  abreviaturas, 644
  autoimune, 651-652
  B, 645-647
    achados clínicos, 646
    considerações gerais, 646
    diagnóstico diferencial, 646
    fisiopatologia, 646
    incidência, 647
    neonatal, 55, 633-635
    prevenção, 646
    prognóstico, 647
    riscos de transmissão, hemoderivados, triagem relacionada com, 875*q*
    tratamento, 646-647
    vacinação, 247-249, 248*q*
      relacionada com viagem, 1287
  bacteriana, neonatal, 635
  C, 647-648
    achados clínicos, 647-648
    considerações gerais, 647
    diagnóstico diferencial, 648
    neonatal, 55
    prevenção, 647
    prognóstico, 648
  causas, virais, 1108*q*
  D, 648
  de células gigantes, 637
  E, 648-649
  não A, não B, não C, riscos de transmissão, hemoderivados, triagem relacionada com, 875*q*
    perinatal, infecção e, 631-633, 632*q*
    tipos, 644*q*
  neonatal, 55. *Ver também*, Hepatite, bacteriana; tipos específicos, p. ex., Hepatite, A
    idiopática, 637
    infecção e, 631-633, 632*q*
  riscos de transmissão, hemoderivados, triagem relacionado com, 875*q*
    tratamento, 648
Hepatocelular, carcinoma, hepatoblastoma e, comparação entre, 906*q*
Hepatolenticular, degeneração, 654-655
Hepatomegalia
  infecções parasitárias e, 1223*q*
  no exame extracardíaco, 539
Hepatopatia, mitocondrial, colestase neonatal devido a, 636*q*
Herança autossômica recessiva, 1029, 1029*f*
Herança. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Mitocondrial, herança mendeliana, 1027-1031, 1028*f*-1030*f*. *Ver também* Mendeliana, herança, mitocondrial, 1033, 1033*f*
Herdada, trombofilia (hipercoagulabilidade), estados de, 870-871, 871*f*
Herdada, trombofilia, questões de triagem, 138, 138*q*
Herdado, defeito, renal, 690-693, 691*t*
Herdados, distúrbios, princípios, 1027-1037. *Ver também* Hereditários, distúrbios; Hereditários, padrões; distúrbios específicos e Genética Hereditária
  ataxias, 749
  eliptocitose, 842
  esferocitose, 12, 841-842
  glomerulonefrite, 680*q*, 681
  intolerância à frutose, 999
  tirosinemia, 1004
Hereditário, angioedema, deficiência do inibidor da esterase C1 e, 937
Hereditários, padrões, 1028-1031, 1028*f*-1030*f*
  distúrbios cutâneos, em recém-nascidos, 386-387, 387*q*
  herança autossômica dominante, 1028-1029, 1028*f*
  herança autossômica recessiva, 1029, 1029*f*
  herança ligada ao X, 1029-1031, 1030*f*
  herança ligada ao Y, 1031
  terminologia relacionada com, 1027-1028
Hérnia
  de hiato, 599-600
    tipos, 599
  diafragmática,
    congênita, 602
    em recém-nascidos, 46-47
  inguinal, 606-607
  umbilical, 607
Herniação, de disco, relacionada com esportes, 806-807
Heroína, envenenamento, tratamento, 341-342
Herpangina, 476, 1118-1119
Herpes
  simples, gengivoestomatite, 475
  -vírus (HSV), infecção por, 392, 1122-1125, 1278-1279
    achados clínicos, 1278
    achados laboratoriais, 1278
    complicações, 278
    diagnóstico diferencial, 1278
    em recém-nascidos, 54-55
    mucocutâneo, tratamento, 1124
    prevenção, 1278-1279
    sinais e sintomas, 1278
    tratamento, 1270*q*, 1279
  -zóster, vírus, 11-25-1127
    achados clínicos, 1125-1126
    achados laboratoriais, 1126
    complicações, 1126
    considerações gerais, 1125
    diagnóstico diferencial, 1126
    estudos de imagem, 1126
    prevenção, 1126-1127
    prognóstico, 1127
    sequelas, 1126
    sinais e sintomas, 1125-1126
    tratamento, 1127
Herpes-vírus, infecções devido a, 1122-1133. *Ver também* tipos específicos
  achados clínicos, 1122-1124
  achados laboratoriais, 1123-1124
  CMV, infecção por, 1128-1131 *Ver também* Citomegalovírus, infecção por
  complicações, 1124
  considerações gerais, 1122
  herpes-vírus-zóster, 1125-1127
  infecção por VZV, 1125-1127
  infecções por HSV, 392, 1122-1125, 1278-1279
  prognóstico, 1124
  roséola *infantum*, 1127-1128
  sequelas, 1124
  sinais e sintomas, 1122-1123
  tratamento, 1124-1125
Heterocromia, 423
Heterodissomia, 1024, 1025*f*
  por resgate trissômico, 1025*f*
Heterófilos, anticorpos, na mononucleose infecciosa, 1132
Heterogeneidade
  alélica, definição, 1028
  "clínica", definição, 1028
  fenotípico, 1028
  genética, definição, 1028
  lócus, definição, 1028
Heterotópica, ossificação, LM e, 822
Heterozigosidase, composta, definição, 1028
Hialina, doença da membrana, em lactentes prematuros, 34-35, 34*f*
  achados clínicos, 34
  considerações gerais, 34, 34*f*
  tratamento, 34
Hiato, hérnia de, 599-600
  tipos, 599
HiB, infecções. *Ver* infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B
Hidralazina
  cloridrato, para hipertensão renal, 690
  para emergências hipertensivas agudas, 689, 690*q*
Hidratação
  no manejo da dermatite atópica, 1074
  para asma potencialmente letal, 367
Hidrocarbonetos
  clorados, envenenamento, tratamento, 338
  envenenamento, tratamento, 337
Hidrocefalia, 735
  riscos empíricos, 1032*t*
Hidroclorotiazida, para hipertensão renal, 690*q*
Hidrocodona, para dor aguda, dosagem oral, 914*q*
Hidrocortisona, succinato sódico, para crise suprarrenal, 976

Hidromorfona, para dor aguda
dosagem IV, 914*q*
dosagem oral, 914*q*
dosagem ACP, 915
Hidrossolúveis, vitaminas, necessidades nutricionais, 277, 284*q*-286*q*
Hidrostático, edema, 369
3-Hidroxi-3-metilglutárica, acidemia, 1007*q*
4-Hidroxibutírica, acidemia, 1007*q*
Hidroxicloroquina
para malária, 1230*q*
sulfato de, na prevenção da malária, 1293*q*
17-Hidroxicorticosteroide, excreção de, na avaliação da insuficiência adrenocortical, 976
Hifema, 411-412, 411*f*
Himenolepíase, 1247
Hiperaldosteronismo, primário, 980
Hiperamonemia, erros inatos do metabolismo e, 993, 995*q*, 996
Hiperbilirrubinemia
avaliação, 15, 15*q*
causas
desconhecidas, 13
múltiplas, 13
fatores de risco, 15, 15*q*
indireta, tratamento, 15-18, 16*f*, 16*q*, 17*f*
fototerapia, 15, 16*f*, 17*f*
protoporfirinas, 17-18
induzida por fármacos, 643
não colestática, conjugada, 643
não conjugada, 641-642
patológica, 11-13, 12*q*, 13*q*
neonatal, 641-643
tipos, 641-643
Hipercalcemia
em recém-nascidos, 62
familiar benigna, 965
hipocalciúrica, familiar, 965
idiopática, infantil, 965
por imobilização, 965
LM e, 821-822
Hipercalcêmicos, estados, 964-965, 964*q*
Hipercaliemia, 1305-1306
Hipercaliêmica, paralisia periódica, 764*q*-765*q*
Hipercoagulabilidade, estados de, 870-871, 871*f*
Hipercolesterolemia, triagem para, em consultas de supervisão da saúde, 229
Hipercrescimento, síndromes de, 1049-1050
Hiperesplenismo, 873-874, 873*q*
Hiperfenilalaninemia, 1003
persistente, 1003
transitória, 1003
Hiperglicemia
cetótica, 1006, 1007*q*
em recém-nascidos, 62
Hiperglicinemia, não cetótica, 1005-1006
Hiper-IgE, síndrome da (SHIE), 938
Hiperlipidemia, triagem para, em consultas de supervisão da saúde, 229
Hipermetropia, 403
Hipermobilidade, síndrome de, 831
Hipernatremia, 1304-1305
Hiperomocisteinemia, 871
Hiperopia, 403
Hiperosteose cortical infantil, 795
Hiperoxalúria, primária, 693
Hiperplasia
de glândulas sebáceas, em recém-nascidos, 383
suprarrenal, congênita, 977-979, 978*q*. *Ver também* Congênita, hiperplasia suprarrenal
Hiper-reflexia, autonômica, LM e, 821
Hiper-reflexia/disrreflexia autonômica, lesão medular e, 821
Hipersensibilidade
a agentes retrovirais, 1085
imunizações e, 246
pneumonite por, 519-520
Hipertensão
idiopática intracraniana, 726-727, 727*q*
intracraniana. *Ver* Intracraniana, hipertensão
investigação ambulatorial, 688, 689*f*
mantida, tratamento, 689-690, 690*t*
na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*
portal, 657-660, 659*q*. *Ver também* Portal, hipertensão
prevenção, 580, 580*t*
pulmonar persistente, em recém-nascidos, 43
pulmonar. *Ver* Pulmonar, hipertensão
renal, 677*q*, 681-683, 688-690, 689*f*, 690*q*. *Ver também* Renal, hipertensão
Hipertensão intracraniana
aguda, traumatismo craniano e, 313
idiopática, 726-727, 727*q*
Hipertensão pulmonar persistente (HPPRN), em recém-nascidos, 43
Hipertireoidismo, 957-958
achados clínicos, 957
achados laboratoriais, 957
considerações gerais, 957
diagnóstico diferencial, 957
estudos de imagem, 957
evolução, 958
prognóstico, 958
sinais e sintomas, 957
tratamento, 957-958
Hipertrófica, miocardiopatia, 578-579
familiar, 578
Hiperviscosidade, sintomas orgânicos relacionados, 58, 58*q*
Hipervitaminose D, 965
Hipocalcemia
autossômica dominante, 960
definição, 960
em recém-nascidos, 62-63
achados clínicos, 62
prognóstico, 63
tratamento, 62-63
hipercalciúrica familiar, 960, 962*q*
Hipocalcêmicos, distúrbios, 959-963, 961*q*, 962*q*
achados clínicos, 960
achados laboratoriais, 960, 961*q*, 962*q*
condições associadas a, 961*q*
considerações gerais, 960
crônicos, tratamento, 963
diagnóstico diferencial, 961*q*, 962*q*, 963
distúrbios da secreção ou ação do paratormônio associados a, 962*q*
estudos de imagem, 960, 963
relacionados com raquitismo, 960, 961*q*
sinais e sintomas, 960
tratamento, 963
Hipocalciúrica, hipercalcemia, familiar, 965
Hipocaliêmica, alcalose, congênita, 692
Hipocondria, manifestações clínicas, 198*q*
Hipófise, glândula, posterior, distúrbios, 952-953
Hipofosfatasia, 965-966
Hipofosfatêmico, raquitismo, 961*q*
Hipogamaglobulinemia
adquirida, 928
transitória, infantil, 926*q*, 928
tratamento, 929
Hipoglicemia
causas, 18
definição, 988
diabetes e, 988-989
em recém-nascidos, 18-19, 19*q*
achados clínicos, 18-19
causas, 19-21, 20*q*
considerações gerais, 18
de mães diabéticas, 18
lactentes com CIUR, 18
prognóstico, 19
tratamento, 19, 19*q*
erros inatos do metabolismo e, 993, 995*q*
Hipogonadismo
central, puberdade retardada devido a, 971, 971*q*
avaliação do, na investigação de trauma, 309*q*, 310*q*, 311
puberdade retardada devido a, 971, 971*q*
Hiponatremia, 1304
Hipoparatireoidismo
isolado, hipocalcemia associada a, 962*q*
transitório neonatal, 960
tratamento, 963
Hipopituitarismo, colestase neonatal devido a, 636*q*
Hipoplasia
cartilagem-cabelo, 940
do nervo óptico, 433
pulmonar, 505
Hipoplásica, anemia, congênita, 386-387
Hipoplásico, síndrome do coração esquerdo, 566-567
Hipotálamo-hipófise-glândula endócrina, eixo, esquema geral, 944, 945*f*
Hipotálamo-hipófise-suprarrenal, eixo
disfunção, lesão cerebral e, 818
Hipotensivo, choque, definição, 303-304
Hipotermia, 316-317, 317*q*
Hipotireoidismo, 954-956, 954*q*
achados clínicos, 955
anemia do, 841
causas, 954, 954*q*
congênito, 642, 954-955, 954*q*
considerações gerais, 954-955
diagnóstico diferencial, 955
neonatal, programas de triagem, 955
tratamento, 955-956

Hipotonia
congênita, benigna, 766*q*-767*q*, 774*q*
em recém-nascidos, 61
síndromes com, 775*q*
Hipovolêmico, choque, 304, 349*q*
Hipoxantina-guanina fosforribosil transferase, 1011
Hipoxêmicas, crises, 562
Hipóxico-isquêmica, encefalopatia, aspectos, 29
Hirschsprung, doença de, 609-610, 611*q*
constipação retentiva *vs.*, 610, 611*q*
Histiocitose, célula de Langerhans, 906-907
Histoplasmose, 1257-1258
Históricos, base de dados, componentes, 220-221, 222*q*
HIV, infecção por, 392, 1148-1158, 1282-1283
achados clínicos, 1149*q*, 1151-1152, 1151*q*, 1283
achados laboratoriais, 1152, 1283
categorias clínicas, 1148, 1149*q*
considerações gerais, 1148, 1282-1283
descrição, 1148
diagnóstico diferencial, 1152-1153
doença de sistema orgânico, 1152
em recém-nascidos, 55-56
encefalopatia da, 757-758
estadiamento da doença, 1149*q*, 1151, 1151*q*
estudos de imagem, 1152
imunizações e, 246
infecções associadas a, tratamento, 1157
lactente exposto no período perinatal, 1148-1150, 1149*q*
neoplasia maligna com, 1152
patogênese, 1150-1151
profilaxia na exposição pós-sexual, 1283
prognóstico, 1157-1158
relacionada com viagem, 1292
riscos de transmissão, triagem de hemoderivados relacionado com, 875*q*
sinais e sintomas, 1149*q*, 1151-1152, 1151*q*, 1283
toxoplasmose em, 1234
tratamento, 1153-1157, 1154*q*-1156*q*, 1283
considerações de saúde pública, 1157
fármacos antirretrovirais, 1153, 1155, 1155*q*
imunizações, 1156
medidas de prevenção de infecções oportunistas, 1156-1157, 1156*q*
medidas específicas, 1153-1156, 1154*q*-1155*q*
medidas gerais, 1156-1157, 1156*q*
princípios, 1153
suporte psicossocial/saúde mental, 1157
Hodgkin, doença de, 893-894
Homocistinúria, 1005
Homossexual, identidade, desenvolvimento de, 115
Homossexualidade, causas, teorias, 115
Homozigoto, definição, 1028
Hormonal, regulação, de processos metabólicos, 943, 944*q*
Hormônio. *Ver também* tipos específicos
ACTH. *Ver* Adrenocorticotrófico, hormônio
amina, 943
antidiurético, 1299
fisiologia, 952
do crescimento
deficiência de, 945, 946*q*, 948*f*
descrição, 946
esteroide, 943
liberador do hormônio do crescimento. *Ver* Crescimento, hormônio liberador do hormônio do (GHRH)
peptídeo, 943
secreção, controle por retroalimentação, 943-944, 944*q*, 945*f*
tipos, 943
tireoidiano
no tratamento de angioma, 1078
no tratamento de urticária, 1078
Horner, síndrome de, 415-416, 416*f*
Hospedeiro, defesas imunes, deficientes, OMA relacionada com, 454
HPP. *Ver* Primária, hipertensão pulmonar
HPPRN. *Ver* Persistente, hipertensão pulmonar
HPV, vacinação, 267-268
HSV, infecção por. *Ver* Herpes-vírus simples, infecção por
Humana, erliquiose 1144-1145
Humanas, mordeduras, 318-319
Humor
depressão, 184-186, 185*q*
diretrizes, 201*q*
disfórico, depressão e, 185*q*
estabilizadores do, 206-207
oscilações do, em adolescentes, 118
para TEPT, 198
substâncias modificadoras do, efeitos fisiológicos, 146*q*-149*q*
transtorno afetivo bipolar, 186-188, 187*q*
transtornos do, 184-188, 185*q*, 187*q*. *Ver também* transtornos específicos
Hunter, síndrome de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Hurler, síndrome de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*

Ibuprofeno
envenenamento, tratamento, 337
na UTI, 375
no tratamento de AIJ, 827
para dor aguda, doses, 912, 914*t*
ICF, síndrome. *Ver* Imunodeficiência, instabilidade centromérica e anomalias faciais, síndrome de
ICOS, deficiência em, 926*q*
Icterícia
aleitamento ao seio, 282, 284
colestática neonatal prolongada, 631
fisiológica, 11, 11*f*
neonatal, 10-18. *Ver também* Neonatal, icterícia
por leite materno, 641-642
Ictiose, em recém-nascidos, 386, 387*q*
Idade
como fator em convulsões, 708*q*-710*q*
como fator na acuidade visual, 227, 227*t*
como fator na febre reumática, 572
como fator nos compartimentos de água corporal, 1299, 1300*f*
como fator nos valores de imunoglobulina, 923*q*
desenvolvimento por, 64-82. *Ver também* Desenvolvimento, normal
ganho de peso por, 239*q*
gestacional, de recém-nascidos, avaliação, 1-4, 2*q*, 3*f*, 4*q*
Idades e Questionários de Fases, 226, 696
socioemocionais, em triagem de saúde mental no cenário de consultório, 175
IDEA. *Ver* Individuals with Disabilities Education Act
Idiopática
hepatite neonatal, 637
hipercalcemia infantil, 965
parotidite recorrente, 485
IFN-γ. *Ver* Interferona-gama
Ig, deleções de genes de cadeia pesada, 926*q*
IgA
deficiência de, 926*q*, 928-929
nefropatia, 680-681, 680*q*
IgG, deficiência de, 926*q*, 928-929
IHA. *Ver* insuficiência hepática aguda
IL-7α, deficiência de cadeia. *Ver* Interleucina-7, deficiência da cadeia-α do receptor da
ILAE. *Ver* International League Against Epilepsy
Iliotibial, síndrome da faixa, relacionada com esportes, 812
Imagem, estudos de, no diagnóstico e na avaliação de distúrbios do trato respiratório. *Ver* modalidades específicas, p. ex., ressonância magnética (RM)
IMC. *Ver* Índice de massa corporal
Imipramina, indicações, 200*q*
Immunization Action Coalition, 240
Imobilização, hipercalcemia por, 965
Impactado, dente, 448
Imperfurado, ânus, 612
Impetigo, 389-390
bolhoso, 389-390
infecções estreptocócicas grupo A e, 1160
Impressão, 1032
distúrbios de, 1045
síndrome de Angelman, 1045
síndrome de Beckwith-Wiedemann, 1045
síndrome de Prader-Willi, 1045
Imunes
defesas, deficientes, hospedeiro, relacionadas com OMA, 454
deficiências. *Ver* Imunodeficiência
desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X (IPEX), síndrome de, 938
Imunidade, fagócitos, avaliação, 924
Imunização, 240-272. *Ver também* tipos específicos e Vacinas
abreviaturas relacionadas com vacinas, 241
acelerada, 1287*q*
adesão, 241
BCG, 270
circunstâncias especiais, 246-247
contraindicações *vs.* precauções, 242, 246

DTPa, 250-253, 253*q*
em adolescentes, 242, 243*q*-245*q*, 266-267
em consultas de supervisão da saúde, 233
em crianças infectadas com HIV, 1156
encefalite japonesa, 270
específica para viagem, 1288-1290
esquema de atualização, 242, 245*q*
esquema recomendado
0-6 anos, 242, 243*q*
7-18 anos, 242, 244*q*
febre amarela, 271
febre tifoide, 269-270
fontes de informação, 240
hepatite
A, 263-265
B, 247-249
HiB, 253, 254, 254*q*
HPV, 267-268
imunoglobulina, 271-272
influenza, 257-259
meningocócica, 265-266
na prevenção de diarreia, 1185
no tratamento da displasia broncopulmonar, 509
padrões para, 240-242
para crianças alérgicas ou hipersensíveis, 246
para crianças com doenças crônicas, 246
para crianças imunodeficientes, 246
para crianças sadias, 246
percepções públicas, 240
pneumocócica, 254-256, 255*q*
poliomielite, 256-257
profilaxia passiva, 271-272
raiva, 268-269
rotavírus, 249-250
rotineira, 242, 243*q*-245*q*
modificada para viagem, 1286-1288, 1287*q*
segurança, 242, 246-247
sítio, 241
SRC, 259-261, 1084
taxa de, 240-241
TB, 270-271
varicela, 261-263
via de, 241
Imunocomprometido, hospedeiro
infecções por CMV no, 1130-1131
pneumonia no, 520-521
toxoplasmose no
adquirida, 1233
aguda, 1234
Imunodeficiência, 920-942. *Ver também* agamaglobulinemia ligada ao X; tipos específicos, p. ex., Imunodeficiências primárias (PID)
agamaglobulinemia congênita autossômica recessiva, 926*q*, 927
SLPA, 939
ataxia-telangiectasia, 933
CMC, 939
com expressão defeituosa do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II, 934
combinada, 932-935. *Ver também* distúrbios específicos e Combinada, distúrbios de imunodeficiência grave, 929-932, 930*q*. *Ver também* distúrbios específicos e Graves, doenças de imunodeficiência combinada (SCID)
defeitos de adesão leucocitária tipos I e II, 936
deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, 936
deficiência de IgA, 926*q*, 928-929
deficiência de IgG, 926*q*, 928-929
deficiência de mieloperoxidase, 936
deficiência de purina nucleosídeo fosforilase, 934-935
deficiência de transcobalamina 2, 939
deficiências de complemento, 936-938. *Ver também* distúrbios específicos e Complemento, deficiências
deficiências seletivas de imunoglobulina, 926*q*, 928-929
diarreia crônica e, 618
distúrbios dos fagócitos, 935-936
doença granulomatosa crônica, 935-936
doenças devido a vias defeituosas de IFN-γ e IL-12, 934
DEVH, 940
SHIE, 938
hipogamaglobulinemia adquirida, 928
hipogamaglobulinemia transitória infantil, 926*q*, 928
imunizações para. *Ver* Imunização; Vacinas
imunodeficiência variável comum, 926*q*, 927-928
infecção por HIV relacionada com, 1151-1152
mutações de NEMO e, 934
neutropenia, 935
primária. *Ver* Primárias, imunodeficiências
SCID, 929-932, 930*q*
síndrome de Bloom, 939
síndrome de Chédiak-Higashi, 940
síndrome de deleção 22q11.2, 933
síndrome de Down, 537*q*, 775*q*, 940, 1037
síndrome de Griscelli, 940
síndrome de Netherton, 940
síndrome de Turner, 940
síndrome de Wiskott-Aldrich, 932
síndrome hiper-IgM autossômica recessiva, 928
síndrome ICF, 939-940
síndrome IPEX, 938
síndromes de deficiência de anticorpos, 925-929, 926*q*
síndromes genéticas associadas a, 939-940
Imunodeficiência, instabilidade centromérica, anomalias faciais (ICF), síndrome de, 939-940
Imunoglobulina, 271-272
anti-Rh (D), no tratamento de PTI, 860-861
deficiências
avaliação, 922-924, 922*q*
deleções genéticas de cadeia pesada de Ig, 926*q*
seletiva, 926*q*, 928-929
IgA
deficiência, 926*q*, 928-929
nefropatia, 680-681, 680*q*
intravenosa, no tratamento de PTI, 860
tétano, 252, 253*q*, 1182
valores normais, em relação à idade, 923*q*
Imunológica
avaliação, na prevenção de OMA, 462-463
função, avaliação laboratorial, 676-677
Imunomodulador
no tratamento da síndrome miastênica, 770
no tratamento de DII, 629
Imunossupressão, transplante cardíaco e, 582
Imunoterapia
no tratamento da asma, 1066
no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1071-1072
Inalados, medicamentos, no tratamento de distúrbios do trato respiratório, 492
Inalantes, efeitos sistêmicos de, 146*q*, 148*q*
Inatos, erros, do metabolismo, 992-1019. *Ver também* distúrbios específicos
acidemias orgânicas, 1006-1009, 1007*q*
acidose devido a, 995*q*, 956
aspectos clínicos/laboratoriais, 994*q*-995*q*
colestase intra-hepática devido a, 635-637, 636*q*
deficiência de carnitina, 1011
descrição, 992
diagnóstico, 992-996, 994*q*-995*q*
coleta/manuseio de amostras, 993, 995*q*
distúrbios da síntese de creatina, 1018-1019
distúrbios da síntese do colesterol, 1017
distúrbios de glicosilação, congênitos, 1016-1017
distúrbios de oxidação dos ácidos graxos, 1009-1010
distúrbios do metabolismo de aminoácidos, 1001-1006
distúrbios do metabolismo de neurotransmissores, 1017-1018
distúrbios do metabolismo dos carboidratos, 997-999
distúrbios do metabolismo energético, 999-1000, 999*q*
doença peroxissômica, 1015-1016
doenças lisossômicas, 1011-1015, 1013*q*-1014*q*
em recém-nascidos, 63, 996-997
apresentação aguda, 993
emergências metabólicas, tratamento, 996
estudos laboratoriais, 993, 994*q*-995*q*
hiperamonemia, devido a, 993, 995*q*, 996
hipoglicemia devido a, 993, 995*q*
hipoxantina-guanina fosforribosil transferase, 1011
padrão autossômico recessivo de, 1044
retardo mental devido a, 993, 994*q*
síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 1017
situações clínicas, 993-996, 994*q*-995*q*
suspeita, 992-993
vômitos/encefalopatia devido a, 993
Incapacidade de desenvolvimento, 99-101, 99*q*, 100*t*. *Ver também* Desenvolvimento, distúrbios do; Intelectual, deficiência/retardo mental (DI/RM)
avaliação genética, 1050-1051, 1050*q*

Incapacidade-deficit neurológico, relativa a trauma, 309, 309*q*, 310*q*
Incapacidades de desenvolvimento, 99-101, 99*q*, 100*q*. *Ver também* Intelectual, deficiência/retardo mental (DI/RM)
  avaliação genética, 1050-1051, 1050*q*
Inclusão, cisto de, labial, 484
Independente, agrupamento, definição, 1027
Índice de massa corporal (IMC), 291
  relacionado com idade
    moças, 70*f*
    rapazes, 72*f*
Indinavir, 1154*q*
Individuals with Disabilities Education Act (IDEA), 236
Infância
  distúrbios degenerativos do SNC na, 741, 742*q*-747*q*
  eritroblastopenia, transitória, da 837-838
  hemoglobina na, 835, 836*f*
  hipercalcemia idiopática da, 965
  hipogamaglobulinemia transitória da, 926*q*, 928
  volume de eritrócitos na, 835, 836*f*
Infantil
  botulismo, 774*q*
  encefalopatia mioclônica, 748
  espasmos, descrição, 708*q*
  hiperosteose, cortical, 795
  masturbação/movimentos de satisfação, 714*q*
  negligência, 216-219. *Ver também* Negligência
  neuropatia, 774*q*
Infantil, abuso, 212-219. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Abuso sexual
  abuso emocional, 216
  abuso físico, 213-214, 214*q*
  abuso sexual, 214-215, 214*q*, 215*q*
  achados clínicos, 213-218, 214*q*, 215*q*
  diagnóstico diferencial, 218
  emergências médicas, 213-214, 214*q*
  encaminhamentos, 212
  negligência, 216-219. *Ver também* Negligência
  notificação de, 218
  prevalência, 212
  prevenção, 212-213
  prognóstico depois de, 219
  tratamento depois de, 218
Infecção. *Ver também* Pálpebra, infecções; tipos específicos, p. ex., Bacterianas, infecções
  bacterianas, 1159-1212
  da pálpebra, 414-415, 415*f*
  do SNC, 754-757, 755*q*
    traumatismo craniano e, 312
  em recém-nascidos, 48-56. *Ver também* infecções específicas e Recém-nascido, infecções no
  nasal, 474
  por espiroquetas, 1212-1220
  por riquétsias, 1144-1147
  trombocitopenia neonatal associada a, 862
  virais, 1107-1144
Infecção disseminada, micobactérias não tuberculosas e, 1208
Infecção pulmonar, por fascíola, 1224*q*
Infecciosas
  doenças, relacionadas com esportes, 804
  endocardite, 575-576, 575*q*
    subaguda, 1166-1167
  mononucleose, 476, 1131-1133
    erupção avermelhada em, 1112*q*
Infecções bacterianas, 1159-1212. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Infecções pneumocócicas
  botulismo, 1180-1181
  cólera, 1194-1195
  coqueluche, 251, 266, 1201-1203
  da pele, 389-390
  diarreia, 1184-1186
  doença da arranhadura do gato, 1211-1212
  em recém-nascidos, 48-52
    conjuntivite, 51
    ITU, 51
    meningite, 50
    onfalite, 51
    pneumonia, 50-51
    sepse bacteriana, 48-50, 49*f*, 49*q*, 50*f*
    TB, 51
  febre paratifoide, 1191-1193
  febre tifoide, 1191-1193
  gangrena gasosa, 1183-1184
  gastrenterite por *Salmonella*, 1189-1191
  infecção por *Campylobacter*, 1195-1196
  infecção por *Legionella,* 1209-1210
  infecções estafilocócicas, 1170-1174
  infecções estreptocócicas
    com outros microrganismos que não grupo A ou grupo B, 1166-1167
    grupo A, 1159-1163
    grupo B, 1163-1166, 1164*q*, 1165*f*
  infecções meningocócicas, 1174-1177
  infecções pneumocócicas, 1167-1170, 1169*q*
  infecções por *C. pneumoniae*, 1210-1211
  infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B, 1199-1201
  infecções por *Pseudomonas*, 1188-1189
  infecções relacionadas com micobactérias não tuberculosas, 1207-1209
  listeriose, 1203-1204
  no neonato a termo, diretrizes para avaliação, 48, 49*q*
  ornitose, 1210-1211
  peste, 1198-1199
  psitacose, 1210-1211
  relacionada com enterobactérias, 1186-1188
  shiguelose, 1193-1194
  TB, 1204-1207, 1205*q*
  tétano, 1182-1183
  tularemia, 1196-1197
Infecções congênitas
  causas, virais, 1108*q*
  intrauterinas, em recém-nascidos, 52-54, 54*q*
    CMV, 52
    infecção por parvovírus B19, 53
    rubéola, 52-53
    sífilis congênita, 53, 54*q*
    toxoplasmose, 53
    varicela, 53
Infecções gastrintestinais, por protozoários, 1235-1240. *Ver também* infecções específicas
Inferior, trato respiratório, corpo estranho, aspiração de, 500
Inflamação crônica, anemia da, 840
Inflamatória, doença intestinal (DII), 628-630
  achados clínicos, 628
  colite ulcerativa e, 629
  complicações, 628-629
  considerações gerais, 628
  doença de Crohn e, 628
  sinais e sintomas, 628
  tratamento, 629-630
Inflamatórios, distúrbios, do SNC, 754-757, 755*q*. *Ver também* tipos específicos
Infliximabe, no tratamento de DII, 630
Influenza, 1113-1115
  dados de mortalidade, 257
  H1N1, 257
  vacinação, 257-259
    relacionada com viagem, 1287-1288
Ingestão alimentar compulsiva, transtorno de, 168-169, 168*q*
  achados clínicos, 168
  achados laboratoriais, 168
  critérios diagnósticos, 168*q*
  prevalência, 168
  sinais e sintomas, 168
  tratamento, 169
Inguinal, hérnia, 606-607
Injetáveis, contraceptivos hormonais, 141
Inocentes, sopros, 537-538
Inominada, artéria, sopro da, 538
Inotrópicos, agentes
  para crise suprarrenal, 976
  IV, no tratamento da insuficiência cardíaca, 545-546, 546*q*
Inquietas, síndrome das pernas, 90, 732
Inserção, cromossômica, 1023, 1023*f*
Inseticidas, envenenamento, tratamento, 338-339
Insetos. *Ver também* tipos específicos
  ferroadas, tratamento, 338
  infecções virais disseminadas por, 1133-1137, 1134*q*-1135*q*
    encefalite, 1133, 1134*q*-1135*q*
    febre da dengue, 1133, 1134*q*, 1136-1137
    febre do carrapato do Colorado, 1135*q*, 1136-1137
    malária, prevenção, 1291
  infestações, 393-394
  reações adversas, 1087-1088
Inspiratória-expiratória, razão, na ventilação mecânica, 362
INSS. *Ver* International Neuroblastoma Staging System
Instabilidade anterior traumática aguda do ombro, relacionada com esportes, 807-808
Instabilidade, atlantoaxial, relacionada com esportes, 805
Insuficiência
  aórtica, congênita, 560
  mitral, congênita, 560

Insuficiência adrenocortical, 975-977
  achados clínicos, 975-976
  achados laboratoriais, 975-976
  diagnóstico diferencial, 976
  evolução, 976-977
  prognóstico, 976-977
  sinais e sintomas, 975
  tratamento, 976-977
Insuficiência aórtica congênita, 560
Insuficiência hepática aguda (IHA), 649-651, 649*q*
  achados clínicos, 649-650
  complicações, 650
  considerações gerais, 649, 649*q*
  definição, 649
  diagnóstico diferencial, 650
  prognóstico, 650-651
  tratamento, 650
Insuficiência mitral congênita, 560
Insuficiência renal, 684-690, 685*q*, 688*q*, 689*f*, 690*q*
  aguda, 684-686, 685*f*. *Ver também*, Aguda, insuficiência renal
  classificação, 685*q*
  crônica, 686-687, 840-841. *Ver também* Crônica, insuficiência renal
  em recém-nascidos, 59
  hipertensão e, 688-690, 688*q*, 689*f*, 690*q*. *Ver também* Renal, hipertensão
Insuficiência renal aguda, 684-686, 685*f*
  achados clínicos, 684-685, 685*q*
  causas, 684-685, 685*q*
  complicações, 685
  descrição, 684
  evolução, 686
  exames de urina, 685, 685*q*
  prognóstico, 686
  tratamento, 685-686
    diálise, 686
Insuficiência renal crônica, 686-687
  anemia da, 840-841
  complicações, 687
  descrição, 686-687
  distúrbios hipocalcêmicos e, 961*q*
  tratamento, 687
    diálise, 687
Insuficiência respiratória aguda, 354-358
  achados clínicos, 355-356
  definição, 354
  fatores anatômicos, 354-355
  patogenia, 354-355, 355*q*
  tipos, 355, 355*q*
  tratamento, 356-357, 356*q*, 357*q*
Insulina
  ação da, cinética, 986, 986*q*
  dosagem, contínua, 986-987, 986*q*
  no tratamento do diabetes de início recente, 985-986, 986*q*
  no tratamento do diabetes tipo 1, 985-987, 986*q*
  no tratamento do diabetes tipo 2, 987
  reações adversas, 1084
Insulinoma, 673*q*
Integrase, inibidor, 1154*q*, 1156
Intelectual
  incapacidade. *Ver* Intelectual, deficiência/retardo mental (DI/RM)
Intelectual, deficiência /retardo mental (DI/RM), 99-101, 99*q*, 100*q*
  avaliação, 100-101
  causas, 100*q*
  critérios, 99
  descrição, 99-100
  formas de, 101-103
  tratamento, 101
Intensivos, cuidados, neonatais, 25-42. *Ver também* Prematuros, lactentes
  cuidados, unidade de (UTI), pediátrica. *Ver* Pediátrica, unidade de cuidados intensivos (UTI pediátrica)
Interfalangiana, lesão, distal, relacionada com esportes, 810
Interferona-γ (IFN-γ), com defeito, doenças devido a, 934
Interleucina
  IL-7, receptor de cadeia α, deficiência de, 931
  IL-12, vias, com defeito, doenças devido a, 934
Interlobulares, ductos biliares, escassez de, colestase intra-hepática devido a, 638
Intermação, 315-316
  doenças relacionadas com, 315-316
Intermediária, uveíte, 426
Intermitente, ventilação mandatória (VMI), 362
Internacional, viagem
  kit de primeiros socorros para, 1286
  prevalência, 236
International Children's Continence Society, 84
International League Against Epilepsy (ILAE), 707
International Neuroblastoma Staging System (INSS), 898, 899*q*
Internet, na prática pediátrica, 236
Intersticial
  má rotação, 604
  nefrite aguda, 681
Intestinal, hemangioma, 615
Intestino, neurogênico, 823-824
Intoxicação alimentar, estafilocócica, 1171-1172, 1174
Intra-atrial, taquicardia reentrante, 587
Intracraniana
  aguda, traumatismo craniano e, 313
  doenças associadas a, 369*q*
  hemorragia, em recém-nascidos, 61-62
  hipertensão. *Ver também* Cerebral, lesão; Cerebral, edema
  idiopática, 726-727, 727*q*
  pressão (PIC), aumentada, tratamento, 371-372
  sinais e sintomas, 370*q*
  tratamento, algoritmo para, 371*f*
Intraductal, papiloma, 123*q*
Intra-hepática, colestase, 631-639, 632*q*, 634*q*, 637*q*
  achados clínicos, 632-633, 632*q*
  agentes infecciosos, 633-635
  complicada, tratamento, 633, 634*q*
  considerações gerais, 631-632
  deficiências enzimáticas e, 635, 636*q*
  diagnóstico diferencial, 633
  erros inatos do metabolismo e, 635-637, 636*q*
  escassez de ductos biliares interlobulares, 638
  estudos diagnósticos, 633
  familiar progressiva, 638-639
  hepatite neonatal idiopática, 637
  hepatite perinatal ou neonatal relacionada com infecção, 631-633, 632*q*
  prognóstico, 633
  sinais e sintomas, 632-633, 632*q*
  tratamento, 633, 634*q*
Intra-hepática, hipertensão portal, 658
Intraóssea (IO), linha, para o choque, 352
Intraósseo (IO), acesso, 304, 304*f*
Intrapulmonar
  shunt, na insuficiência respiratória aguda, 355
  shunt, fração de, 351*q*
Intratorácicas, vias respiratórias
  distúrbios
    adquiridos, 499-500
    congênitos, 497-499
      alças/*slings* vasculares, 498
      cistos broncogênicos, 498-499
      malácia de vias respiratórias, 497-498
  obstrução, tratamento, 493
Intrauterinas, infecções, em recém-nascidos, 52-54, 54*q*
  infecções por CMV, 1128-1129
Intrauterino
  dispositivo (DIU), 141-142
  retardado, crescimento (CIUR), nascimentos múltiplos e, 25
  retardado, crescimento (CIUR), lactentes com, hipoglicemia em, 18
  sistema (SIU), 141-142
  curvas de crescimento, 1, 3*f*
Intravaginal, anel, 140
Intravenosa, imunoglobulina (IVIG), no tratamento da PTI, 860
Intravenoso
  acesso, no choque, 304
  (IV), terapia com cálcio, no tratamento de hipocalcemia, 62-63
Intraventricular, hemorragia, em lactentes prematuros, 37-39, 38*f*
  achados clínicos, 38
  considerações gerais, 37, 38*f*
  diagnóstico, 38
  patogênese, 37, 38*f*
  prognóstico, 38-39
  tratamento, 38
Intrínsecos, anticoagulantes, deficiências de, 872
Intubação, na insuficiência respiratória aguda, 356, 357, 357*q*
Intussuscepção, 605-606
  vacinação contra rotavírus e, 249
Inversão, cromossômica, 1022, 1023*f*
Involuntária, "detenção", por saúde mental, 178
IO, acesso. *Ver* Intraósseo, acesso
Iodo, 270*q*
Íon, distúrbios de canal de, 764*q*-765*q*

IPEX, síndrome. *Ver* desregulação, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X (IPEX), síndrome de
Ipratrópio, brometo, para asma potencialmente letal, 367
Ira, ataques de, 714*q*
Iridociclite, 424-425
  gonocócica, 1178, 1179
Íris
  albinismo, 423
  aniridia, 422-423, 422*f*
  coloboma da íris, 422, 422*f*
  distúrbios da, 422-423, 422*f*
  heterocromia, 423
Irite, 424-425
Irreversível, choque, 352
Isodissomia
  por resgate monossômico, 1025*f*
  por resgate trissômico, 1025*f*
Isoimune (aloimune), trombocitopenia, 57-58
Isolado
  defeito, de enzima pancreática exócrina, 672
Isoniazida
  para TB, 1207
  na prevenção de TB, 1206
Isoproterenol
  no tratamento da insuficiência cardíaca, 546*q*
  para o choque, 353*q*
Isovalérica, acidemia, 1007*q*, 1008
Isquêmicas-hipóxicas, condições, neonatais, colestase devido a, 634*q*, 635
ISRS. *Ver* Seletivos, inibidores de recaptação da serotonina
  ST, segmento, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
ITRN. *Ver* Nucleosídeo/nucleotídeo, inibidores da transcriptase
ITRNN. *Ver* Não nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa
ITU. *Ver* Urinário, trato, infecções do
IV. *Ver* Intravenoso
IVIG. *Ver* Intravenosa, imunoglobulina

Janus cinase 3, deficiência de, 931
Japonesa, encefalite (EJ), 270
  disseminação por insetos, 1134*q*
  vacinação, 270
    relacionada com viagem, 1288
Jarrete, distensão do, relacionada com esportes, 811
Jejum, níveis ideais de glicose após 2 ou mais horas de, 987-988, 988*q*
Joanete, 785
Joelho
  distúrbios internos, 786
  "do saltador", relacionado com esportes, 812
  doença de Osgood-Schlatter, 813
  dor no
    anterior, relacionada com esportes, 812-813
    posterior, relacionada com esportes, 813
  lesões do ligamento colateral lateral, 813-814
  lesões do ligamento colateral medial, 813-814
  lesões do ligamento cruzado
    anterior, 814
    posterior, 814-815
  lesões do menisco, 813
  síndrome patelofemoral por superuso, 812
  tendinite patelar, 813
  torções, 786
Joelho, lesões do, relacionadas com esportes, 812-815
Joelho valgo, 784
Joelho varo, 784
Jones, critérios de, em febre reumática, diagnóstico, 572, 572*q*
Juncionais, batimentos prematuros, 585-586
Juvenil
  artrite idiopática (AIJ), 825-828, 826*q*
    achados clínicos, 825-826, 826*q*
    achados laboratoriais, 825-826, 826*q*
    descrição, 825
    diagnóstico diferencial, 826-827, 826*q*
    estudos de imagem, 826
    prognóstico, 827-828
    sinais e sintomas, 825
    tratamento, 827
  artrite reumatoide, exantema avermelhado em, 1112*q*
  diabetes. *Ver* Diabetes melito, tipo 1
  epilepsia de ausência, descrição, 709*q*, 711*q*
  epilepsia mioclônica, descrição, 710*q*, 711*q*
  leucemia mielomonocítica (LMMJ), 888*q*, 889
  miastenia grave, 769
  nefronoftise, 678
  papilomatose, 123*q*
  pólipos, 614, 615*q*
  polipose, generalizada, 615*q*
K, deficiência de cadeia, 926*q*
Kaposiformes, hemangioendoteliomas, trombocitopenia associada a, 862
Kasabach-Merritt, síndrome de, 862
Kawasaki, doença de, 573-574, 574*q*
  erupção vermelha em, 1111*q*
Kernicterus, 10, 14-15, 15*q*
Klinefelter, síndrome de, 1039
Klippel-Feil, síndrome de, 781
Klumpke, paralisia de, 822
Köhler, doença óssea de, 791*q*
Krabbe, doença de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Krabbe, leucodistrofia de, 742*q*-743*q*

LABA. *Ver* β_2-agonista de ação prolongada
Labial
  bolha de sucção, 484
  distúrbios, 484
  fenda. *Ver* Fenda labial
Laceração, ocular, 409-410, 409*f*, 410*f*
Lacosamida, no tratamento de convulsões, 716*q*
Lacrimejante, olho, 401
Lactase, deficiência de, 626
Lactente
  ALTE no, 532-533, 532*q*
  cólica no, 85-86
  conceito de morte, 918*q*
  dismorfologia no, avaliação, 1035-1037, 1036*f*
  distúrbios da pele em, 387-400. *Ver também* distúrbios específicos
  distúrbios no. *Ver* distúrbios específicos
  erupção dos dentes em, 447-448
  exame oral no, 445-447, 445*f*-447*f*
    dentes, 446
    fenda labial, 446-447
    fenda palatina, 445*f*, 446-447, 447*f*
    frênulos, 446, 446*f*
    variações em partes moles, 447
  exposição perinatal à infecção por HIV, 1148-1150. *Ver também* HIV, infecção por
  fórmulas para. *Ver* Fórmula láctea
  "possessividade narcisista" do, 77
  prematuro, 30-42. *Ver também* Pré-termo, lactentes
  recém-nascido, 1-63. *Ver também* Recém-nascido, nutrição para, 277, 279, 281-282, 287*q*, 288*q*
    aditivos de fórmulas, 286, 288, 288*q*
    aleitamento ao seio, 277, 279, 281-282, 284-286. *Ver também* Seio, aleitamento ao
    fórmulas de proteína de soja, 286
    fórmulas especiais, 288
    produtos dietéticos, 286, 288-289, 288*q*
  saúde oral no, 442-443
  sepse no, agentes antimicrobianos para, 1099
  sífilis congênita no, 1213, 1214
  suporte avançado de vida para, 300-305
  termo, inicial, 41*f*
  transtornos alimentares no, 87-88
  vômitos/encefalopatia em, erros inatos do metabolismo e, 993, 994*q*
Láctica, acidose, primária, causas, 999, 999*q*
Lamivudina, 1154*q*
Lamotrigina, 207
  diretrizes, 201*q*
  no tratamento de convulsões, 716*q*
  para depressão bipolar, em adultos, 206
Landouzy-Déjerine, síndrome de, 764*q*-765*q*
Langerhans, histiocitose de células de, 906-907
LARC. *Ver* Contraceptivos reversíveis de longa duração
Laringe, atresia da, 494
Laríngea
  máscara, no manejo das vias respiratórias, 308
  membrana, 494
  papilomatose, 497
Laringiana, fenda, 494
Laringocele, 494
Laringomalácia, 494
Laringoscopia, em distúrbios do trato respiratório, diagnóstico e avaliação, 491
Larva *migrans*, visceral, 1243-1244
L-Ascórbico, ácido, papéis biológicos, 284*q*
Látex
  descrição, 1083
  alergia a, 1083-1084
Lavagem
  do antro, para rinossinusite recorrente, 473
  no tratamento de envenenamento, 325-326

LCN. *Ver* Neuronial, lipofuscinose ceroide
LCS. *Ver* Cerebrospinal, líquido
LD_{50}, de fármaco, 321
Leflunomida, no tratamento de AIJ, 827
Legg-Calvé-Perthes, doença de, 791-792, 791*q*
Legionella, infecção por, 1209-1210
Leigh
  doença de, 744*q*-745*q*
  encefalopatia necrosante subaguda de, 1046-1047
  síndrome de, causas, 750*q*
Leishmania sp.
  L. braziliensis, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
  L. donovani, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
  L. mexicana, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
  L. tropica, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
Leite
  materno. *Ver* Materno, leite
  intolerância à proteína do, 627
Leite de vaca, intolerância à proteína do, 627
Leite materno, icterícia por, 641-642
Leptina, na anorexia nervosa, 159
Leptospirose, 1217-1218
  exantema avermelhado na, 1111*q*
  no viajante em retorno, 1297*q*
LES. *Ver* Sistêmico, lúpus eritematoso.
Lesão
  cardíaca, cianótica, fluxo sanguíneo pulmonar em, alternativas, 541*q*
  cutânea, congênita, candidíase e, 1251, 1253
  da medula espinal, 773-774
  do plexo braquial, 822
  mamária, 122, 123*q*
  vascular, relacionada à ortopedia, 791-792, 791*q*
Lesão cerebral, 369-372, 369*q*, 817-820. *Ver também* Cabeça e pescoço, lesões
  achados clínicos, 370, 370*q*
  avaliação do desfecho funcional, 819-820
  complicações, 370
  considerações sobre o desenvolvimento, 818-819
  patogênese, 369
  prevalência, 817
  prevenção, 370
  primária, 369, 817
  prognóstico, 372, 819-820
  secundária, 369, 817
  sequelas, 818
  tratamento, 370-372, 371*f*, 819
    algoritmo para, 371*f*
  traumática, leve, 312
Lesão medular cervical, avaliação, na investigação de trauma, 310-311
Lesão pulmonar aguda, relacionada com transfusão, 880*q*
Lesão traumática, 300-320. *Ver também* Emergências; Cabeça e pescoço, lesões da; Esportes, lesões; tipos específicos, p. ex., Bicicleta, lesões
  dados de mortalidade, 230, 231*f*
  física, convulsões e, 713, 715
  mordeduras, 318-319
  prevenção, orientação preventiva em, 230-232, 230*q*, 231*f*
  SAP para, 319-320
  queimaduras, 313-315, 315*f*
  relacionada com esportes, 796-816. *Ver* Esportiva, medicina; tipos específicos e Lesões esportivas
  relacionada com trauma, 307-311. *Ver também* Trauma, abordagem do paciente com
  submersão, 317-318
  temperatura ambiental alterada, distúrbios relacionados com, 315-317
  traumatismo craniano, 309*q*, 310*q*, 312-313
Lesões cutâneas congênitas, candidíase e, 1251, 1253
Lesões do ligamento colateral lateral, relacionadas com esportes, 813-814
Lesões do ligamento colateral medial, relacionadas com esportes, 813-814
Lesões do menisco medial, relacionadas com esportes, 813
Leucemia
  linfoblástica, aguda, 882-885. *Ver também* Aguda, leucemia linfoblástica (LLA)
  mielógena, crônica, 888, 888*q*
  mieloide, aguda, 885-887, 886*t*. *Ver também* Aguda, leucemia mieloide (LMA)
  mielomonocítica, juvenil, 888*q*, 889
Leucemia linfoblástica aguda (LLA), 882-885
  achados clínicos, 883
  achados laboratoriais, 883
  considerações gerais,882-883
  diagnóstico diferencial, 883-884
  estudos de imagem, 883
  TCPH para, 884
  prognóstico, 885
  sinais e sintomas, 883
  tratamento, 884-885
Leucemia mieloide aguda (LMA), 885-887, 886*q*
  achados clínicos, 886
  considerações gerais, 885-886, 886*q*
  prognóstico, 887
  subtipos FAB, 885, 886*q*
  tratamento, 886-887
Leucemia mieloide crônica (LMC), 888, 888*q*
Leucócitos
  deficiência de aderência I, II, 857*q*, 936
  distúrbios dos, 854-858, 854*q*, 857*q*
    eosinofilia, 858
    linfocitose, 858
    neutrofilia, 855
    neutropenia, 854-855, 854*q*
    relacionados com a função dos neutrófilos, 855-856, 857*q*
Leucocoria, 401-402, 402*f*
Leucodistrofia
  de Krabbe, 742*q*-743*q*
  megalocefálica, cistos subcorticais com, 746*q*-747*q*
  metacromática, 742*q*-743*q*, 775*q*
    aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Leucotrieno, antagonista dos receptores de leucotrieno (LTRA)
  no tratamento da urticária, 1078
  no tratamento de angioedema, 1078
  para asma potencialmente letal, 368
Levalbuterol, no tratamento da asma, 1065
Leve, lesão traumática craniana, 312
Levetiracetam, no tratamento de convulsões, 716*q*
Levocabastina, para alergia ocular, 421*q*
Liga infantil
  cotovelo da, relacionado com esportes, 808, 809*q*
  ombro da, relacionado com esportes, 808
Ligamento cruzado anterior, lesões do, relacionadas a esportes, 814
Ligamentos, lesões, colateral medial e lateral, relacionadas com esportes, 813-814
Linezolida, 1102
Linfadenite
  cervical, 480
  mesentérica, 1113
  micobactérias não tuberculosas e, 1208
Linfadenopatia, infecções parasitárias e, 1223*q*
Linfangiectasia
  intestinal, 626-627
  pulmonar, congênita, 525-526
Linfáticas, malformações, 480
  em recém-nascidos, 386
Linfoblástica, leucemia, aguda, 882-885. *Ver também* Aguda, leucemia linfoblástica (LLA)
Linfoblástico, linfoma, 895*q*
Linfocítica, tireoidite, crônica, 956
Linfócitos, T, deficiência de, avaliação, 924
Linfocitose, 858
Linfogranuloma venéreo, 1280-1281
  tratamento, 1270*q*
Linfoma, 893-897. *Ver também* tipos específicos
  anaplásico, de células grandes, 895*q*
  de Burkitt, endêmico *vs*. esporádico, 896, 896*q*
  de células B, grandes, 895*q*
  de células pequenas não clivadas, 895*q*
  doença de Hodgkin, 893-894
  linfoblástico, 895*q*
  não Hodgkin, 894-897, 895*q*, 896*q*
Linfoma, de células B grandes, 895*q*
Linfonodular, faringite, aguda, 1119
Linfoproliferativos, distúrbios, 897
Língua
  distúrbios, 484
  escrotal, 484
  pilosa, 484
"Língua presa", 485
Linguagem
  desenvolvimento, 68, 73, 76-77, 77*f*, 79*f*
    normal, 77*f*
  receptiva, desenvolvimento de, 76
Lingual, frênulo, posição normal, 446*f*
Lipídeos
  necessidades, 296-297, 296*q*
  necessidades nutricionais, 275-276
Lipídica, nefrose, 682

Lipidose
  aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
  glicosilceramida, 742*q*-743*q*
Lipólise, inibição da, no tratamento de CAD, 990
Lipossolúveis, vitaminas, necessidades nutricionais, 277, 281*q*-284*q*
Líquido, *ecstasy*, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Líquidos
  corporais
    composições eletrolíticas, 1303*q*
    regulação dos, 1299-1301, 1300*f*
  manejo, 1301-1306, 1302*q*-1304*q*
  necessidades de manutenção, alterações das, 1302*q*
  necessidades, 31-32, 299, 1302*q*
    em lactentes prematuros, 31-32
  no tratamento da anafilaxia, 1080
  para crise suprarrenal, 976
  para SDRA, 360
  restauração, no tratamento de CAD, 990
  restrição, no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
Lisencefalia, 734
Lisossômicas, doenças, 1011-1015, 1013*q*-1014*q*. *Ver também* doenças específicas
  aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*-1014*q*
  descrição, 1011-1012
  diagnóstico, 1012
  tratamento, 1012
Listeriose, 1203-1204
Lítio, 206
  indicações, 200*q*
LLA. *Ver* Leucemia linfoblástica aguda
LM. *Ver* Espinal, lesão da medula
LMA. *Ver* Leucemia mieloide aguda
LMC. *Ver* Crônica, leucemia mieloide
LMMJ. *Ver* Juvenil, leucemia mielomonocítica
Lobar, enfisema, congênito, 506
Locais, anestésicos
  envenenamento, tratamento, 330-331
  reações adversas, 1084
Lócus, heterogeneidade, definição, 1028
Lodoxamida, trometamina, para alergia ocular, 421*q*
Loeys-Dietz, síndrome de, 561
Lombar, punção
  na avaliação de convulsão febril, 721
  na avaliação neurológica, 698, 699*q*-700*q*
Longo, QT, síndrome de, 591
Lopinavir/ritonavir, 1154*q*
Lorazepam, na UTI, 373, 373*q*
Louis-Bar, síndrome de, 750, 750*q*
Lowe, síndrome de, 692
LSD, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
LTRA. *Ver* Leucotrieno, antagonista dos receptores do
Ludwig, angina de, 479
Lund e Browder, modificação da escala de Berkow, na estimativa de extensão de queimadura, 315*f*
Lúpus, glomerulonefrite, 680*q*, 681
Luxação
  acromioclavicular, relacionada com esportes, 807
  anterior do ombro, relacionada com esportes, 807-808
  congênita, do quadril, riscos empíricos, 1032*q*
  do quadril, 779-780
    congênita, riscos empíricos, 1032*q*
    relacionada com esportes, 811
  epifisária, 787
  lesões por, padrões, 449, 449*f*
  patelar, recorrente, 787
  traumática, 787
Lyme, doença de, 1218-1220
  achados clínicos, 1218-1219
  achados laboratoriais, 1219
  considerações gerais, 1218
  diagnóstico diferencial, 1219
  diagnóstico, 1219
  prevenção, 1219
  sinais e sintomas, 1218-1219
  tratamento, 1219-1220

Má absorção
  achados clínicos, 623-624
  acrodermatite enteropática, 627
  deficiência de dissacaridase, 626
  deficiência de lactase, 626
  deficiência de sacarase-isomaltase, 626
  diagnóstico diferencial, 628
  distúrbios hipocalcêmicos e, 961*q*
  doença celíaca, 624-625
  enteropatia perdedora de proteína, 624, 624*q*
  glicose-galactose, má absorção, 626
  glicose-galactose, 626
  insuficiência pancreática, 627
  intolerância à proteína do leite de vaca, 627
  linfangiectomia intestinal, 626-627
  α-β-lipoproteinemia, 627
  síndromes de, 623-627, 623*q*, 624*q*
  tipos, 623*q*
Má nutrição, 775*q*
  diarreia crônica devido a, 617
Má rotação, intestinal, 604
Maconha
  abuso durante a gravidez, efeitos sobre os lactentes, 24
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
Macrocefalia, 737, 737*q*
Macroglossia, 484
Macrolídeos, 1093*q*, 1103-1104
Macronutrientes, diretrizes para nutrição parenteral total, 296*q*
Magnésio, 278*q*
  ingestões dietéticas de referência, 279*q*
  necessidades, 297
  sulfato de, para asma potencialmente letal, 367
Magneto, envenenamento por, tratamento, 340
Malácia das vias respiratórias, 497-498
Malária, 1225-1227, 1226*q*, 1228*f*, 1229*q*-1232*q*
  achados clínicos, 1226, 1226*q*
  achados laboratoriais, 1226, 1226*q*
  complicações, 1226
  considerações gerais, 1225-1226
  dados de mortalidade, 1225
  diagnóstico diferencial, 1226
  no viajante em retorno, 1295, 1296*q*
  parasitos, diferenciação de, no esfregaço de sangue, 1226, 1226*q*
  profilaxia/prevenção, 1227, 1291-1292, 1293*q*-1294*q*
  sequelas, 1226
  sinais e sintomas, 1226
  tratamento, 1227, 1228*f*, 1229*q*-1232*q*
    algoritmo, 1228*f*
    fármacos, 1229*q*-1232*q*
Malassezia furfur, infecções fúngicas devido a, 1259, 1260*q*
Malformação. *Ver* tipos específicos, p. ex., Congênita, malformação adenomatoide cística
  adenomatoide cística congênita, 506-507
  capilar, em recém-nascidos, 385
  congênita, 733-735. *Ver também* tipos específicos *e* Nervoso, sistema, malformações congênitas
  definição, 1035
  linfática, 480
    em recém-nascidos, 386
Malformações congênitas
  orelha, 465-466
  sistema nervoso, 733-735. *Ver também* tipos específicos e Nervoso, sistema, malformações congênitas
Malformações orais congênitas, 485-486
Maligna, neoplasia, relacionada com infecção por HIV, 1152
Mama
  alterações fibrocísticas da, 123
  exame da, 122
Mamadeira
  alimentação com, OMA relacionada com, 454
  cárie dentária do bebê, 445
Mamário, abscesso, 123
Mamilo, secreção, 123-124
Mancha, café com leite, em recém-nascidos, 384
Mandatórias, respirações, na ventilação mecânica, 362
Maníaco-depressivo, transtorno. *Ver* Bipolar, transtorno afetivo
Manosidose, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Mantoux, reação de, para TB, 229
Mão, lesões da, relacionadas com esportes, 809-810
Mão, pé e boca, doença, 476, 1119
Maraviroc, 1154*q*
Marcha, na avaliação neurológica, 697*q*
Marfan, síndrome de, 560-561, 775*q*, 781, 1041
  defeitos cardíacos, 537*q*
Mármore, doença dos ossos de, 782
Maroteaux-Lamy, síndrome de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Marrom, aranha reclusa, envenenamento, tratamento, 346-347
Martelo, dedo em, relacionado com esportes, 810
Mastite, sintomas, 284
Mastócitos, estabilizadores, no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1070-1071
Mastoidite, 464-465
Masturbação/movimentos de satisfação, infantil, 714*q*
Materna
  fenilcetonúria, 1003
  rubéola, 537*q*

Maternal and Child Health Bureau, 223
Materno
  abuso/uso de drogas
    efeitos genéticos, 1051-1052
      álcool, 23-24, 24*q*
      anticonvulsivantes, 1052
      cocaína, 22
      maconha, 24
      metanfetaminas, 22
      opiáceos, 22
    enquanto amamentando, 285
  análise de sangue, em genética perinatal, 1052
  pulmão, abuso, efeitos sobre lactentes, 22-24, 24*q*
Materno, leite, 7-8
  composição de nutrientes do, 285, 287*q*
  ingestão inadequada de, sinais, 13, 13*q*
  suplementação com, para lactentes pré-termo no berçário, 32
  transmissão de fármacos no, 285
Maturação pulmonar, em lactentes pré-termo, aceleração da, corticosteroides maternos para, 35
Maturidade fetal, avaliação, escala de Ballard, 2*q*
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), síndrome de, 128
M-CHAT. *Ver* Modified Checklist for Autism in Toddlers
MDMA (*ecstasy*), efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
MDR3, deficiência de, colestase neonatal devido a, 636*q*
Mecânica, ventilação, 362-365
  ajustando suporte de ventilação, 364
  ciclo em, 362
  controle assistido em, 363
  controle em, 363
  frequência em, 363
  gatilho em, 362
  indicações, 362
  limitações, 362
  manejo do paciente, 364
  modos, 363
  monitoramento do paciente, 363-364
  de pressão positiva não invasiva, 365
  objetivos, 362
  para asma potencialmente letal, 368
  regulando o ventilador em, 363
  resolução de problemas, 364-365
  respirações espontâneas em, 362
  respirações mandatórias em, 362
  terminologia relacionada com, 362
  ventilação oscilatória de alta frequência, 365
  volume *vs*. pressão de ventilação, 362-363
Mecânico, suporte circulatório, no tratamento da insuficiência cardíaca, 546
Meckel, divertículo de, 607
Mecônio, líquido amniótico tingido de, ressuscitação após, 29
Média, cadeia, triglicerídeos de (TCM), 275-276
Média, orelha,
  trauma agudo da, 465
  efusão da (EOM), 453
Mediastino, tumorações do, 530-531
Médica
  assistência, durante viagem, 1285
  assistência, negligência, 217
  história, questionário, do adolescente, 107, 108*f*-111*f*
Medicamentos. *Ver* alguns agentes específicos e Fármacos
Medicamentos controladores a longo prazo, no tratamento da asma, 1063
Medicamentosa, alergia, exantema avermelhado em, 1111*q*
Medula óssea
  distúrbios, 832-834
    anemia aplásica adquirida, 833-834
    anemia de Fanconi, 832-833
  dor, assistência paliativa para, 917*q*
  insuficiência da, 832-834
  transplante de. *Ver* Transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH)
Medula suprarrenal, feocromocitoma, da 982-983
Medular, doença cística, 678
Meduloblastoma, 890-891
Mefloquina
  para malária, 1231*q*
  para prevenção da malária, 1294*q*
Megacólon, aganglionar, congênito, 609-610, 611*q*
Megaloblásticas, 839-840
Megalocefálica, leucodistrofia, com cistos subcorticais, 747*q*
Meia-vida ($t_{1/2}$), de fármaco, 321
Meiose, 1020-1021
Melanocíticos, nevos, em recém-nascidos
  adquiridos, 384-385
  congênitos, 385
Melanoma, em recém-nascidos, 385
MELAS, 1046
Melena, sangramento gastrintestinal *vs*., 620*q*
Meloxicam, no tratamento de AIJ, 827
Membrana, laríngea, 494
Membranoproliferativa, glomerulonefrite, 680*q*, 681
Membranosa, glomerulonefrite, 683
Membro-cintura, distrofia muscular, 764*q*-765*q*
Membros, deficiências, congênitas, 778
Menarca retardada, puberdade retardada devido a, 971, 971*q*
Mendeliana, herança, 1027-1031, 1028*f*-1030*f*
  padrões hereditários, 1028-1031, 1028*f*-1030*f*. *Ver também* Hereditários, padrões
  terminologia relacionada com, 1027-1028
Mendelianos, distúrbios, 1040-1045, 1043*f*. *Ver também* distúrbios específicos
  distúrbios autossômicos dominantes, 1040-1043
  distúrbios autossômicos recessivos, 1043-1044, 1043*f*
  distúrbios ligados ao X, 1044-1045
Meninas
  desenvolvimento normal em
    de 2-20 anos, 69*f*, 70*f*
    do nascimento a 36 meses, 65*f*, 66*f*
    IMC em, 70*f*
    perímetro cefálico em, 66*f*, 73*f*
    puberdade precoce em, 969-970, 969*q*
Meníngea, carcinomatose, LCS em, 700*q*
Meningite
  agentes antimicrobianos para, 1099, 1100
  bacteriana, 755-756, 755*q*
    LCS em, 699*q*
  eosinofílica, 1224*q*
  fúngica, LCS em, 699*q*
  infecções meningocócicas e, 1175
  infecções pneumocócicas e, tratamento, 1170
  infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1200, 1201
  micobactérias não tuberculosas e, 1208
  neonatal, 50, 1187
  por *E. coli*, tratamento, 1187-1188
  tuberculosa, 1205
    LCS em, 699*q*
  viral, não pólio, 1120-1122
Meningococemia, 1175
Meningocócicas, infecções, 1174-1177
  achados clínicos, 1175
  achados laboratoriais, 1175
  complicações, 1175
  considerações gerais, 1174-1175
  descrição, 1174-1175
  diagnóstico diferencial, 1175
  prevenção, 1175-1176
  prognóstico, 1177
  sinais e sintomas, 1175
  tratamento, 1176-1177
  vacina, 265-266
    antes de viagem, 1288
Meningococo, descrição, 1174-1175
Meningoencefalite
  asséptica, LCS em, 699*q*
  causas, viral, 1108*q*
  caxumba e, 1143
Meninos
  desenvolvimento normal
    do nascimento à idade de 36 meses, 67*f*, 68*f*
    de 2-20 anos, 71*f*, 72*f*
  IMC em, 72*f*
  perímetro cefálico em, 68*f*, 73*f*
  puberdade precoce em, 969*q*, 972-973
Menisco lateral, lesões de, relacionadas com esportes, 813
Menisco, lesões de, relacionadas com esportes, 813
Menkes, doença de, 744*q*-745*q*
Menstruação, fisiologia, 125-126
Menstruais, distúrbios, 127-136
  amenorreia, 127-131, 127*q*, 128*q*, 129*f*-131*f*, 132*q*
  cistos ovarianos, 134-136
  DDPM, 134
  dismenorreia, 131-132, 133*q*
  Mittelschmerz, 132
  SOP, 130-131
  SUD, 132, 134*q*, 135*f*, 136*q*
  TPM, 132, 134
Menstrual
  ciclo, fases do, 125
  história, na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*

Mental, saúde
assistência a, profissionais de, referência de pacientes, 178-179, 179*q*
doença
crônica, reações a, 180
prevalência, 171
estado
avaliação, em suporte avançado de vida, 303
na avaliação neurológica, 697*q*
no cenário de assistência primária, modelos assistenciais, 172
no tratamento da infecção por HIV, 1157
papel do pediatra em, 173, 173*q*
triagem, no cenário de consultório, ferramentas, 174-175
retardo, 99-101, 99*q*, 100*q*. *Ver também* Intelectual, incapacidade/retardo mental (DI/RM)
erros inatos do metabolismo e, 993, 994*q*
saúde comportamental e, no cenário de assistência primária, 235
6-Mercaptopurina (6-MP), no tratamento de DII, 629
MERRF. *Ver* Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas anfractuosas.
Mesangial, glomerulonefrite, 683
Mescalina, efeitos sistêmicos, 146*q*,148*q*
Mesentérica, linfadenite, 1113
Mesentéricos, cistos, 614-615
Mesodérmicos, tecidos, distúrbios generalizados de, 780-782
Metabólica, acidose, 1306
Metabólicos, distúrbios, 775*q*, 1044
em recém-nascidos, 62
erros inatos do metabolismo, 63
hiperglicemia, 62
ligados ao X, 1045
processos, regulação hormonal de, 943, 944*q*
Metabolismo, erros inatos do, 992-1019. *Ver também* Inatos, erros, do metabolismo
Metacêntrico, definição, 1022
Metacromática, leucodistrofia, 742*q*-743*q*, 775*q*
aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Metadona
envenenamento, tratamento, 341-342
para dor aguda, dosagem oral, 914*q*
Metanfetamina, abuso durante a gravidez, efeitos sobre lactentes, 22
Metanol, envenenamento, tratamento, 336-337
Metapneumovírus humano (MPVh), infecção por, 1117-1118
Metaqualona, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Metatarso varo, 778-779
Metazoários, infecções por, 1240-1249. *Ver também* infecções específicas
infecções por cestoides, 1245-1248
infecções por nematoides, 1240-1245
infecções por trematódeos, 1248-1249
Metemoglobinemia
adquirida, 853
congênita, deficiências enzimáticas e, 853
3-Metilcrotonil-CoA carboxilase, deficiência de, 1007*q*
Metilfenidato
indicações, 200*q*
para TDAH, 95
dosagem, 202
Metilmalônica, acidemia, 1006, 1007*q*
Metimazol, no tratamento do hipertireoidismo, 957
Metotrexato
no tratamento de AIJ, 827
no tratamento de DII, 629
Metronidazol, 1106
Mialgia epidêmica, 1119
Miastenia grave, 773, 774*q*
juvenil, 769
Miastenia, neonatal, 769
Miastênica, crise, 770
Miastênicas, síndromes, 768-771
achados clínicos, 769-770
achados laboratoriais, 769
complicações, 770
congênitas, 769
considerações gerais, 768
crise colinérgica, 770
crise miastênica, 770
estudos de imagem, 770
estudos eletrofisiológicos, 769-770
prognóstico, 770-771
sinais e sintomas, 769
tratamento, 770
Miccional, uretrocistografia (UCGM), na avaliação de ITU, 694
Micobactérias, não tuberculosas, infecções por, 1207-1209
Micoplasma, pneumonia por, 514
Micóticas, infecções, 1249-1262. *Ver também* infecções específicas
blastomicose, 1250-1251
candidíase, 1251-1254
coccidioidomicose, 1254-1255
criptococose, 1256-1257
descrição, 1249-1250, 1249*q*
esporotricose, 1258-1259
histoplasmose, 1257-1258
infecção por *Pneumocystis jiroveci*, 1260-1262
Microcefalia, 735-736, 736*q*
Microscopia, de campo escuro, na avaliação de sífilis, 1213
Microscópica, hematúria, 676*f*, 679
Midazolam
em procedimentos, 319
em UTI, 373, 373*q*
Mídia, exposição a, aconselhamento sobre, em consultas de supervisão da saúde, 233
Mielite, transversa, 760*q*-761*q*
Mielodisplasia, aspectos ortopédicos, 793
Mielógena, leucemia, crônica, 888, 888*q*
Mielografia, na avaliação neurológica, 702
Mieloide, leucemia, aguda, 885-887, 886*q*. *Ver também* Aguda, leucemia mieloide (LMA)
Mielomonocítica, leucemia, juvenil, 888*q*, 889
Mieloperoxidase, deficiência de, 857*q*, 936
Mieloproliferativos, distúrbios, 887-889, 888*q*
distúrbio mieloproliferativo transitório, 888-889, 888*q*
LMC, 888, 888*q*
LMMJ, 888*q*, 889
Migratória, glossite, benigna, 484
Miliária, em recém-nascidos, 384
Mílio, em recém-nascidos, 383
Milrinona
no tratamento de insuficiência cardíaca, 545-546
para o choque, 353-354, 353*q*
Minerais, necessidades, 297-299
Minerais, necessidades, nutricionais, 277, 278*q*, 279*q*
Mineralocorticoides
para crise suprarrenal, 976
para hiperplasias suprarrenais congênitas, 978-979
Mínima, doença de alteração, 682
Minoxidil, para hipertensão renal, 690*q*
Miocardiopatia congênita
acianótica, 548-562. *Ver também* distúrbios específicos e Acianótica, miocardiopatia congênita
base genética, 547-548
cianótica, 562-571. *Ver também* Cianótica, miocardiopatia congênita
riscos empíricos, 1032*t*
Miocardiopatia, 577-579
dilatada, 577
doença de armazenamento de glicogênio do coração, 579
hipertrófica, familiar, 578
restritiva, 579
acianótica, em recém-nascidos, 42-43
adquirida, 571-580. *Ver também* distúrbios específicos e Adquirida, miocardiopatia
cianótica, em recém-nascidos, 44-48
congênita, riscos empíricos, 1032*q*
doença de Lyme e, tratamento, 1220
estrutural, em lactentes prematuros, 42-43
Miocardiopatia, adquirida, 571-580
miocardiopatia, 577-579
doença de Kawasaki, 573-574, 574*q*
endocardite infecciosa, 575-576, 575*q*
febre reumática, 571-573
miocardite, 579-580
pericardite, 576-577
Miocardiopatias. *Ver* Coração, doenças do
Miocardite, 579-580
diarreia e, 1185
Mioclonia
neonatal benigna do sono, 732
noturna benigna, 714*q*
Mioclônica, encefalopatia, infantil, 748
Mioclônica, epilepsia, com fibras vermelhas anfractuosas (MERRF), 1046
Miopatia, 773, 774*q*
central nuclear, 764*q*-765*q*
congênita, 764*q*-765*q*
neonatal, 774*q*
metabólica, 764*q*-765*q*
miotubular, 764*q*-765*q*
Miopatias metabólicas, 764*q*-765*q*
Miopia, 402-403

Miosite aguda benigna da infância, 768
  adrenarca prematura, 970-971
  mioclonia noturna, 714*q*
  telarca prematura, 970
  vertigem paroxística, 714*q*
Miosite ossificante, 786-787, 811
Miotonia congênita, 766*q*-767*q*
Miotônica, distrofia, 766*q*-767*q*, 774*q*, 1045-1046
Miotônicos, distúrbios, 766*q*-767*q*
Miotubular, miopatia, 764*q*-765*q*
Mirtazapina, para depressão, 203*q*, 204
Mitocondriais, distúrbios, 1046-1047
Mitocondriais, hepatopatias, colestase neonatal devido a, 636*q*
Mitocondrial, herança, 1033, 1033*f*
Mitose, 1020
Mitral
  estenose, congênita, 560
  insuficiência, congênita, 560
  valva, prolapso de, 559
Mittelschmerz, 132
MNBS. *Ver* Mioclonia neonatal benigna do sono
Möbius, síndrome de, 438
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), 96-98, 97*f*, 696
Modo M, ecocardiografia, na avaliação do sistema cardiovascular, 542
MODY. *Ver* Monogenic and maturity-onset diabetes of youth
Molecular, biologia
  em diagnóstico genético, 1026
  em genética clínica, 1026
  genética, 1025-1027
  na prevenção/tratamento de doenças humanas, 1026-1027
Moles
  partes
    traumatismo das, 785-787
    variações nas, exame de recém-nascidos e lactentes, 447
  tecidos, infecções dos, agentes antimicrobianos para, 1100
Molusco contagioso, 392-393
Mometasona, dosagem, 1064*q*
Mongólicas, manchas, 5
  em recém-nascidos, 384
Monitoring the Future, estudo, 145
Monoarticular, artrite, gonocócica, 1178
Monobactam, 1093*q*
  reações adversas, 1082
Monoclonal, anticorpo, anti-CD20, no tratamento de PTI, 861
Monocoriônicos, gêmeos, 24-25
Monogenic and maturity-onset diabetes of youth (MODY), considerações gerais, 984
Mononucleose, infecciosa, 476, 1131-1133
  exantema avermelhado em, 1112*q*
Monossomia X. *Ver* síndrome de Turner
Monossômico, resgate de, isodissomia por, 1025*f*
Montelucaste
  no tratamento da asma, 1065
  no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1071
Morbidity and Mortality Weekly Report, 240
Mordidas, 318-319. *Ver também* Picadas de mosquitos; mordidas de cobras; picadas de aranhas; tipos específicos, p. ex., Mordidas de animais
Morfina
  em UTI, 373*q*, 374-375
  envenenamento, tratamento, 341-342
  para dor aguda
    dosagem IV, 914*q*
    dosagem oral, 914*q*
    dosagem ACP, 915*q*
Moro (sobressalto), reflexo de, 7
Morquio
  doença de, 782
  síndrome de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Morte
  cerebral. *Ver* Cerebral, morte
  conceitos infantis de, 918-919, 918*q*
  convulsões e, 713, 715
  em crianças, 181, 182*q*
  relacionada a causas externas, 230, 231*f*
  súbita, 591
Morte, conceitos das crianças de, 918-919, 918*q*
Mosaicismo, 1023-1024
  placentário confinado, 1053
Mosqueado, em recém-nascidos, 384
Mosquito, picadas de, prevenção, na prevenção da malária, 1291
Motor, veículo a, lesões em, prevenção de, orientação profilática, 230-231, 230*q*
Motora, função, deficits da, lesão cerebral e, 818
  habilidades, na avaliação neurológica, 697*q*
  unidade, potenciais de ação da (PAUM), na avaliação de distúrbio muscular, 763
Movimento, náusea devido a, 1286
6-MP. *Ver* 6-mercaptopurina
MPVh, infecção por. *Ver* Humano, infecção por metapneumovírus
MRKH, síndrome. *Ver* Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, síndrome de
Mucociliar, limpeza, distúrbios, 500-504. *Ver também* distúrbios específicos, p. ex., Fibrose cística
  bronquiectasia, 503-504
  bronquiolite obliterante, 504
  discinesia ciliar primária, 502-503
  fibrose cística, 501-502
Mucocutânea
  candidíase, crônica, 939
  doenças
    ocular, 421-422
  infecção, recorrente, 1123
Mucopolissacaridoses, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Mucorales, 1259, 1260*q*
Mulheres, bebês e crianças, pacotes alimentares, 232
Mülleriana, disgenesia, 128
Multifatorial, herança, 1031, 1032*q*
  distúrbios, 1047-1049, 1047*q*
    defeitos do tubo neural, 1048-1049
    fenda labial, 1047-1048, 1047*q*
    fenda palatina, 1047-1048, 1047*q*
Múltipla, esclerose (EM), 758
Múltiplos, nascimentos, 24-25
  complicações, 25
  gêmeos, 24-25
Multissistêmica, terapia, para transtornos de conduta, 192
Munchausen, síndrome de, por procuração, 217
Murino, tifo, 1146
Muscular, atrofia, espinal, 766*q*-769*q*, 1044
Musculares, distúrbios, 762-773, 764*q*-769*q*
  complicações, 763
  distrofia, 764*q*-765*q*
    congênita, 766*q*-767*q*, 774*q*
    de Becker, 764*q*-765*q*, 1044
    de Duchenne, 764*q*-765*q*, 1044
    facioescapuloumeral, 764*q*-765*q*
    membro-cintura, 764*q*-765*q*
  estudos diagnósticos, 762-763
  miosite aguda benigna da infância, 768
  paralisias de nervos periféricos, 771
  polineuropatia crônica, 772
  síndromes miastênicas, 768-771
  tratamento, 763
Músculo, biópsia de, na avaliação de distúrbio muscular, 763
Musculoesquelético, sistema
  distúrbios neurológicos e, 792-793
  lesões/limitações, na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*
  neoplasia do, 793-794
Mutação
  da protrombina, 871
  do Fator V de Leiden, 871
Mycobacterium tuberculosis, 270

NAAT. *Ver* Nucleico, ácido, testes de amplificação
Nafazolina, para alergia ocular, 421*q*
Naftalina, envenenamento, tratamento, 335-336
Naloxone
  em UTI, 375
  para emergências, 305*q*, 306*q*
Nanismo, psicossocial, 951
Não acidental, traumatismo, lesões oculares devido a, 412
Não alcoólica, doença hepática gordurosa (DHGNA), 652-653
Não alérgica, rinite, 473
Não cetótica, hiperglicinemia, 1005-1006
Não colestática, hiperbilirrubinemia, conjugada, 643
Não conjugada, hiperbilirrubinemia, 641-642
  patológica, 11-13, 12*q*, 13*q*
Não dependente de insulina, diabetes melito. *Ver* Diabetes melito, tipo 2
Não endócrinas, doenças, tratamento, 980-982
Não epilépticos, eventos paroxísticos, 714*q*
Não hemolítica, produção aumentada de bilirrubina, icterícia e, 12-13
Não Hodgkin, linfomas, 894-897, 895*q*, 896*q*
  achados clínicos, 895-896, 896*t*
  avaliação diagnóstica, 896
  comparação de, 895*q*
  considerações gerais, 894-895, 895*q*
  prognóstico, 897
  sinais e sintomas, 895-896, 896*q*
  tratamento, 896-897

Não imune
anemia hemolítica adquirida, 852
hemólise, 12
Não inflamatórias, síndromes dolorosas, 830-831
Não invasiva
ventilação de pressão positiva, 365
ventilação, para asma potencialmente letal, 368
Não mendeliana, herança, 1031-1033, 1033*f*
antecipação genética, 1032-1033
herança mitocondrial, 1033, 1033*f*
impressão, 1032
regulação epigenética, 1031-1032
Não mendelianos, distúrbios, 1045-1047
distúrbios de impressão, 1045
distúrbios mitocondriais, 1046-1047
distúrbios relacionados com antecipação, 1045-1046
Não nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa (ITRNN), 1154*q*, 1155
Não opioides, analgésicos
em UTI, 375
para dor aguda, doses, 912, 914*q*
Não ossificante, fibroma, 794
Não paramétrico, método de estabelecimento de intervalos de referência, 1309-1310
Não pólio, meningite viral, 1120-1121
Não REM (NREM), sono, 88
Não sindrômica, fenda labial, riscos empíricos, 1032*q*
Não sindrômica, fenda palatina, riscos empíricos, 1032*q*
Não supurativa, tireoidite, 956-957
Naproxeno
em UTI, 375
no tratamento de AIJ, 827
"Narcisista, possessividade", do lactente, 77
Narcolepsia, 731-732
Narcótico, depressão por, reanimação após, 29
Nariz
corpos estranhos em, 475
distúrbios, 468-475. *Ver também* distúrbios específicos
atresia de coana, 473
epistaxe, 474
rinite recorrente, 473-474
rinite viral aguda, 468-470, 469*f*
rinossinusite, 470-473
do recém-nascido, exame, 5-6
infecções, 474
traumatismo do, 474-475
Nasal
CPAP, para doença da membrana hialina em lactentes prematuros, 34-35
infecção. *Ver* Nariz
pressão positiva intermitente, ventilação por (NIPPV), para doença da membrana hialina em lactentes prematuros, 35
Nascença, sinais de, 5
em recém-nascidos
de células pigmentares, 384
do tecido conectivo, 386
epidérmicos, 386
vasculares, 385-386
Nascimento
exame ao, 4-5, 4*q*
múltiplo, 24-25. *Ver também* Múltiplos, nascimentos
Nasofaríngea, cânula, no manejo das vias respiratórias, 301, 302*f*
Nasogástrica, sonda, no manejo do trauma, 310
Nasolacrimal
ducto, obstrução do, 416-417, 417*f*
sistema, distúrbios do, 416-418, 417*f*, 418*f*
dacriocistite, 418, 418*f*
dacriocistocele congênita, 417, 417*f*
obstrução do ducto nasolacrimal, 416-417, 417*f*
National Center for Health Statistics, curvas de crescimento para crianças norte-americanas do, 945
National Center for Immunization and Respiratory Diseases, no CDC, 240
National Childhood Vaccine Injury Act of 1986, 220, 241
National Institute of Health (NIH), critérios para SOP, 130
National Institute of Mental Health Collaborative Multisite Multimodal treatment Study of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder — MTA, 95
National Research Council, sobre transtornos do espectro do autismo, 98
National SIDS Resource Center, 534
Náusea e vômitos, cuidados paliativos para, 917*q*
Necropsia perinatal, 1037
Necrosante
encefalomielopatia, subaguda, 744*q*-745*q*
enterocolite (ECN), em lactentes prematuros, 36-37
achados clínicos, 36
considerações gerais, 36
evolução, 37
prognóstico, 37
tratamento, 36-37
fasciite, infecções estreptocócicas grupo A e, 1160
Necrose
adiposa, 123*q*
subcutânea, 384
avascular, do fêmur proximal, 791-792, 791*q*
Nedocromil, no tratamento da asma, 1063-1064
Nefrite intersticial aguda, 681
Nefroblastoma, 899*q*-900*q*. *Ver também* Wilms, tumor de
Nefrogênico, diabetes insípido, 692-693
Nefrolitíase, 693
Nefronoftise, juvenil, 678
Nefropatia
de refluxo, 679
IgA, 680-681, 680*q*
membranosa, 683
mesangial, 683
Nefrose
congênita, 681-682
lipídica, 682
Negligência, 216-219
achados físicos, 217
achados radiológicos/laboratoriais, 217
anamnese, 216
diagnóstico diferencial, 218
física, 216-217
notificação de, 218
notificação obrigatória de, por médico, 178
prognóstico após, 219
relacionada com assistência médica, 217
tipos de, 216-218
tratamento após, 218
Neisseria sp.
descrição, 1177
em recém-nascidos, conjuntivite devido a, 51
N. gonorrhoeae, infecção por, 1266, 1271-1272
N. meningitidis, 265
Nelfinavir, 1154*q*
Nematoides, do guaxinim, infecções, 1245
Nematoides, infecções por, 1240-1245. *Ver também* infecções específicas
ancilostomose, 1241-1242
ascaridíase, 1240-1241
enterobíase, 1240
estrongiloidíase, 1242-1243
guaxinim, infecções por nematelmintos do, 1245
larva *migrans* visceral, 1243-1244
tricuríase, 1241
triquinose, 1244-1245
NEMO. *Ver* Nuclear, do fator κB essencial, modulador
Neonatal
circulação, 544-545
colestase, extra-hepática, 639-641. *Ver também* Extra-hepática, colestase neonatal
convulsões, 711*q*
diabetes, considerações gerais, 984
doença de Graves, 958
doença por HBV, 55, 633-635
hemocromatose, colestase neonatal devido a, 636*q*
hepatite bacteriana, 635
hepatite
B, 633-635
bacteriana, 635
causas
genéticas, 635, 636*q*
metabólicas, 635, 636*q*
tóxicas, 634*q*, 635-637
idiopática, 637
infecção e, 631-633, 632*q*
hiperbilirrubinemia, 641-643
tipos, 641-643
hipoparatireoidismo, transitório, 960
infecções, 1123
miopatia congênita, 774*q*
pustulose cefálica, 383
trombocitopenia autoimune, 862
Neonatos, 1-63. *Ver também* Recém-nascido
acidente vascular cerebral, 62, 730-731
condições isquêmico-hipóxicas, colestase devido a, 634*q*, 635
convulsões, descrição, 708*q*
cuidado intensivo, 25-42
perinatal, reanimação, 25-30
pré-termo, lactente, 30-42. *Ver também*, Prematuros, lactentes

icterícia, 10-18
aleitamento materno e, 13
bilirrubina e, 10-11
produção aumentada, 11-13, 12*q*
valores, 10-11, 11*f*
colestática prolongada, 631
prematuridade e, 13
prevalência, 10
diferenças raciais como fator em, 13
considerações gerais, 10-11
icterícia fisiológica, 11, 11*f*
hiperbilirrubinemia não conjugada patológica, 11-13, 12*q*, 13*q*
UTI e, 635
meningite, 50, 1187
miastenia (transitória), 769
sepse, 1187
agentes antimicrobianos para, 1099
tratamento, 1125
trombocitopenia, 56-57, 57*q*, 860*q*, 861-862
Neoplásicas, doenças, 882-911. *Ver também* distúrbios específicos
descrição, 882
distúrbio mieloproliferativo transitório, 888-889, 888*q*
distúrbios linfoproliferativos, 897
doenças mieloproliferativas, 887-889, 888*q*
histiocitose de células de Langerhans, 906-907
TCPH em, 907-909
linfomas, 893-897
LLA, 882-885
LMA, 885-887, 886*q*
LMC, 888, 888*q*
LMMJ, 888*q*, 889
modalidades de tratamento
complicações
cardiorrespiratórias, 910
endócrinas, 909-910
neuropsicológicas, 910-911
relativas ao crescimento, 909
renais, 910
efeitos tardios, 909-911
neoplasias malignas secundárias após, 911
neuroblastoma, 897-899, 899*q*
rabdomiossarcoma, 903-904, 903*q*
relacionadas com o sistema musculoesquelético, 793-794
retinoblastoma, 904-905
tumor de Wilms, 899-901, 900*q*
tumores do cérebro, 889-892, 891*q*
tumores hepáticos, 906
tumores ósseos, 901-903
Neostigmina
no tratamento da síndrome miastênica, 770
teste de, na avaliação da síndrome miastênica, 769
Nervosa, velocidade de condução (VCN), teste de, na avaliação neurológica, 702
Nervoso, sistema
central. *Ver* Central, sistema nervoso (SNC)
distúrbios afetando, 703-754. *Ver também* distúrbios específicos e Neurológicos, distúrbios
acidente vascular cerebral, 728-730, 728*q*
ataxias, 745, 748-750
cefaleias, 724-726, 725*q*
convulsões febris, 720-722
discinesias paroxísticas, 753, 753*q*
distonia persistente crônica, 753, 753*q*
distúrbios convulsivos, 706-723
distúrbios degenerativos do SNC, 741, 742*q*-747*q*
distúrbios do sono, 731-732
distúrbios extrapiramidais, 750-754, 752*q*, 753*q*
doença cerebrovascular, 728-731, 728*q*
doença de Wilson, 754
estado epiléptico, 720, 720*q*
estados de alteração da consciência, 703-705, 703*q*, 705*q*
morte cerebral, 706
pseudotumor cerebral, 726-727, 727*q*
síncope/desmaio, 723-724, 724*q*
tiques, 751-753, 752*q*
tremores, 753-754
malformações congênitas, 733-735
agenesia do corpo caloso, 734
anormalidades de fechamento do tubo neural, 733
craniossinostose, 735
displasias neurocutâneas, 737-741
distúrbios do desenvolvimento cortical, 734-735
hidrocefalia, 735
lisencefalia, 734
macrocefalia, 737, 737*q*
malformações de Arnold-Chiari, 733
microcefalia, 735-736, 736*q*
plagiocefalia, 735
síndrome de Dandy-Walker, 734-735
tamanho anormal da cabeça, 735-737, 736*q*, 737*q*
Netherton, síndrome de, 940
Neural
tubo, anormalidades de fechamento, 733
Neural, defeitos do tubo, 1048-1049
Neuroblastoma, 897-899, 899*q*
achados clínicos, 898
achados laboratoriais, 898
considerações gerais, 897-898
estadiamento, 898, 899*q*
estudos de imagem, 898
prognóstico, 899
sinais e sintomas, 898
tratamento, 898-899
Neurocutâneas, displasias, 737-741
descrição, 737
doença de Sturge-Weber, 740-741
doença de von Hippel-Lindau, 741
esclerose tuberosa, 739-740
neurofibromatose, 738-739
Neurodegeneração, associada a pantotenato-cinase
Neurodiagnósticos, procedimentos, 696-702. *Ver também* Neurológica, avaliação
Neurofibromatose, 738-739
tipo 1, 1040-1041
Neurogênica, bexiga, 823
Neurogênico, intestino, 823-824
Neuroléptica, síndrome, maligna, 342
antipsicóticos e, 209-210
Neuroléptico
convencional, 207-208
para TEPT, 198
Neurológica, avaliação, 696-702
anamnese em, 696
angiografia cerebral em, 702
do recém-nascido, 6-7
EEG em, 696-698
exame físico em, 696, 697*q*
mielografia em, 702
PET em, 701
potenciais evocados em, 698
procedimentos neurorradiológicos em, 698, 701, 701*q*
punção lombar, 698, 699*q*-700*q*
RM em, 698, 701, 701*q*
SPECT em, 701
TC em, 698
teste de VCN em 702
testes diagnósticos em, 696-698
ultrassonografia em, 701-702
Neurológico, desenvolvimento, distúrbios do relacionados com álcool, 102
Neurológico, sistema, na avaliação pré-participação em esportes, 799*f*, 800
Neurológicos, distúrbios, 696-762, *Ver também* Central, sistema nervoso (SNC), infecções/distúrbios inflamatórios; Nervoso sistema, distúrbios afetando
avaliação, 696-702. *Ver também* Neurológica, avaliação
convulsão, 706-723
distúrbios convulsivos, 706-723
doença de Lyme e, tratamento, 1220
em recém-nascidos, 60-62, 61*q*
acidente vascular cerebral, 62
convulsões, 60-61, 61*q*
hemorragia intracraniana, 61-62
hipotonia, 61
envolvimento do sistema musculoesquelético em, 792-793
epilepsia, 706-723
Neuromielite óptica, 760*q*-761*q*
Neuromusculares, distúrbios, 526-527, 773-776, 774*q*, 775*q*
paralisia cerebral, 776
síndrome do lactente flácido, 773-775, 774*q*, 775*q*
Neuronial, lipofuscinose ceroide (LCN), 746*q*-747*q*
Neuropatia
infantil, 774*q*
óptica, 432-433, 433*f*
Neuropsicológicos, temas, terapia do câncer e, 910
Neurorradiológicos, procedimentos, na avaliação neurológica, 698, 701, 701*q*
Neurossensorial, perda auditiva, 466, 1043-1044
Neurossífilis, tratamento, 1215, 1269*q*
Neurotransmissores, distúrbios do metabolismo dos, 1017-1018
Neutrofilia, 855

Neutrófilos, distúrbios de função dos, 855-856, 857*q*
  congênitos, classificação, 856, 857*q*
Neutropenia, 854-855, 854*q*, 935
Nevirapina, 1154*q*
Nevos, em recém-nascidos, 384-385
  epidérmicos, 386
  melanocíticos
    adquiridos, 384-385
    congênitos, 385
  nevo sebáceo, 386
  de Spitz, 384
Nevos melanocíticos adquiridos, em recém-nascidos, 384-385
Nevos melanocíticos congênitos, em recém-nascidos, 385
NH_3, distúrbios do ciclo, causas, 750*q*
Niacina
  deficiência
    aspectos clínicos, 286*q*
    causas, 285*q*
  fontes dietéticas, 285*q*
  ingestões dietéticas de referência, 282*q*
  papéis biológicos, 284*q*
Nicotina
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
  goma de mascar, 156
Niemann-Pick, doença de, 742*q*-743*q*
  aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
  colestase neonatal devido a, 636*q*
  tipo C, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Nifedipina, sublingual, para emergências hipertensivas agudas, 688, 690*q*
NIH. *Ver* National Institute of Health, 682
Nil, doença, 682
NIPPV. *Ver* Nasal, ventilação por pressão positiva intermitente
Nistagmo, 404, 437
Nitrato, envenenamento, tratamento, 340-341
Nítrico, óxido, para SDRA, 361
Nitrito, envenenamento, tratamento, 340-341
Nitrogênio
  absorção, 275
  necessidades, 297
Nitroglicerina, no tratamento da insuficiência cardíaca, 546
Nitroprusseto
  de sódio, para emergências hipertensivas agudas, 689
  para o choque, 353*q*
Nível de consciência, avaliação, na investigação do trauma, 309, 309*q*, 310*q*
Nó sinusal
  disfunção do, 585
  distúrbios do, 585-591, 586*f*-590*f*. *Ver também* distúrbios específicos
    arritmia sinusal, 585
    batimentos prematuros, 585-586, 586*f*, 587*f*
    bradicardia sinusal, 585
    morte súbita, 591
    síndrome do QT longo, 591
    taquicardia sinusal, 585
    taquicardia ventricular, 590-591, 590*f*
    TSV, 586-590, 597*q*, 588*f*, 589*f*
Noonan, síndrome de, 1043
  defeitos cardíacos, 537*q*
Norepinefrina
  no tratamento da insuficiência cardíaca, 546*q*
  para o choque, 353*q*
Normalidade, temperatura e, 82-83
Normotermia, para PIC aumentada, 372
Northern Blot, análise, 1025
Nosocomiais, infecções
  agentes antimicrobianos para, 1099-1100
  infecções por *Pseudomonas* em pacientes com, prevenção, 1189
Noturna, enurese (EN), 84
Noturnos, terrores, 89, 714*q*, 732
Noz moscada, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
NREM, sono. *Ver* Não REM, sono
Nuclear, cardiologia, 542
Nuclear, estudo de imagem, na avaliação do sistema cardiovascular, 542
Nuclear, fator κB essencial, modulador (NEMO), mutações do, imunodeficiência devido a, 934
Nucleico, ácido, testes de amplificação (NAAT), na avaliação de abuso sexual, 215
Nucleosídeo/nucleotídeo, inibidores da transcriptase (ITRN), 1154*q*, 1155
Numular, eczema, 395
Nutrição, 273-299. *Ver também* Nutricionais, necessidades/administração; Nutricional, suporte
  aconselhamento relativo a, nas consultas de supervisão da saúde, 232-233
  anemias relacionadas com, 838-840
  crescimento e, 273, 274*q*
  em crianças maiores, 288-293, 292*q*, 293*q*
    tópicos de sobrepeso/obesidade, 290-293, 291*q*, 292*q*, 293*q*. *Ver também* Obesidade; Sobrepeso
    subnutrição, 289-290
  em lactentes, 277, 279, 281-282, 284-288, 287*q*, 288*q*. *Ver também* Lactentes, nutrição para
  em recém-nascidos, 7-8
  entérica, 293-294, 294*q*
    para pacientes criticamente enfermos, 376-377
  na avaliação pré-participação em esportes, 797
  no paciente ventilado, 364
  no tratamento da anorexia nervosa, 165
  no tratamento da displasia broncopulmonar, 509
  parenteral. *Ver* Parenteral, nutrição
  suplementar, infecção por HIV e, 1157
Nutrição parenteral periférica, 294
Nutricionais, necessidades/administração, 273-279, 274*q*, 295-299, 296*q*, 298*q*
  carboidratos, 276-277
  composição de crescimento novo e, 273, 274*q*
  dextrose, 295-296, 296*q*
  elementos traço, 277, 279*q*-281*q*, 299
  eletrólitos, 297-298, 298*q*
  energia, 295
  entérica, 293-294, 294*q*
  fatores afetando, 273
  lipídeos, 275-276, 296-297, 296*q*
  líquidos, 299
  minerais, 277, 278*q*, 279*q*, 297-299
  necessidades nutricionais/parto, 295-299, 296*q*, 298*q*. *Ver também* Nutricionais, necessidades/administração
  nitrogênio, 297
  no manejo da deficiência de crescimento, 239
  nutrição parenteral, 294-295
  para ECN, 37
  para lactentes prematuros no berçário, 32-33, 32*q*
  para pacientes criticamente enfermos, 376-378, 376*q*, 377*q*
    atividade do paciente e, 376, 377*q*
    avaliação, 376, 377*q*
    fatores de estresse e, 376, 377*q*
    necessidades de, determinação, 376, 377*q*
    suplementação, 377-378
    via, 376-377
  para transtornos alimentares em lactentes e crianças pequenas, 88
  proteína, 274*q*, 275, 297
  relacionadas com energia, 273-274, 274*q*
  soluções de aminoácidos IV, 296*q*, 297
  suporte, 293-299, 294*q*, 296*q*, 298*q*, *Ver também* tipos específicos, p. ex., Parenteral, nutrição
  velocidades de crescimento e, 273, 274*q*
  vitaminas, 277, 281*q*-286*q*, 299. *Ver também* tipos específicos e Vitaminas
Nutricionistas pediátricos diplomados, 376
Nutrientes, para energia, 295

Obesidade, 290-293, 291*q*, 292*q*, 293*q*
  achados clínicos, 290-291
  adolescentes, 119-121, 119*f*, 120*q*
    avaliação, 119-120, 120*q*
    definição, 119
    prevalência, 119
    tratamento, 120, 120*q*
  avaliação, 292, 292*q*
  comorbidades, 290, 291*q*
  complicações, 119, 119*f*, 290, 291*q*
  considerações gerais, 290, 291*q*
  definição, 290
  fatores de risco, 292
  prevalência, 290
  tratamento, 292-293, 293*q*
Obsessivo-compulsivo, transtorno (TOC), 196-197
  descrição, 196
  prognóstico, 197
  tratamento, 196, 199
Obstrução duodenal congênita, 602-603
Obstrução intestinal
  em recém-nascidos, 45-46, 45*q*
  superior, 642
Obstrutiva
  apneia, do sono (AOS), síndrome da, 531
  uropatia, 678-679
Oclusivos, no manejo da dermatite atópica, 1074
Ocular, toxoplasmose, 1234

Oculares, distúrbios, 401-441. *Ver também* Olhos
  Aids e, 426-427
  conjuntivais, 418-422, 419*f*, 420*f*, 421*q*
  cornianos, 427-428, 428*f*
  cristalino, 428-429, 428*f*
  dislexia relacionada com os, 440-441
  glaucoma, 424
  incapacidades de aprendizado relacionadas com os, 440-441
  íris, 422-423, 422*f*
  nervo óptico, 432-435, 433*f*
  órbita, 435-440, 436*f*, 439*f*, 440*f*
  relacionados com estruturas oculares, 413-416, 414*f*-416*f*. *Ver também* Horner, síndrome de; estruturas e distúrbios específicos, p. ex., Pálpebras, distúrbios das
  retinianos, 429-432, 430*q*
  sinais e sintomas, 401-402, 402*f*
  sistema nasolacrimal, 416-418
  uveíte, 424-426
Oculocerebrorrenal, síndrome, 692
Ocupacional, terapia, para TEPT, 198
Odontologia, 442-451. *Ver também* Dental; medicina oral
  antibióticos em, 450
  diabetes e, 451
  distúrbios hemorrágicos e, 450-451
  em pacientes com câncer, 450
  encaminhamento odontológico, 451
  populações de pacientes especiais, 450-451
Oftalmia neonatal, 418-419, 419*f*
Oftalmológico, exame, 403-407, 404-406*f*, 405*q*. *Ver também* Olhos, exame oftalmológico
Oftalmoscópico, exame, em exame oftalmológico, 406-407
Oklahoma City, bombardeio em, efeitos de TEPT, 197
Olanzapina, 208
  no tratamento da anorexia nervosa, 166
  para depressão, 203*q*, 204
Olhar fixo, crises de, 714*q*
Olhos, 401-441. *Ver também* Oculares, distúrbios
  alergias, medicamentos, 421*q*
  corpo estranho, 407-409, 407*f*, 409*f*
  diminuição da visão inexplicável, 440
  do recém-nascido, exame, 5
  dor, 401
  erros de refração, 402-403, 402*f*
    astigmatismo, 403
    hiperopia, 403
  estrabismo, 438-439
  estruturas, 413-416, 414*f*-416*f*. *Ver também* estruturas e distúrbios específicos
  exame oftalmológico, 403-407, 404*f*-406*f*, 405*q*
    acuidade visual, 403-404
    anamnese, 403
    avaliação do alinhamento e da motilidade, 405-406, 405*f*, 405*q*, 406*f*
    exame externo, 404-405, 404*f*
    exame oftalmoscópico, 406-407
    pupilas, 405
    teste do reflexo vermelho, 406
  lacrimejamento, 401
  lesões traumáticas, 407-413, 407*f*, 409*f*-411*f*
    abrasão da córnea, 408
    corpos estranhos
      intraoculares, 408-409, 409*f*
      oculares, 407-408, 407*f*, 409*f*
    hifema, 411-412, 411*f*
    lacerações, 409-410, 409*f*, 410*f*
    lesões perfurantes, 408-409, 409*f*
    orbitárias contusas, 409-410
    prevenção, 412-413
    queimaduras, 410-411
    trauma não acidental, 412
    traumatismo craniano por abuso, 412
  miopia, 402-403
  secreção, 401
  sensação de corpo estranho, 401
  vermelhos, 401
Oligo-hidrâmnio, sequência, 1049
Oligossacaridoses, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Olopatadina, para alergia ocular, 421*q*
OMA. *Ver* Otite média aguda
Omalizumabe, no tratamento da asma, 1065-1066
Ombro, lesões do, relacionadas com esportes, 807-808
  epifisite proximal do úmero, 808
  fratura umeral, 807
  fraturas claviculares, 807
  instabilidade anterior traumática aguda do ombro, 807-808
  lesão do manguito rotador, 808
  lesões do antebraço, 808-809
  luxação acromioclavicular, 807
  luxação/subluxação do ombro anterior, 807-808
  ombro da liga infantil, 808
Onfalite, em recém-nascidos, 51
Onfalocele, em recém-nascidos, 46
Onicomicose, 391
  candidíase e, 1251, 1253
Ooforite, caxumba e, 1143
Opioides
  abstinência
    em recém-nascidos, 341
    no adicto, 341
  abuso durante a gravidez, efeitos sobre lactentes, 22
    achados clínicos, 23
    prognóstico, 23
    tratamento, 23
  descrição, 341
  efeitos sistêmicos, 146*q*, 147*q*
  envenenamento, tratamento, 341-342
  orais e intravenosos, para dor aguda, doses, 914, 915*q*
  overdose, 341
  para procedimentos, 319
Opioides, analgésicos, em UTI, 373*q*, 374-375
Oportunistas, infecções fúngicas, 1259, 1260*q*
Oposição, transtorno desafiador de, 192
Óptica, atrofia, 434-435
Óptica, neuropatia, 432-433, 433*f*
Óptico, nervo, doenças, 432-435, 433*f*
  atrofia óptica, 434-435
  hipoplasia, 433
  neuropatia óptica, 432-433, 433*f*
  papiledema, 433-434
  papilite, 434
Orais, pílulas contraceptivas, 139*q*, 140, 140*q*
  benefícios para a saúde não contraceptivos, 140, 140*q*
  combinadas, contraindicações, 138, 138*q*
  envenenamento, tratamento, 334
  malformações, congênitas, 485-486
Oral
  candidíase, 1251-1253
  medicina, 442-451. *Ver também* Odontologia; tipos específicos/distúrbios e Dentárias, cáries
    avaliação de risco, 443
    cáries dentárias, 443-445, 444*f*, 444*q*
    doença periodontal, 448, 448*f*
    emergências dentárias, 448-450, 449*f*
    encaminhamento ortodôntico, 451
    erupção dos dentes, 447-448
    exame de recém-nascidos e de lactentes, 445-447, 445*f*-447*f*. *Ver também* Lactente, exame oral; Recém-nascido, exame oral
    fatores perinatais, 442
    lactente, 442-443
    populações de pacientes especiais, 450-451
    tópicos em, 442-443
  sexo, entre adolescentes, 1263
  úlceras, traumáticas, 476
Oral, respiração, 480-483, 481*f*, 482*f*
  avaliação clínica, 480-482, 481*f*, 482*f*
  complicações, 482
  tratamento, 481, 481*f*
Órbita
  doenças da, 435-440, 436*f*, 439*f*, 440*f*
    ambliopia, 437-438
    anomalias craniofaciais, 436
    celulite, 435-436
    estrabismo, 438-440, 439*f*, 440*f*
    nistagmo, 437
  traumatismo à, contuso, 409-410
  tumores, 436-437, 436*f*
Orbitária, celulite, 435-436
  infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1201
Orelha, 452-468
  do recém-nascido, exame, 6
  dor de orelha relacionada com viagem aérea, 1285
  hematoma da pina, 465
  infecções, 452-465. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Otite média aguda (OMA)
    mastoidite, 464-465
    OMA, 453-465
    otite externa, 452-453, 453*f*, 463
  malformações congênitas, 465-466
  médio, traumatismo agudo ao, 465
  perda auditiva, 466-468. *Ver também* Audição, perda
Orgânicas, acidemias, 1006-1009, 1007*q*
  acidemia glutárica
    tipo I, 1007*q*, 1009
    tipo II, 1007*q*

aspectos clínicos e laboratoriais, 1007*q*
deficiência de carboxilase, 1007*q*, 1008
descrição, 1006
isovalérica, 1007*q*, 1008
metilmalônica, 1006, 1007*q*
propiônica, 1006, 1007*q*
Organofosforados, envenenamento, tratamento, 338
Órgãos, doação, 379-380
Oriental, calazar, 1224*q*
Oriental, encefalite equina, disseminação por insetos, 1134*q*
Orlistat, para adolescentes obesos, 120
Ornitose, 1210-1211
Orofacial, trauma, 448-449, 449*f*
Orofaríngea, cânula, em manejo das vias respiratórias, 301,302*f*
Orogástrica, sonda, no manejo de trauma, 310
Orquite, caxumba e, 1143
Ortodôntico, encaminhamento, 451
Ortopedia, 778-795. *Ver também* doença específica *e* tópicos
anteversão femoral, 784
condições degenerativas, 785
condições relacionadas com o sistema musculoesquelético, 782-785
condições relacionadas com origem pré-natal, 778-782
acondroplasia, 782
amputações congênitas, 778
artrogripose múltipla congênita, 780-781
deficiências congênitas de membros, 778
deformidade de Sprengel, 781
deformidades de extremidades, 778-780
displasia do desenvolvimento da articulação do quadril, 779-780
distúrbios generalizados de tecidos esqueléticos ou mesodérmicos, 780-782
doença de Morquio, 782
metatarso varo, 778-779
osteogênese imperfeita, 781
osteopetrose, 782
pé torto, 779
síndrome de Klippel-Feil, 781
síndrome de Marfan, 781
torcicolo, 780
doenças ósseas, 794-795
joelho valgo, 784
joelho varo, 784
infecções relacionadas com ossos e articulações, 788-791. *Ver também* infecções específicas
artrite piogênica, 790
artrite tuberculosa, 790
discite, 790
osteomielite, 788-790
sinovite transitória do quadril, 791
joanetes, 785
lesões vasculares, 791
necrose avascular, 791
pé cavo, 785
pé plano, 784
problemas do pé, 784-785
relacionadas com distúrbios neurológicos, 792-793
mielodisplasia, 793
paralisia cerebral, 792-793
relacionadas com doenças neoplásicas, 793-794
relacionadas com trauma, 785-788
contusões, 786
entorses, 785-786
fraturas, 787-788
luxações, 787
miosite ossificante, 786-787
partes moles, 785-787
subluxações, 787
EECF, 783-784
escoliose, 782-783
talipe calcaneovalgo, 784-785
torção tibial, 784
Osgood-Schlatter, doença de, 791*t*
relacionada com esportes, 813
Osmóticos, diuréticos, para PIC aumentada, 371
Ósseas
doenças, 794-795
cisto de Baker, 795
cisto ósseo aneurismático, 795
cisto ósseo solitário, 795
displasia fibrosa, 794-795
gânglio, 795
hiperosteose cortical infantil, 795
infecções, 788-791
Ósseos, tumores, 901-903. *Ver também* tipos específicos
osteossarcoma, 901-902
prevalência, 901
sarcoma de Ewing, 902-903
Osteíte condensante generalizada, 782
Osteocondrite dissecante, 786, 792
relacionada com esportes, 809
Osteocondrodistrofia, 782
Osteocondroma, 793
Osteocondrose, 791-792, 791*q*
Osteogênese imperfeita, 781, 1042
Osteoide, osteoma, 793-794
Osteoma osteoide, 793-794
Osteomielite crônica, não tuberculosa micobactérias e, 1208
Osteomielite, 788-790, 1171
crônica, e micobactérias não tuberculosas, 1208
exógena, 788-789
hematogênica, 789-790
infecções relacionadas com ossos e articulações, 789-790
tratamento, 1173
Osteopetrose, 782
Osteoporose, anorexia nervosa e, 163-164, 163*q*
Osteossarcoma, 794, 901-902
Otite média aguda (OMA), 453-465
achados clínicos, 453-457, 454*q*, 456*f*
algoritmo, 461*f*
bacteriologia, 454, 455*t*
complicações, 457-458, 457*f*
critérios, 453, 454*q*
definição, 454*q*
diagnóstico diferencial, 457
fatores predisponentes, 454
microbiologia, 454-455, 455*t*
patogenia, 453
prevenção, 462-463
prognóstico, 463
sinais e sintomas, 453, 454*q*
técnicas de exame e procedimentos, 455-457, 456*f*
otoscopia pneumática, 455
reflectometria acústica, 457
remoção de cerume, 455-456
timpanometria, 456, 456*f*
tratamento, 458-462
amoxicilina, 459, 459*q*
amoxicilina-clavulanato, 459-460, 459*q*
antibióticos, 459-460, 459*q*, 461*f*
cefalosporinas, 459*q*, 460
cuidados de seguimento, 460, 461*f*
duração, 460
efusões residuais e persistentes, 463
manejo da dor, 458
observação, 458-459, 459*q*
timpanocentese, 460-462, 462*f*
Otite
aguda, 453-465. *Ver também* Aguda, otite média (OMA)
crônica supurativa, OMA e, 458
externa, 452-453, 453*f*, 463
infecções pneumocócicas e, tratamento, 1170
média supurativa crônica, OMA e, 458
Otoscopia, pneumática, na avaliação de OMA, 455
Ovarianos, cistos, 134-136
Ovário
distúrbios, 966-974
função, anormalidades, 969-972, 969*q*, 971*q*
Oxazolidinonas, 1094*q*, 1102
Oxcarbazepina, 207
no tratamento de convulsões, 716*q*
β-Oxidação, de ácidos graxos, 276
Oxigenação, avaliação, no diagnóstico e análise de distúrbios do trato respiratório, 489-490
Oxigênio
aporte de, no choque, 348-349, 351*q*
consumo de, 351*q*
conteúdo/saturação de, na avaliação do sistema cardiovascular, 543-544, 544*f*
efeitos da temperatura ambiente sobre, 31, 31*f*
no sangue arterial, 351*q*
pressão parcial de, 351*q*
Oxigenoterapia
na insuficiência respiratória aguda, 356, 356*q*
para dificuldade respiratória em recém-nascidos, 21
para o manejo de distúrbios do trato respiratório, 491-492
Oximetria, de pulso, na insuficiência respiratória aguda, 355
Oxiúros, 1240

P, onda, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
eixo da, na avaliação do ECG, 539*f*, 540

P. jiroveci
infecção por, 1260-1262
pneumonia por, prevenção, regime de fármacos em, 1156, 1156*q*
Paciente, educação do
analgesia controlada pelo (ACP), para dor aguda, 915, 915*t*
anamnese do
do problema de apresentação, na avaliação de problemas do desenvolvimento, 175
em abuso sexual, 214-215
em negligência, 216
em pediatria de ambulatório/consultório, 220-221, 221*f*, 222*q*
na avaliação do trato urinário, 674
na avaliação neurológica, 696
na avaliação pré-participação em esportes, 797, 798*f*
na avaliação renal, 674
no exame oftalmológico, 403
no sangramento gastrintestinal, 618-619, 618*q*-620*q*
no manejo de acne, 389
no manejo de diabetes tipo 1, 985
relacionada com criança terminalmente enferma, 181-182
$PaCO_2$, 351*q*
Palato
alto arqueado, 485-486
distúrbios, 485-486. *Ver também* Fenda labial; Fenda palatina
fenda. *Ver* Fenda palatina
Paliativa, assistência, 378-379, 916-919, 917*q*, 918*q*
adjuntos da qualidade de vida em, 917
aspectos psicossociais, 918, 918*q*
consulta para, em UTI pediátrica, 379
crianças beneficiando-se de, 916-917
manejo da dor em, 917
manejo de sintomas, 917, 917*q*
Palidez, 714*q*
Palmar, preensão, 7
Pálpebra
distúrbios, 413-414, 414*f*
blefarite, 413
calázio, 413-414, 414*f*
hemangiomas, 436, 436*f*
síndrome de Horner, 415-416, 416*f*
virais, 414
exame, 404, 404*f*
infecções, 414-415, 415*f*
ptose, 415
tiques, 416
Panayiotopoulos, síndrome de, 711*q*
Pâncreas, anular, 603
Pancreática
insuficiência, 627
insuficiência endócrina, síndromes, 672
tumores, 673, 673*q*
Pancreáticos, distúrbios, 667-673. *Ver também* distúrbios específicos
com insuficiência pancreática endócrina, síndromes com, 672
defeito enzimático pancreático exócrino isolado, 672
manifestações gastrintestinais e hepatobiliares da fibrose cística, 669-672, 670*q*, 671*q*
pancreatite, 667-669
aguda, 667-669
crônica, 699
tumores pancreáticos, 673, 673*q*
Pancreatite, 667-669
aguda, 667-669
caxumba e, 1143
crônica, 669
Panencefalite, esclerosante, subaguda, 747*q*-748*q*
Pânico, transtorno do, 195*q*
Panner, doença de, 791*q*
relacionada com esportes, 809
Pantotenato cinase, neurodegeneração associada a, 742*q*-743*q*
Pantotênico, ácido
fontes dietéticas, 285*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
papéis biológicos, 284*q*
PaO_2, 351*q*
Papa de hemácias, características, 876*q*, 879
Papanicolaou
esfregaço, no exame vaginal com espéculo, 127*q*
triagem, American College of Obstetricians and Gynecologists, diretrizes do, 126
Papiledema, 433-434
Papilite, 434
Papiloma, intraductal, 123*q*
Papilomatose
juvenil, 123*q*
laringiana, 497
Papilomavírus humano, (HPV), infecção por, 1281-1282
tratamento, 1270*q*-1271*q*
vacinação, 267-268
Papilomavírus, pálpebra, 414
Pápulas, vermelhas, esparsas, candidíase e, 253, 1251
Papulosa, urticária, 394
Parácrina, definição, 943
Paragonimus westermani, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
Parainfecciosa
encefalomielite, LCS em, 700*q*
encefalopatias, 758
Parainfluenza (crupe), 1115
causas, virais, 1108*q*
Paralisia
aguda flácida, síndromes se apresentando como, 759-762, 760*q*-761*q*. *Ver também* Aguda, paralisia flácida, síndromes se apresentando como
cerebral, 776
de Bell, 771
doença de Lyme e, tratamento, 1220
de prega vocal, 496-497
de Erb, 822
de Klumpke, 822
de nervos periféricos, 771
do nervo facial, OMA e, 458
do nervo facial, relacionada com fórceps, 22
no paciente ventilado, 364
periódica, hipercaliêmica, 764*q*-765*q*
por picada de carrapato, 760*q*-761*q*
Paralisia cerebral, 776
aspectos ortopédicos, 792-793
atáxica, 775*q*
causas, 750*q*
atônica, 775*q*
Paralisias de nervos periféricos, 771
Paramétrico, método de estabelecer intervalos de referência, 1309, 1310*f*
Paranasais, seios
distúrbios dos, 468-475. *Ver também* distúrbios específicos
atresia de coana, 473
epistaxe, 474
rinite recorrente, 473-474
rinite viral aguda, 468-470, 469*f*
rinossinusite, 470-473
infecção, 474
traumatismo, 474-475
Parapneumônica, efusão, 528
Parasitárias, infecções, 1221-1249. *Ver também* Protozoários, infecções por; tipos específicos, p. ex., Malária
avaliação
processamento de espécimes, 1221
seleção de pacientes para, 1221, 1225*f*
eosinofilia e, 1221, 1223*q*
infecções por metazoários, 1240-1249
prevenção, 1227
sinais e sintomas, 1222*q*-1223*q*
vistas menos comumente em regiões desenvolvidas, 1224*q*
Parassônia, 89, 714*q*, 732
definição, 88
Paratifoide, febre, 1191-1193
no viajante em retorno, 1296*q*
Paratormônio
ação do, resistência à, hipocalcemia associada a, 962*q*, 963
secreção de, hipocalcemia associada a, 962*q*, 963
Parcial, alcoólica fetal, síndrome, 102
Parênquima pulmonar. *Ver* Pulmonar, parênquima
Parenteral, nutrição, 294-295
complicações, 295
indicações, 294
monitoramento para, 298*q*, 299
para ECN, 37
para lactentes prematuros em berçário, soluções de alimentação, 32-33, 32*q*
para pacientes criticamente enfermos, 377
periférica, 294
prolongada, colestase neonatal devido a, 635, 637
seleção e posicionamento do cateter, 294-295
total, 294, 296*q*
Parkland, fórmula de, na terapia hídrica, para queimaduras, 314
Paroníquia, candidíase e, 1251, 1253
Parótida, glândula, tumores da, 485
Parotidite, 480, 484
causas de, viral, 1108*q*
idiopática, recorrente, 485
supurativa, 484-485

Paroxetina, para depressão, 203*q*
Paroxística, instabilidade autonômica, associada à distonia, lesão cerebral e, 818
Paroxísticas, discinesias, 753, 753*q*
Paroxísticos, distúrbios, 746*q*-747*q*, 1015-1016
  colestase neonatal devido a, 636*q*
Parúlide, 449-450
Parvovírus B19, infecção por, em recém-nascidos, 53
Parvovírus, exantema avermelhado em, 1111*q*
Patela
  luxação recorrente, 787
  polo inferior da, apofisite do, relacionada com esportes, 813
Patelar, tendinite, relacionada com esportes, 812
Patelofemoral, síndrome de superuso, relacionada com esportes, 812
Patente, ducto onfalomesentérico, 607
Patológica, hiperbilirrubinemia não conjugada, 11-13, 12*q*, 13*q*
PAUM. *Ver* Motora, unidade, potenciais de ação
PCA. *Ver* Persistência do canal arterial
$Pcco_2$, 351*q*
PCR. *Ver* Polimerase, reação de cadeia da
p-Diclorobenzeno, envenenamento, tratamento, 336
Pé (pés)
  cavo, 785
  doença de Sever, 815-816
  e tornozelo, lesões, relacionadas com esportes, 815-816
  entorse do tornozelo, 815
  fasciite plantar, 816
  problemas, comuns, 784-785
Pé plano, 784
Pectus carinatum, 526
Pectus excavatum, 526
Pediatra, papel do, em saúde mental, 173, 173*q*
Pediatric Evaluation of Developmental Status (PEDS), 226
  na vigilância e triagem da criança sadia, 92
  na triagem de saúde mental no cenário de consultório, 174-175
Pediatric Symptoms Checklist (PSC), na triagem de saúde mental no cenário de consultório, 174
Pediátrica, unidade de cuidados intensivos (UTI pediátrica), deliberação ética e/ou assistência terminal em, 378-379, 379*q*
  assistência paliativa, 378-379
  bioética, consulta, 379
  doação de tecidos/órgãos, 379-380
  limitação da assistência em, 378
  morte cerebral, 379, 379*q*
  retirada de tratamento, 378
  tomada de decisão, 378
Pediculose, 393
  da pálpebra, 414
PEDS. *Ver* Pediatric Evaluation of Developmental Status
Peiote, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Pele, 381-400. *Ver também* Cutâneos, distúrbios; Cutâneas, infecções
  avaliação, na investigação de trauma, 310
  cor da pele, avaliação, no suporte avançado de vida, 303
  do recém-nascido, exame, 5
  doenças da. *Ver* Distúrbios da pele
  erupções papuloescamosas, 397-398, 397*q*
  exame, 381, 382*q*
  exposições, relacionadas com envenenamento, tratamento, 325
  infecção, 1123
  infecções bacterianas, 389-390
  infecções. *Ver também* tipos específicos
    agentes antimicrobianos para, 1100
    candidíase e, 1251, 1253
    estafilocócica, tratamento, 1173
    fúngica, 390-392, 391*q*
    virais, 392
  lesões, congênitas, candidíase e, 1251, 1253
  lesões, tratamento, 1124
  na avaliação pré-participação em esportes, 797, 799*f*
  no choque, 349-350, 349*q*
  tumores, 396-398, 397*q*
    cistos dermoides, 396
    granuloma anular, 397
    granuloma piogênico, 397
    induzidos por vírus, 392-393
    pilomatricomas, 396-397
    queloides, 397
Pele, distúrbios da, 381-400. *Ver também* distúrbios específicos, p. ex., Dermatite
  abscesso, 390
  acne, 387-389, 388*q*
  celulite, 390
  dermatite, 394-396
  diagnóstico, 381, 382*q*
  ectima, 390
  em recém-nascidos, 383-387
    acne, 383
    alteração da cor em arlequim, 383-384
    doença transitória, 383-384
    epidermólise bolhosa, 386-387
    eritema tóxico, 384
    hemangiomas, 385-386
    hereditários, 386-387, 387*q*
    hiperplasia de glândulas sebáceas, 383
    ictiose, 386, 387*q*
    malformações capilares, 385
    malformações linfáticas, 386
    manchas cor de vinho do porto, 385
    melanoma, 385
    miliária, 384,
    mílio, 383
    mosqueado, 384
    necrose adiposa subcutânea, 384
    nevos melanocíticos adquiridos, 384-385
    nevos melanocíticos congênitos, 385
    nevos, 384-386
    sinais de nascença de células pigmentadas, 384
    sinais de nascença do tecido conectivo, 386
    sinais de nascença epidérmicos, 386
    sinais de nascença vasculares, 385-386
  eritemas reativos, 399-400, 399*q*
  erupções medicamentosas, 399-400, 399*q*
  escabiose, 393
  estafilocócica, 1171
  estomatite aftosa, 400
  exame, 381, 382*q*
  foliculite, 390
  hereditários, em recém-nascidos, 386-387, 387*q*
  impetigo, 389-390
  infecção por HIV, 392
  infecção por HSV, 392
  infecção por VZV, 392
  infecções bacterianas, 389-390
  infecções fúngicas, 390-392, 391*q*
  infecções por *Candida albicans*, 391-392
  infecções virais, 392
  infestações por insetos, 393-394
  molusco contagioso, 392-393
  pediculoses, 393
  perda de cabelos, 398-399, 398*q*
  pitiríase rósea, 397
  princípios gerais, 381-383, 382*q*, 383*q*
  psoríase, 397-398
  recorrentes, tratamento, 1124
  síndrome da pele escaldada, 390
  tinha capitis, 390-391, 391*q*
  tinha corporis, 391
  tinha crusis, 391
  tinha pedis, 391
  tinha unguium, 391
  tinha versicolor, 391
  tratamento, 381, 383, 383*q*
    curativos úmidos, 381
    glicocorticoides tópicos, 381, 383*q*
    terapia tópica, 381, 383*q*
  tumores induzidos por vírus, 392-393
  urticária papulosa, 394
  verrugas, 393
  vitiligo, 400
Pelizaeus-Merzbacher, doença de, 742*q*-743*q*
Pélvica, apofisite, relacionada com esportes, 812
Pélvica, doença inflamatória (DIP), 1273-1274, 1273*q*
  gonocócica, 1178, 1179
  tratamento, 1267*q*
Pélvico, exame, 126-127, 126*q*
Pélvis, avaliação da, na investigação de trauma, 311
Pemolina, para TDAH, doses, 202
Penetrância, definição, 1027-1028
Penicilina, 1093*q*, 1101
  anti-pseudomonas, 1101
  para infecções estreptocócicas grupo A, 1161-1162
  para sífilis congênita, 1215
  pontos de corte, para *Streptococcus pneumoniae* por categoria de sensibilidade, 1169*q*
  reações adversas, 1082
  resistente à penicilinase, 1101
Penicilina G, para infecções estreptocócicas grupo A, 1162
Pentaclorofenol, envenenamento, tratamento, 340-341
Peptídeos, hormônios, 943
Pequenas, linfoma de células não clivadas, 895*q*

Pequeno para a idade gestacional/crescimento intrauterino retardado, (PIG/CIUR), 949, 951
Perceptivos, deficits, lesão cerebral e, 818
Perda auditiva
  adquirida, 467
  congênita, 466-467
Performance, substâncias ampliadoras de, APA sobre o uso de, 150
Pericardite, 576-577
Periférico, sangue na mononucleose infecciosa, 1131-1132
Peri-hepatite, gonocócica, 1178
Perinatais
  fatores, na saúde oral, 442
  infecções adquiridas no período, 54-56
    hepatite, 55
    infecção por enterovírus, 55
    infecção por HIV, 55-56
    infecção por HSV, 54-55
  infecções por CMV, 1129-1130
  infecções, causas virais, 1108*q*
Perinatal
  asfixia, 26, 26*f*
    desfecho a longo prazo, 29-30
  circulação 544-545
  hepatite, infecção e, 631-633, 632*q*
  necropsia, 1037
Periódica, paralisia, hipercaliêmica, 764*q*-765*q*
Periódico, distúrbio, de movimentação dos membros, 90
Periodontal, doença, 448, 448*f*
Periorbitária, celulite, 435-436
Peritoneal
  cavidade, distúrbios da, 613-614
  diálise, no tratamento da insuficiência renal neonatal, 59
Peritonite, 613
Peritonsilar, celulite, 478-479
Peritonsilar, abscesso, 478-479
Periventricular/intraventricular, hemorragia, em lactentes prematuros, 37-39, 38*f*. *Ver também* Intraventricular, hemorragia, em lactentes prematuros
Persistência do canal arterial (PCA), 552-553
  em lactentes prematuros, 35-36
Persistente
  distonia crônica, 753,753*q*
  hiperfenilalaninemia, 1003
Pertussis (coqueluche), 1201-1203
  achados clínicos, 1202
  achados laboratoriais, 1202
  complicações, 1202
  considerações gerais, 1201-1202
  descrição, 251, 266
  diagnóstico diferencial, 1202
  prevenção, 1202-1203
  prognóstico, 1203
  sinais e sintomas, 1202
  tratamento, 1203
Pesadelos, 89, 714*q*
Pescoço
  do recém-nascido, exame, 6
  lesões relacionadas com esportes, 804-805, 805*q*. *Ver também* Cabeça e pescoço, lesões, relacionadas com esportes
Peso
  ganho de, relacionado com a idade, 239*q*
  manejo
    descrição, 291, 293, 293*q*
    metas, 292-293, 293*q*
  meninas, do nascimento à idade de 36 meses, 65*f*, 68*f*
  meninos, 71*f*
  do nascimento à idade de 36 meses, 67*f*, 68*f*
  necessidades calóricas e hídricas por unidade de, 1302*f*
Peste, 1198-1199. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Bubônica, peste
PET. *Ver* Tomografia por emissão de pósitrons
Peutz-Jeghers, síndrome de 615*q*
PFAPA, síndrome, tonsilectomia para, 483
pH, vaginal, no exame vaginal com espéculo, 127*q*
PHP. *Ver* Pseudo-hipoparatireoidismo
PIC. *Ver* Intracraniana, pressão
Pielonefrite, tratamento, 1187
Pierre Robin, sequência, 486
PIG/CIUR. *Ver* Pequeno para idade gestacional/crescimento intrauterino retardado
Pigmentares, células, sinais de nascença, em recém-nascidos, 384
Pilomatricomas, 396-397
Pilórica, estenose, 600
  riscos empíricos, 1032*q*
Pilosa, língua, 484
Pimecrolimo, no tratamento da dermatite atópica, 1074-1075
Pimozida, indicações, 200*q*
Pina, hematoma da, 465
Pineal, tumor da região da, 891*q*
PiO_2, 351*q*
Piogênica, artrite, 790
Piogênico
  abscesso hepático, 664-665
  granuloma, 397
Piolho
  infestações, 393
  pubianos, 1283-1284
    tratamento, 1271
Pirazinamida, para TB, 1207
Piridostigmina, brometo de, no tratamento da síndrome miastênica, 770
Piridoxina
  deficiência
    aspectos clínicos, 286*q*
    causas, 285*q*
  fontes dietéticas, 285*q*
  ingestões dietéticas de referência, 282*q*
  papéis biológicos, 284*q*
Piroglutâmica, acidemia, 1007*q*
Piruvato, desidrogenase, deficiência de, 999-1000, 999*q*
  causas, 999*q*
  descrição, 999-1000
  diagnóstico, 1000
  tratamento, 1000
Piruvato-cinase, deficiência de, 850
Piscina, granuloma de, micobactérias não tuberculosas e, 1208
Pitiríase alba, rósea, 396, 397
Plagiocefalia, 735
Plantar, fasciite, relacionada com esportes, 816
Plantas, envenenamento por, tratamento, 342, 343*q*
Plaquetas
  aloanticorpos, trombocitopenia associada a, 861-862
  características, 877*t*, 879
  concentrado de
    por doação de sangue total, características, 877*q*, 879
    por técnicas de aférese, características, 877*q*, 879
  função
    anormalidades, 859-863
    distúrbios, 862-863
  números de, anormalidades, 859-863, 860*q*
  para o choque, 354
Plasma
  componentes, 1299, 1300*f*
  fresco congelado, características, 877*q*, 879
Pleiotropia, definição, 1027
Pleura, distúrbios, 527-530
Pleural, cavidade, distúrbios, 527-530
Pleurodínia, 1119
Plexo braquial, lesões do, 822
Pneumática, otoscopia, na avaliação de OMA, 455
Pneumocócicas, infecções, 1167-1170, 1169*q*
  achados clínicos, 1168
  achados laboratoriais, 1168
  complicações, 1169
  considerações gerais, 1167-1168
  descrição, 1167-1168
  diagnóstico diferencial, 1168-1169
  incidência, 1167
  prevenção, 1168
  prognóstico, 1170
  sinais e sintomas, 1168
  tratamento, 1169-1170
  vacinação, 254-256, 255*q*
Pneumonia, 1113
  agentes antimicrobianos para, 1100
  atípica, 513-514
  bacteriana, 509-511. *Ver também* Bacteriana, pneumonia
  congênita, em recém-nascidos, 20
  de aspiração, 516-517
  em recém-nascidos, 50-51
    dificuldade respiratória devido a, 20
  eosinofílica, 520
  estafilocócica, 1171
    causas virais, 1108*q*
    tratamento, 1173-1174
    viral, 511-512
  infecções pneumocócicas e, tratamento, 1170
  no hospedeiro imunocomprometido, 520-521
  Pneumocystis jiroveci, prevenção, regime de fármacos em, 1156, 1156*q*
  por clamídia, 513-514
  por micoplasma, 514
Pneumônica, peste, primária, 1198
Pneumonite, por hipersensibilidade, 519-520

Pneumotórax, 529-530
espontâneo, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 20-21
Polegar, lesões do, relacionadas com esportes, 810
polegar, do *gamekeeper*, 810
Poliartrite
febre reumática e, 572
gonocócica, 1178
Policística, doença renal, 678
Policísticos, ovários, síndrome dos (SOP), 130-131, 132*q*
avaliação, 120
Policitemia, 852-853
em recém-nascidos, 58-59
familiar, 852-853
secundária, 853
Policy Statement on Community Pediatrics, da AAP, 172
Polimerase, reação da cadeia da (PCR), 1025
fluorescente quantitativa, 1026
na mononucleose infecciosa, 1132
Polimioclonia-opsoclono, síndrome de, da infância, 748
Polineurite
diarreia e, 1185
LCS na, 700*q*
Polineuropatia crônica, 772
Pólio, erradicação da, 256
Poliodistrofia, 742*q*-743*q*
Poliomielite, 760*q*-761*q*, 1119-1120
vacinação, 256-257
Pólipo, juvenil, 614, 615*q*
Polissonografia
na avaliação da síndrome de AOS, 481-482, 481*f*
na avaliação de ALTE, 533
Polivitamínicos, no tratamento da anorexia nervosa, 166
Pompe, doença de, 764*q*-765*q*
POP. *Ver* Progestina, pílulas somente de
Portador, detecção de, na avaliação de distúrbio muscular, 763
Portal, hipertensão, 657-660, 659*q*
achados clínicos, 658
complicações, 659, 659*q*
considerações gerais, 657-658
diagnóstico diferencial, 658-659
intra-hepática, 658
oclusão/trombose de veia supra-hepática, 657
pré-hepática, 657
prognóstico, 659-660
tratamento, 659, 659*q*
Porto, vinho do, manchas cor de, em recém-nascidos, 385
Pós-carga, 348-349
redução da, no tratamento da insuficiência cardíaca, 545-546
Pós-estreptocócica, artrite reativa, 1161
glomerulonefrite, 679-680, 680*q*
tratamento, 1162-1163
Pós-fertilização, erro, 1025*f*
Positiva, pressão, ventilação de
na reanimação de macacos resos durante asfixia, 26, 26*f*
não invasiva, 365
Pósitrons, tomografia de emissão de (PET), na avaliação neurológica, 701
Pós-renal, insuficiência, 685, 685*q*
Posterior, cruzado, lesões do ligamento, relacionadas com esportes, 814-815
Posterior, uveíte, 425-426
Pós-transplante, distúrbios linfoproliferativos (DLPT), 897
Pós-traumático, transtorno de estresse (TEPT), 195*q*, 197-198
ataques terroristas de 11 de setembro de 2001 e, 197
bombardeio em Oklahoma City e, 197
considerações gerais, 197
fatores precipitantes, 197
furacão Katrina e, 197
prognóstico, 198
tratamento, 197-198
Postura, na avaliação neurológica, 697*q*
Potássio, 278*q*
distúrbios do, 1305-1306
Potter, sequência de, 1049
PPHP. *Ver* Pseudopseudo-hipoparatireoidismo
PR, intervalo, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
Prader-Willi, síndrome de, 775*q*, 1045
Prader-Willi/Angelman, síndrome de, 1024*q*
Pré-adolescente, conceito de morte, 918-919, 918*q*
Pré-analíticas, variações, 1310
Pré-carga, 348
Precoce, puberdade
no sexo feminino, 969-970, 969*q*
no sexo masculino, 969*q*, 972-973
variantes benignas, 970-971
Preensão, palmar, 7
Pré-escolar
avaliação de problemas do desenvolvimento no, 175
conceito de morte, 918-919, 918*q*
diarreia do, 617-618
imunoglobulinas no, valores normais, 923*q*
Pré-implantação, diagnóstico genético (PGD), 1053
Prematuridade
icterícia e, 13
retinopatia da, 39, 430-431, 430*q*
Prematuros, batimentos, 585-586, 586*f*, 587*f*
Pré-menstrual
distúrbio disfórico (DDPM), 134
síndrome (SPM), 132, 134
Pré-natal
período, condições ortopédicas originando-se durante o, 778-782. *Ver também* Ortopedia, condições relacionadas com, de origem pré-natal
consultas de, 233-234
triagem, para defeitos de nascença, 1052
Pré-puberdade, infecções gonocócicas, tratamento, 1179
Preservativos, 137*t*, 139-140
Pressão positiva contínua na via respiratória (CPAP),
nasal, para doença da membrana hialina em lactentes prematuros, 34-35
Pressão sanguínea arterial, no exame extracardíaco, 538
Pressão venosa central (PVC), monitoramento, no choque, 351
Pressão, na avaliação do sistema cardiovascular, 544, 544*f*
suporte de ventilação, 363
Pré-termo, lactentes, 30-42
alta hospitalar, 39-40
taxas de mortalidade antes da, 40, 40*f*
anemia, 37
apneia em, 33*q*, 33-34
assistência de seguimento, 40, 40*f*
assistência no berçário, 30-33, 31*f*, 32*q*
monitoramento do lactente de alto risco, 31
suporte nutricional, 32-33, 32*q*
terapia hidreletrolítica, 31-32
termorregulação, 30-31, 31*f*
desvantagens fisiológicas, 30
distúrbios em. *Ver* distúrbios específicos
doença da membrana hialina em, 34-35, 34*f*
doença pulmonar crônica em, 35
ECN em, 36-37
hemorragia intraventricular em, 37-39, 38*f*
inicial, 41*f*
nascimentos múltiplos, parto, 25
persistência do canal arterial em, 35-36
reanimação em, 28-29
retinopatia da prematuridade, 39
tardio, 41, 41*f*
Pré-transfusão, testes, 878
Preventiva, aconselhamento no manejo de convulsões, 718
orientação, nas consultas de supervisão da saúde, 230-232, 230*q*, 231*f*
Preventiva, assistência, à saúde, recomendações de, 223, 224*f*-225*f*
Preventivos, serviços, para adolescentes, diretrizes de, 106-112, 108*f*-111*f*. *Ver também* Adolescentes, serviços preventivos para, diretrizes
Primaquina, na prevenção da malária, 1294*q*
fosfato de, para malária, 1231*q*
Primária
acidose láctica, causas, 999, 999*q*
assistência, cenário de, saúde mental e comportamental integrada em, 235
assistência, médicos de, na detecção de transtornos psiquiátricos, 171
colangite esclerosante, 663-664
dermatite de contato, por irritante, 395
discinesia ciliar, 502-503
hemorragia subaracnoidea, em recém-nascidos, 61
hiperoxalúria, 693
hipertensão pulmonar (HPP), 583-584
peste pneumônica, 1198
Primárias, imunodeficiências
aspectos clínicos, 920, 922*q*
avaliação, 920-925
abordagem geral, 920, 921*f*
considerações, 920-925, 921*f*, 922*q*, 923*f*, 923*q*, 924*f*
deficiência de anticorpos, 922-924, 922*q*
deficiência de Ig, 922-924, 922*q*

deficiências de vias do complemento, 924-925, 924*f*
estudos laboratoriais, 921, 923*f*, 923*q*
imunidade fagocitária, 924
linfócitos T, 924
descrição, 920
padrões clínicos, 920, 922*q*
sinais de alerta, 920, 921*f*
Primário, hiperaldosteronismo, 980
Primeiro grau, bloqueio atrioventricular de, 592
Primeiros socorros
kit de, para viagens internacionais, 1286, 1286*q*
no tratamento de convulsões, 715
Primidona, no tratamento de convulsões, 716*q*
Procedimentos, sedação e analgesia para (SAP), para emergências e lesões traumáticas, 319-320
Procoagulante, sistema, 858*f*
Proctite, 1275-1276
tratamento, 1268*q*
Proctocolite, 1275-1276
tratamento, 1268*q*
Profunda, trombose venosa, LM e, 822
Profundos, reflexos tendinosos, 7
Progestina, pílulas somente de (POP), para contracepção, 140
Progressiva, colestase intra-hepática familiar (CIFP), 638-639
Prolongada
icterícia colestática neonatal, 631
nutrição parenteral, neonatal, colestase devido a, 635, 637
Propiônica, acidemia, 1006, 1007*q*
Propofol
em procedimentos, 320
em UTI, 374
Propoxifeno, envenenamento, tratamento, 341-342
Propranolol, para hipertensão renal, 690*q*
Protease, inibidores da, 1154*q*, 1156
Proteína
C
deficiência de, 870-871, 871*f*
recombinante ativada, para o choque, 354
enteropatia perdedora de, 624, 624*q*
necessidades, 297
nutricionais, 274*t*, 275
S, deficiência de, 871
Proteinúria, 677*f*, 681-683
isolada, investigação, 675, 677*f*
Protoporfirina, para hiperbilirrubinemia indireta, 17-18
Protozoários, infecções por,1225-1240. *Ver também* tipos específicos
amebas de vida livre, 1239-1240
amebíase, 1235-1237, 1236*q*
babesiose, 1227, 1233
ciclosporíase, 1238-1239
criptosporidiose, 1238
gastrintestinais, 1235-1240
giardíase, 1237-1238
malária, 1225-1227, 1226*q*, 1228*f*, 1229*q*-1232*q*
sistêmicos, 1225-1235
toxoplasmose, 1233-1235
Protrombina, mutação, 871
Proximal
acidose tubular renal, 691-692, 691*q*
epifisite, umeral, relacionada com esportes, 808
fêmur, necrose avascular do, 791-792, 791*q*
Prurido
cuidados paliativos para, 917*q*
infecções parasitárias e, 1222*q*
PSC. *Ver* Pediatric Symptoms Checklist
Pseudoalérgicas, reações, causas, 1079*q*
Pseudo-hipoparatireoidismo (PHP), 963
hipocalcemia associada a, 962*q*
Pseudomembranosa, enterocolite, 612-613
Pseudomembranoso, crupe, 496
Pseudomonas, infecções por, 1188-1189
Pseudoparkinsonismo, antipsicóticos e, 209
Pseudopseudo-hipoparatireoidismo (PPHP), 962*q*, 963
Pseudotumor cerebral, 726-727, 727*q*
Psicoativos, fármacos, 200, 200*q*
envenenamento, tratamento, 342-344
Psicofarmacologia, 199-211. *Ver* indicações e fármacos específicos
agonistas adrenérgicos, 210
antidepressivos, 202-205, 203*q*, 205*q*
antipsicóticos, 207-210, 209*q*
benefícios *vs.* riscos, 200
considerações gerais, 200, 200*q*, 201*q*
descrição, 199-200, 200*q*
diretrizes, 200, 201*q*
estabilizadores do humor, 206-207
para síndrome do X frágil, 102
TCA, 205, 205*q*
Psicológica, saúde, em adolescentes, 115-122. *Ver também*, Adolescentes, saúde psicológica
Psicológicos, fatores, transtornos alimentares relacionados com, 159
Psicossociais, problemas, 171-183. *Ver também* problemas específicos, p. ex., Crônica, enfermidade
avaliação, comportamentais e emoções, 175-177, 176*q*
baixa estatura, 951
desenvolvimento, em adolescentes, 114-115
distúrbios do desenvolvimento, 172-179. *Ver também* Desenvolvimento, distúrbios do
enfermidade crônica, 179-181
nanismo, 951
paliativa, assistência para, 918, 918*q*
papel do pediatra em, 173, 173*t*
preocupações parentais, PSYCH em, 174
problemas socioemocionais, 172-179
relacionados com convulsões, 713
suporte, no manejo da infecção por HIV, 1157
Surgeon General's National Action Agenda on Mental Health on, 173
Psicotrópicos, medicamentos, envenenamento, tratamento, 342-344
Psiquiátrica, consulta-ligação, 179
Psiquiátricos, transtornos, 183-211. *Ver também* distúrbios específicos
definição, 183
diagnóstico, eixos no, 183
diagnóstico/detecção, médicos de assistência primária em, 171
distúrbios somatiformes, 198-199, 198*q*
esquizofrenia, 190-191
origens, 183
prevalência, 171
psicofarmacologia, 199-211. *Ver também* Psicofarmacologia
psiquiatria, consulta de ligação em, 179
TEPT, 197-198
suicídio e, 188-189
texto de referência formal para, 183
TOC, 196-197
transtornos de ajustamento, 190
transtornos de ansiedade, 193-196, 194*q*-196*q*
transtornos de conduta, 191-193
transtornos do humor, 184-188, 185*q*, 187*q*
Psitacose, 1210-1211
Psoríase, 397-398
PSYCH, 174
PTI. *Ver* Púrpura trombocitopênica idiopática
Ptose, palpebral, 415
PTU, no tratamento de hipertireoidismo, 957
Puberdade, 112
anormalidades do desenvolvimento na
no sexo feminino, 969-972, 969*q*, 971*q*
puberdade precoce, 969-970, 969*q*
variantes benignas, 970-971
puberdade retardada, 971-972, 971*q*
no sexo masculino, 969*q*, 972-974
criptorquidia, 973-974
ginecomastia, 974
puberdade precoce, 969*q*, 972-973
puberdade retardada, 973
precoce. *Ver* Precoce, puberdade
causas, 971, 971*q*
no sexo feminino, 971-972, 971*q*
no sexo masculino, 973
Pubianos, piolhos, 1283-1284
tratamento, 1271*q*
Pública, saúde, considerações de, no manejo da infecção por HIV, 1157
Pulmão
desenvolvimento, 487-488
do recém-nascido, exame, 6
função, anormalidades da, classificação, 489, 489*q*
lesões, agudas, relacionadas com transfusão, 880*q*
Pulmonar
agenesia, 504-505
artéria
ausência da, 556
origem anômala da, 561-562
artéria, cateter na, no choque, 351
artéria, estenose da, periférica, 555
atresia
com defeito do septo ventricular, 564
com septo ventricular intacto, 564-565
circulação, doenças, 522-526
edema pulmonar, 525
embolia pulmonar, 524
hemorragia pulmonar, 522-524
doença vascular obstrutiva, grande defeito do septo ventricular com, 549-550

doenças, dados de mortalidade, 487
edema, 525
altitude elevada, 1286
embolia, 524
estenose
arterial periférica, 537
subvalvar, 555
supravalvar, 555
fluxo sanguíneo
aumentado/diminuído, sintomas, 536, 537*q*
em lesões cardíacas cianóticas, alternativas, 541*q*
hipertensão
persistente, em lactentes recém-nascidos, 43
primária, 583-584
tratamento, no manejo da broncodisplasia pulmonar, 508-509
hipoplasia, 505
infecções, candidíase e, 1252
linfangiectasia, congênita, 525-526
lobos, projeções na superfície do tórax, 488, 488*f*
provas de função, no diagnóstico e avaliação de distúrbios do trato respiratório, 488-489, 489*q*
resistência vascular, 351*q*
na avaliação do sistema cardiovascular, 544
normal, com grande defeito do septo ventricular, 549
sequestração, 505-506
sopro de ejeção, 538-539
valva, ausência de, 556
valva, estenose da, 553-555
Pulmonar, abscesso, 522
Pulmonar, edema, de grande altitude (EPGA), 1286
Pulmonar, hemorragia, 522-524
achados clínicos, 523
considerações gerais, 522-523
diagnóstico diferencial, 523
estudos de imagem, 523
estudos laboratoriais, 523
prognóstico, 524
sinais e sintomas, 523
tratamento, 523-524
Pulmonar, parênquima
distúrbios adquiridos, 509-522. *Ver também* distúrbios específicos
abscesso pulmonar, 522
bronquiolite, 512-513
chILD, 517-519
imunocomprometido, 520-521
pneumonia bacteriana, 509-511
pneumonia de aspiração, 516-517, 516*q*
pneumonia eosinofílica, 520
pneumonia no hospedeiro, 520
pneumonia por hipersensibilidade, 519-520
pneumonia por micoplasma, 514
pneumonia viral, 511-512
pneumonias atípicas, 513-514
pneumonias por clamídias, 513-514
TB, 514-516
malformações congênitas, 504-509. *Ver também* distúrbios específicos
agenesia pulmonar, 504-505
displasia broncopulmonar, 507-509
enfisema lobar congênito, 506
hipoplasia pulmonar, 505
malformação adenomatoide cística congênita, 506-507
sequestração pulmonar, 505-506
Pulmonares, doenças
crônicas
definição, 35
em lactentes prematuros, 35
diagnóstico/avaliação, 488-491, 488*f*, 489*q*. *Ver também* Respiratório, trato, distúrbios do, diagnóstico/avaliação
medicamentos inalados, 492
obstrução das vias respiratórias, 493
oxigenoterapia, 491-492
prevenção de perigos ambientais, 492
terapia de limpeza das vias respiratórias, 492
tratamento, 491-493
Pulso
arterial, qualidade e amplitude do, no exame extracardíaco, 538
avaliação, no suporte avançado de vida, 303
oximetria de, na insuficiência respiratória aguda, 355
Punho, lesão do, relacionada com esportes, 809-810
Pupila, exame da, 405
Pura, aplasia de eritrócitos, 836-838
Purina, nucleosídeo fosforilase, deficiência de, 934-935
Purinas, distúrbios do metabolismo das, 1011
Púrpura de Henoch-Schönlein, 680*q*, 681, 869-870
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), 859-861, 860*q*
achados clínicos, 859-860
achados laboratoriais, 859-860
complicações, 860
considerações gerais, 860, 860*q*
diagnóstico diferencial, 860, 860*q*
prognóstico, 861
sinais e sintomas, 859
tratamento, 860-861
trombocitopenia associada a, materna, 862
Pustulose, cefálica, neonatal, 383
PVC. *Ver* Pressão venosa central

Q, febre, 1147
QRS, complexo, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
QRS, eixo, na avaliação do ECG, 539*f*, 540, 540*q*
QT, intervalo, 539*f*, 540, 540*q*
Quadríceps, contusão do, relacionada com esportes, 811
Quadril
apofisite pélvica, 812
articulação, displasia de desenvolvimento do, 779-780
contusão do quadríceps, 811
escorregamento da epífise capital femoral, 810-811
displasia do desenvolvimento da articulação do, 779-780
distensão do adutor, 811
distensão do jarrete, 811
fraturas de avulsão, 810
fraturas de avulsão, relacionadas com, 810
fraturas do colo femoral, 812
lacerações do labro do acetábulo, 811
lesões, relacionadas com esportes, 810-812
luxação do quadril, 799-780, 811, 1032*q*
luxação, 779-780
congênita, riscos empíricos, 1032*q*
relacionada com esportes, 798-780, 811, 1032*q*
síndrome da faixa iliotibial, 812
sinovite transitória do, 791
Qualidade de vida, adjuntos, na assistência paliativa, 917
Quantitativa, fluorescente, PCR, 1026
Quase afogamento, prevenção, orientação profilática, 231-232
Queilite, 484
Queimadores, relacionados a esportes, 805
Queimadura, 313-315, 315*f*
achados clínicos, 313-314
cáustica, esofágica, 598-599
complicações, 314
de espessura parcial, 314
de espessura total
profunda ou de espessura parcial extensa, 314
subdérmica, 314
diagnóstico diferencial de, 314
elétrica, 314-315
ocular, 410-411
prevenção, 313
orientação preventiva, 232
prognóstico, 314
relacionada com envenenamento, tratamento, 325
superficial, 314
tratamento, 314
Queixo, manobra de elevação, em manejo das vias respiratórias, 301, 301*f*
Queloide, 397
Quetiapina, 208
Quiasma, glioma do 891*q*
Quilosa, ascite, 613-614
Quilotórax, 526
Quimioterápicos, agentes
para TB resistente a fármacos, 1207
reações adversas, 1085
Quinidina, gliconato de, para malária, 1232*q*
Quinina, sulfato de, para malária, 1231*q*
Quinupristina-dalfopristina, 1102

Rabdomiólise
descrição, 960
distúrbios hipocalcêmicos e, 961*q*
Rabdomiossarcoma, 903-904, 903*q*
Radial, cabeça, subluxação da, 787
Radiocontraste, meios de, reações adversas, 1084
Radiografia
de tórax
na asma potencialmente fatal, 366
na avaliação do sistema cardiovascular, 540-541, 541*f*, 541*q*
na avaliação da função renal, 677-678

Radioterapia, no tratamento de hipertireoidismo, 958
Raiva, 268, 1143-1144
  vacinação, 268-269
    relacionada com viagem, 1288-1289
Raltegravir, 1154*q*
"Rancho", 818
Rancho Los Amigos, Níveis de Função Cognitiva do, 818
Rânula, 480, 485
Rápidos, movimentos oculares (REM), sono, 88
Raquitismo, 960
  distúrbios hipocalcêmicos associados a, 960, 961*q*
  hipofosfatêmico, 961*q*
    familiar, 960
Raynaud, fenômeno de, 830
Reabilitação. *Ver também* Reabilitação, medicina de
  medicina de, 817-824. *Ver também* distúrbios específicos, lesões, e Reabilitação
    aspectos avaliados em todos os pacientes, 817
    descrição, 817
    lesões cerebrais, 817-820
    lesões do plexo braquial, 822
    problemas vistos em, 823-824
    LM, 820-822, 821*q*
  no tratamento de AIJ, 827
  problemas vistos em, 823-824
  relacionada com lesões esportivas, 803-804, 804*q*
Reação transfusional hemolítica aguda, 880*q*
Reações alérgicas
  causas, 1079*q*
  relacionadas com transfusões, 880*q*
Reações transfusionais hemolíticas retardadas, 880*q*
Reagentes de fase aguda, 872
Reanimação
  inicial, para o choque, 352
  no suporte de vida avançado, ABC da, 300-304, 301*f*-303*f*
    circulação, 303-304
    respiração, 301-303, 303*f*
    via respiratória, 300-301, 301*f*, 302*f*
  perinatal, 25-30. *Ver também* Perinatal, reanimação
Reanimação hídrica volêmica
  para o choque, 352
  para pressão de perfusão cerebral, 372
  para queimaduras, 314
Reanimação perinatal, 25-30
  asfixia natal
    desfecho a longo prazo, 29-30
    fisiologia, 26, 26*f*
  considerações especiais, 28-29
  equipamento, 26, 27*q*
  falha da, causas mecânicas, 27, 28*q*
  neonato asfixiado, tratamento, 29
  precauções universais, 29
  tratamento na sala de parto, 26-29, 27*q*, 28*f*, 28*q*
Reaquecimento, para hipotermia, 317, 317*q*
Reativa, artrite, pós-estreptocócica, 1161
  tratamento, 1162-1163
Reativos, eritemas, 399-400, 399*q*
Recém-nascido, 1-63. *Ver também* Neonatal; Pré-termo, lactentes
  abstinência de opioides em, 341
  acidente vascular cerebral em, 730-731
  alimentação do, 7-8, 9*q*
  alta precoce, 8, 10*q*
    contraindicações, 10*q*
  anamnese, 1-7, 2*q*, 3*f*, 4*q*
    abdome, 6
    ânus, 6
    avaliação da idade gestacional, 1-4, 2*q*, 3*f*, 4*q*
    avaliação do crescimento, 1-4, 2*q*, 3*f*, 4*q*
    boca, 6
    cabeça, 5
    coração, 6
    esqueleto, 6
    exame ao nascer, 4-5, 4*q*
    exame neurológico, 6-7
    exame no berçário, 5-7
    face, 5
    genitália, 2*q*, 6
    nariz, 5-6
    olhos, 5
    orelhas, 6
    pele, 5
    pescoço, 6
    pulmões, 6
    tórax, 6
  assistência do, 7-10, 9*q*, 10*q*
    níveis de, 1
  circulação no, 544-545
  circuncisão no, 8
  colestase no, extra-hepática, 639-641. *Ver também* Extra-hepática, colestase neonatal
  condições cirúrgicas gastrintestinais/abdominais no, 44-48
    atresia esofágica, 44
    defeitos da parede abdominal, 46
    DRGE, 47-48
    fístula traquesofágica, 44
    gastrosquise, 46
    hérnia diafragmática, 46-47
    obstrução intestinal, 45-46, 45*q*
    onfalocele, 46
    sangramento GI, 47
  convulsões em, 60-61, 61*q*
  cuidados intensivos para, 25-42. *Ver também* Neonatal, cuidado intensivo
  diretrizes para avaliação de seguimento ambulatorial precoce, 10*q*
  distúrbios da pele em, 383-387. *Ver também* distúrbios específicos e Distúrbios da pele, em recém-nascidos
  distúrbios hematológicos, 56-59, 57*q*, 58*q*
  distúrbios metabólicos no, 62-63
    hipocalcemia, 62-63. *Ver também* Hipocalcemia, em recém-nascidos
  distúrbios renais em, 59-60, 59*q*
  doença de Graves no, 958
  em berçários, infecções estreptocócicas grupo A e, 1160
  erros inatos do metabolismo no, 63
    apresentação aguda, 993
    triagem, 996-997
  exame oral, 445-447, 445*f*-447*f*
    dentes, 446
    fenda labial, 446-447
    fenda palatina, 445*f*, 446-447, 447*f*
    frênulos, 446, 446*f*
    variações em partes moles, 447
  exantemas em, infecções devido a, 1119
  hemorragias retinianas em, 429-430
  hepatite no. *Ver* Neonatal, hepatite
  hipotireoidismo congênito no, programas de triagem, 955
  história médica materna, 1
  imunoglobulinas no, valores normais, 923*q*
  infecções no, 48-56, 1123. *Ver também* Conjuntivite; tipos específicos, p. ex., Bacterianas, infecções
    adquiridas no período perinatal, 54-56
    congênitas (intrauterinas), 52-54, 54*q*
    fúngicas, 52
    infecções bacterianas, 48-52
    tratamento, 1124-1125
  medidas em, 1035, 1036*f*
  nutrição em, 7-8
  prematuros, lactentes, 30-42. *Ver também* Pré-termo, lactentes
  problemas associados a, 1025. *Ver também* problemas específicos, p. ex., Hipoglicemia
    assuntos relacionados com nascimentos múltiplos, 24-25
    hipoglicemia, 18-19, 19*q*
    icterícia, 10-18. *Ver também* Neonatal, icterícia
    lactentes de mães que abusam de drogas, 22-24, 24*q*
    sopros cardíacos, 21-22
    tocotraumatismo, 22, 22*f*
  problemas cardíacos no, 42-44
    arritmias, 44
    doença cardíaca estrutural, 42-43
    HPPRN, 43
  problemas neurológicos no, 60-62, 61*q*
  reflexos de, 7
  sífilis congênita no, 1213, 1214
  sopro cardíaco no, 537
  tetania transitória do, 960
    de início precoce, hipocalcemia associada a, 962*q*
    de início tardio, hipocalcemia associada a, 962*q*
  tirosinemia do, 1003
  triagem auditiva no, 8, 10, 467
  triagem de, em consultas de supervisão da saúde, 228
  trombocitopenia em, 860*q*, 861-862
Receptiva, linguagem, desenvolvimento de, 76
Recessivo, definição, 1027
Recombinante, proteína C ativada, para o choque, 354
Recombinase, ativadoras, deficiências genéticas, 931

Recorrente
  febre, 1216
  parotidite idiopática, 485
  rinite, 473-474
  rinossinusite, 471-472
Referência
  a profissionais de assistência à saúde mental, 178-179, 179*q*
  relacionada com abuso de criança, 212
  relacionada com abuso de substâncias por adolescentes, 156-157, 156*q*
  relacionada com asma, 1066
  relacionada com ortodontia, 451
  relacionada com perda auditiva, 468
Referência, intervalos de, 1308-1318
  bioquímica endócrina, 1315*q*-1317*q*
  bioquímica geral, 1312*q*-1315*q*
  bioquímica, 1308-1318
  computação estatística, 1309-1310, 1310*f*
  descrição, 1311, 1312*q*-1318*q*
  determinação/interpretação, 1308
  diretrizes para uso de dados em estudo de limites de referência, 1308-1309
  hematologia, 1308-1318, 1317*q*-1318*q*
  sensibilidade/especificidade, 1311, 1311*f*
  variação de, razões para, 1310
Reflectometria, acústica, na avaliação de OMA, 457
Reflexo de busca, 7
Reflexos. *Ver também* tipos específicos, p. ex., Sucção, reflexo de
  na avaliação neurológica, 697*q*
  em recém-nascidos, 7, 47-48
Refluxo, gastresofágico, 595-596, 714*q*
  em recém-nascidos, 47-48
  nefropatia de, 679
Refração, erros de, 402-403, 402*f*
Refsum, síndrome de, causas, 750*q*
Registrados, nutricionistas, pediátricos, 376
"Regra dos três", 85
REM, sono, *Ver* Rápidos, movimentos oculares, sono
Renal, acidose tubular
  distal, 690, 691*q*
  proximal, 691-692, 691*q*
Renal, biópsia, na avaliação da função renal, 678
Renal, disgenesia, 678
Renal, hipertensão 688-690, 688*t*, 689*f*, 690*q*
  achados clínicos, 688, 689*f*
  causas, 688
  crônica, distúrbios hipocalcêmicos e, 961*q*
  investigação ambulatorial, 688, 689*f*
  tratamento, 688-689, 690*q*
    de emergência, 688-689, 688*q*
    para hipertensão mantida, 689-690, 690*q*
Reprodutivos, ductos, internos, diferenciação, 966, 966*f*
Required Request Law, 379
Resfriado. *Ver* Comum, resfriado
Residuais, efusões, no tratamento de OMA, 463
Respiração
  avaliação da, na investigação de trauma, 309
  bucal, 480-483, 481*f*, 482*f*. *Ver também* Boca, respiração pela, distúrbio do sono, 90, 531-532
  espontânea, na ventilação mecânica, 362
  mandatória, na ventilação mecânica, 362
  no suporte avançado de vida, 301-303, 303*f*
Respiratória
  acidose, 1307
  alcalose, 1307
  congestão, terminal, assistência paliativa para, 917*q*
  dificuldade, em recém-nascidos, 19-21, 20*q*
    considerações gerais, 19
    pneumonia congênita e, 20
    pneumotórax espontâneo, 20-21
    prognóstico, 21
    síndromes de aspiração, 20
    taquipneia transitória e, 19-20
    tratamento, 21
  distúrbios da cadeia, 999-1000, 999*q*
    causas, 999*q*
    descrição, 1000
    diagnóstico, 1000
    tratamento, 1000
  frequência, na ventilação mecânica, 362
  infecções, 1107-1118
    adenovírus e, 1110, 1111*q*, 1113
    doença por VSR, 1116-1117
    infecção por MPVh, 1117-1118
    infecções estreptocócicas grupo A e, 1159-1160
    influenza, 1113-1115
    parainfluenza, 1115
    superiores, virais, OMA relacionada com, 454
Respiratória, via
  auxiliar, em manejo das vias respiratórias, 301, 302*f*
  avaliação, no tratamento da displasia broncopulmonar, 508
  condução, distúrbios de, tratamento, 493
  em suporte avançado de vida, 300-301, 301*f*, 302*f*
  extratorácica. *Ver* Extratorácica, via respiratória
  intratorácica. *Ver* Intratorácicas, vias respiratórias
  malácia da, 497-498
  máscara laríngea, em manejo das vias respiratórias, 308
Respiratório, trato, 487-530
  crescimento e desenvolvimento, 487-488
  distúrbios, 1118-1119. *Ver também* distúrbios específicos, partes e vias respiratórias
    dados de mortalidade, 487
    diagnóstico/avaliação, 488-491, 488*f*, 489*q*
      avaliação da oxigenação e ventilação, 489-490
      broncoscopia, 491
      cultura, 490
      estudos de imagem, 490-491
      exame físico, 488, 488*f*
      laringoscopia, 491
      provas de função pulmonar, 488-489, 489*q*
    tratamento, 491-493. *Ver também* terapia específica e Pulmonares, doenças, tratamento
  inferior, aspiração de corpo estranho, 500
  na asma potencialmente letal, 366
  no choque, 349*q*, 350
  superior
    aspiração de corpo estranho, 499-500
    infecções virais, OMA relacionada com, 454
Respiratório, vírus sincicial (VSR), 1116-1117
  profilaxia, 271-272
Ressonância magnética (RM)
  angiografia por (RMA), na avaliação neurológica, 701
  na avaliação do sistema cardiovascular, 542
  na avaliação neurológica, 698, 701, 701*q*
  venografia por (RMV), na avaliação neurológica, 701
Restritiva, miocardiopatia, 579
Retal, gonorreia, 1178, 1179
Retardada, puberdade
  causas, 971, 971*q*
  no sexo feminino, 971-972, 971*q*
  no sexo masculino, 973
Retardo, definição, 99
Retardo do crescimento, 216-217. *Ver também*, Crescimento, deficiência do
  definição, 289
Retardos do desenvolvimento, avaliação, 1050-1051, 1050*q*
Retina, distúrbios, 429-432, 430*q*
  descolamento da retina, 431-432
  hemorragias no recém-nascido, 429-430
  retinoblastoma, 431
  retinopatia da prematuridade, 430-431, 430*q*
  retinopatia diabética, 432
Retiniano, descolamento, 431-432
Retinoblastoma, 431, 904-905
Retinocerebelar, angiomatose, 741
Retinoico, ácido, embriopatia, 1052
Retinoide, oral, para acne, 389
Retinopatia da prematuridade, 39, 430-431, 430*q*
Retinopatia diabética, 432
Retrofaríngeo, abscesso, 479
Retrovirais, agentes, hipersensibilidade a, 1085
Rett, síndrome de, avaliação genética, 1051
Reumática, febre, 571-573
  achados clínicos, 572
  descrição, 571
  diagnóstico, critérios de Jones no, 572, 572*q*
  idade como um fator na, 572
  incidência, 571
  prevenção, 573
  tratamento, 572-573
Reumáticas, doenças, 825-831. *Ver também* doenças específicas, p. ex., Sistêmico, lúpus eritematoso (LES)
  AIJ, 825-828, 826*q*
  dermatomiosite, 829-830
  fenômeno de Raynaud, 830
  fibromialgia, 831
  LES, 828-829
  síndrome de dor regional complexa, 830
  síndrome de hipermobilidade, 831

síndromes dolorosas não inflamatórias, 830-831
Reumatoide, artrite, juvenil, exantema avermelhado na, 1112*q*
Rh, isoimunização, 12
Riboflavina
deficiência
aspectos clínicos, 286*q*
causas, 285*q*
fontes dietéticas, 285*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
papéis biológicos, 284*q*
Rifampicina, 1094*q*
para TB, 1207
Rim, 674-695. *Ver também* Renal, doença; Renal, insuficiência
avaliação, 674-678, 676*f*, 677*f*
anamnese, 674
biópsia, 678
estudos laboratoriais
função imune, 676-677
função, 674-676, 676*f*, 677*f*
exame físico, 674
radiografia, 677-678
defeitos hereditários ou do desenvolvimento, 690-693, 691*q*
alcalose hipocaliêmica congênita, 692
cistinose, 692
cistinúria, 693
diabetes insípido nefrogênico, 692-693
distúrbios dos túbulos renais, 690-692, 691*q*
hiperoxalúria primária, 693
nefrolitíase, 693
síndrome oculocerebrorrenal, 692
doenças do. *Ver* Renal, doenças
função do, avaliação laboratorial, 674-676, 676*f*, 677*f*
infecções
candidíase e, 1252, 1253
ITU, 693-695. *Ver também* Urinário, infecções do trato
terapia do câncer, efeitos sobre o, 910
Rinite
alérgica, 473
não alérgica, 473
recorrente, 473-474
viral, aguda, 468-470, 469*f*. *Ver também* Aguda, rinite viral
Rinoconjuntivite alérgica, 1068-1072
achados clínicos, 1069
achados laboratoriais, 1069
alterações patológicas, 1068
asma e, 1068
classificação, 1068-1069
complicações, 1069-1070
considerações gerais, 1068-1069
diagnóstico diferencial, 1069
prevalência, 1068
prognóstico, 1072
sinais e sintomas, 1069
tratamento, 1070-1072
agentes vasoconstritores, 1071
cetorolaco, 1071
cirúrgico, 1071
corticosteroides, 1071
descongestionantes, 1071
farmacológico, 1070-1071
imunoterapia, 1071-1072
medidas gerais, 1070
montelucaste, 1071
Rinossinusite, 470-473
aguda bacteriana, 470-471, 472*f*
crônica, 471-472
recorrente, 471-472
Riquétsias
descrição, 1144
infecções por, 1144-1147
descrição, 1144
erliquiose, 1144-1145
febre maculada das Montanhas Rochosas, 1145-1146
febre Q, 1147
tifo endêmico, 1146
Risperidona, 208
indicações, 200*q*
Ritmo cardíaco
distúrbios, 584-585
na avaliação do ECG, 539*f*, 540
Ritmo
cardíaco, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
circadiano, 88
ultradiano, 88
Ritonavir, 1154*q*
Rituximabe, no tratamento de PTI, 861
RM. *Ver* Ressonância magnética
RMA. *Ver* Magnética, ressonância, angiografia por
RMV. *Ver* Magnética, ressonância, venografia por
Rochosas, Montanhas, febre maculada das, 1145-1146
exantema avermelhado na, 1111*q*
Rolândica, epilepsia, descrição, 710*q*, 711*q*
Ronco, 480-483, 481*f*, 482*f*
avaliação clínica, 480-482, 481*f*, 482*f*
complicações, 482
tratamento, 481, 481*f*
Roseola infantum, 1127-1128
Roséola, exantema avermelhado na, 1112*q*
Rotador, lesão do manguito, relacionada com esportes, 808
Rotavírus, infecção por, 616
morbidade, 249
vacinação, 249-250
Rotor, síndrome de, 643
RSBA. *Ver* Aguda, rinossinusite bacteriana
RTF. *Ver* Tubular, reabsorção, de fósforo
Rubéola, 259, 1140-1141
congênita, síndrome da, 259
em recém-nascidos, 52-53
exantema avermelhado em, 1112*q*
materna, defeitos cardíacos, 537*q*
Rufinamida, no tratamento de convulsões, 716*q*

Sabão, envenenamento, tratamento, 346
Sacarase-isomaltase, deficiência de, 626
Saciedade, precoce, anorexia nervosa e, 162
Sadia, criança, vigilância e triagem, 92-103. *Ver também* distúrbios específicos
AAP, diretrizes para, 92
descrição, 92
distúrbios do autismo, 96-99, 96*q*, 97*f*
distúrbios do desenvolvimento, 92-94
distúrbios do espectro alcoólico fetal, 102-103
DI/RM, 99-101, 99*t*, 100*t*. *Ver também* Intelectual, deficiência/retardo mental
incapacidades intelectuais, síndrome do X frágil, 101-102
PEDS em, 92
síndrome do X frágil, 101-102
TDAH, 94-95, 94*q*
SAF. *Ver* Síndrome alcoólica fetal
Sais corporais, reposição, no tratamento da CAD, 990
Sal
para crise suprarrenal, 976
reposição de, no tratamento de CAD, 990
Salicílicos, envenenamento, tratamento, 344
Salivares, glândulas, distúrbios, 484-485
caxumba, 1142-1143
Salmeterol, no tratamento da asma, 1064
Salmonella, gastrenterite por, 1189-1191
Salpingite, gonocócica, 1178, 1179
Sandifer, síndrome de, 714*q*
Sangramento. *Ver também* Hemorragia
anormalidades vasculares associadas a, 869-870
em recém-nascidos, 56, 57*q*
extracraniano, em recém-nascidos, sítios, 22, 22*f*
gastrintestinal. *Ver* Gastrintestinal, hemorragia
relacionado com deficiência de vitamina K, 868-869
Sangue
armazenagem e conservação, em relação a transfusões, 874-875, 876*q*-877*q*
arterial, conteúdo de oxigênio, 348-349, 351*q*
bioquímica do, na asma potencialmente letal, 366
características, 876*q*-877*q*
componentes, 874-880, 875*q*-877*q*. *Ver também* Componentes do sangue
componentes, 876*q*-877*q*
armazenagem e conservação, em relação a transfusões, 874-875, 876*q*-877*q*
para o choque, 354
para transfusão, seleção, 876*q*-877*q*, 878-880
triagem, riscos de transmissão de doenças relacionados com, 875*q*
fetal, na genética perinatal, 1053
periférico, na mononucleose infecciosa, 1131-1132
total, características, 876*q*, 878
Sanguínea, pressão
arterial, no exame extracardíaco, 538
avaliação, no suporte avançado de vida, 303-304
triagem, em consultas de supervisão da saúde, 226-227
valor do 95º percentil para, 580, 580*q*
Sanguíneo, fluxo, pulmonar
aumentado/diminuído, sintomas, 365, 357*q*
em lesões cardíacas cianóticas, 541*q*
SAP. *Ver* Procedimentos, sedação e analgesia para

"Sapinho", 475-476, 1251-1253
Saquinavir, gel duro, 1154*q*
Sarampo, 259, 1138-1140
  exantema avermelhado no, 1111*q*
Sarampo-rubéola-caxumba (SRC), vacinação, 259-261
  reações adversas, 1084
  relacionada com viagem, 1287, 1287*q*
Sarcoma, de Ewing, 794, 902-903
SARM. *Ver Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado à comunidade
SARV, infecções por. *Ver* Vancomicina, infecções por *S. aureus* resistente à
Saúde
  aconselhamento relativo à mídia, 233
  assistência preventiva à, recomendações, 223, 224*f*-225*f*
  avaliação comportamental, 226
  avaliação do desenvolvimento, 223, 226
  consultas de manutenção à, identificação de problemas psicossociais durante, 173-179, 176*q*, 179*q*
  consultas de supervisão da aconselhamento nutricional, 232-233
    folhetos preventivos, 230*q*
    triagem neonatal, 228
    triagem para TB, 229
    triagem visual, 227, 227*q*
  consultas de supervisão da, 223-233
  descrição, 223
  imunizações, 233
  orientação profilática, 230-232, 230*q*, 231*f*
  para adolescentes, 229
  parâmetros de crescimento, 223, 226
  prestadores de assistência à, papel com crianças terminalmente enfermas, 181-183
  psicológica, adolescentes, 115-122. *Ver também* Adolescentes, saúde psicológica
  triagem da pressão sanguínea, 226-227
  serviços de, prestação a adolescentes, 105-106
  triagem auditiva, 227
  triagem de deficiência de ferro, 229
  triagem de hipercolesterolemia, 229
  triagem de hiperlipidemia, 229
  triagem do chumbo, 228-229, 228*q*
Saúde comportamental, saúde mental e, no cenário de assistência primária, 235
SBE/AIHC. *Ver* Evanescente, substância branca/ataxia infantil com hipomielinização do SNC
Scedosporium sp., infecções fúngicas devido a, 1259, 1260*q*
Scheie, síndrome de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Scheurmann, doença de, 791*t*
SCHIP. *Ver* State Children's Health Insurance Program
SCID. *Ver* Graves, doenças de imunodeficiência combinada
SCT. *Ver* Tóxico, síndrome de choque
SCTE. *Ver* Estreptocócico, síndrome do choque tóxico
SDQ. *Ver* Strengths and Difficulties Questionnaires
SDRA. *Ver* Síndrome da distrição respiratória aguda
Sebáceas, glândulas, hiperplasia de, em recém-nascidos, 383
Seborreica, dermatite, 395-396
Seckel, síndrome de, fenótipo, 1026*q*
Secreção ocular, 401
Secundária, policitemia, 853
Sedação
  em procedimentos, para emergências e lesões traumáticas, 319-320
  em UTI, 372-374, 373*q*
  DAE e, 717-718
  no paciente ventilado, 364
Sedativos/hipnóticos, efeitos sistêmicos, 146*q*, 148*q*
Sede, 1299
Segregação, definição, 1027
Segundo grau, bloqueio atrioventricular de, 592, 592*f*
Segundo impacto, síndrome do, relacionada com esportes, 805
Seio, alimentação ao, 277, 279, 281-282, 284-286
  abscesso da, 123
  alimentação complementar, 285-286
  alterações fibrocísticas da, 123
  benefícios, 454
  contraindicações, 279
  de recém-nascidos, 7-8, 9*q*
  diretrizes, 8, 9*q*
  fibroadenoma da, 122-123, 122*q* 123*f*
  icterícia e, 13
  lesões da, 122, 123*q*
  manejo, 279, 281
  na prevenção de OMA, 462
  prevalência, 8, 279
  problemas associados a, 282, 284
  seguimento, 282
  técnica, 281-282
  tumorações da, 122-123, 122*q*, 123*q*
  uso de fármacos durante, 285
Seios da face
  cirurgia endoscópica dos, para rinossinusite recorrente, 473
  paranasais, distúrbios, 468-475. *Ver também* Paranasais, seios, distúrbios dos.
Selênio, 280*q*
  ingestões dietéticas de referência, 279*q*
Seletivas, deficiências, de imunoglobulinas, 926*q*, 928-929
Seletivos, inibidores, da recaptação de serotonina (ISRS)
  doses, 203-204, 203*q*
  interações medicamentosas, 203
  no tratamento da anorexia nervosa, 166
  no tratamento da bulimia nervosa, 168
  para adolescentes obesos, 120
  para depressão, 202-204, 203*q*
    contraindicações, 202-203
    indicações, 202
  para síndrome do X frágil, 102
  para TOC, 196
  triagem médica inicial, 203
"Sem convulsões e sem efeitos colaterais", 719
Semielementares, fórmulas, para lactentes, 286
Sensibilidade, 1311, 1311*f*
Sensoriais
  deficits, lesão cerebral e, 818
  habilidades, na avaliação neurológica, 697*q*
Separação, transtorno de ansiedade por, 195*q*
Sepse
  bacteriana, em recém-nascidos, 48-50, 49*f*, 49*q*, 50*f*. *Ver também* Bacteriana, sepse, em recém-nascidos
  em lactentes, agentes antimicrobianos para, 1099
  estreptocócica, 1160
  fúngica, em recém-nascidos, 52
  neonatal, 1187
    agentes antimicrobianos para, 1099-1100
  nosocomial, agentes antimicrobianos para, 1099-1100
Sepse bacteriana, em recém-nascidos, 48-50, 49*f*, 49*q*, 50*f*
  achados clínicos, 48
  considerações gerais, 48
  incidência, 48
  tratamento, 48-50, 49*f*, 49*q*, 50*f*
Septação, defeitos de, 548-552
Séptica, artrite, 1171
  infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B e, 1200, 1201
  tratamento, 1173
Septicêmica, peste, 1198
Sequência, definição, 1035
Sequestração, pulmonar, 505-506
Sérica, análise, na avaliação da função renal, 674
Séricas, enzimas, na avaliação de distúrbio muscular, 762
Serotonina, inibidores da recaptação, envenenamento, tratamento, 345
Serpentes, picadas de, 345
Sertralina
  indicações, 200*q*
  para depressão, 203*q*
  para TEPT, em adultos, 197
  para TOC, 196
Serviço noturno de resposta ao telefone, 236
Setembro, 11 de, de 2001, ataques terroristas de, efeitos de TEPT, 197
Sever, doença de, 791*q*
  relacionada com esportes, 815-816
Sexo, oral, entre adolescentes, 1263
Sexuais, cromossomos, anormalidades, 1023, 1038-1039
Sexual
  abuso, 214-216, 214*q*, 215*q*
  achados físicos, 215
  apresentações, 215*q*
  definição, 214
  DST devido a, 215
  exame após, 215-216
  história do paciente, 214-215
  maturação, no adolescente
    do sexo feminino, 113-114, 113*f*
    do sexo masculino, 112*f*, 113-114
  maturidade, na avaliação pré-participação em esportes, 800
  NAAT em, 215

orientação, desenvolvimento, 15
tratamento após, 216
Sexualidade, no adolescente, 1263-1264
doenças transmitidas (DST), relacionadas com viagem, 1292
Sexualmente, infecções transmitidas (IST), 1263-1284
abuso sexual e, 215
cancroide, 1280
candidíase vulvovaginal, 1277-1278
causas de corrimento vaginal, 1276-1278
cervicite, 1272-1273
condilomas acuminados, 1281-1282
DIP, 1273-1274, 1273*q*
enterite, 1275-1276
epididimite, 1275
escabiose, 1284
esquemas de tratamento, 1266, 1267*q*-1271*q*, 1272
fatores de risco, 1264
granuloma inguinal, 1281
hepatite, 1282
infecção por HIV, 1282-1283
infecção por HSV, 1278-1279
infecção por papilomavírus humano, 1281-1282
infecções ectoparasitárias, 1283-1284
linfogranuloma venéreo, 1280-1281
piolhos pubianos, 1283-1284
prevalência, 1263
prevenção, 1264
procedimentos de triagem, 1264-1265
proctite, 1275-1276
proctocolite, 1275-1276
responsivas a antibióticos, mais comuns, 1265-1272, 1267*q*-1271*q*
infecção por *Chlamydia trachomatis*, 1266
infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, 1266, 1271-1272
sexualidade no adolescente, 1263-1264
sífilis, 1279
sinais e sintomas, 1265
espectro de, 1272-1284
testes para, em exame com espéculo vaginal, 127*q*
tricomoníase, 1277
ulcerações genitais, 1278-1281
uretrite, 1274-1275
vaginose bacteriana, 1276-1277
verrugas genitais, 1281-1282
SHIE. *Ver* Hiper-IgE, síndrome da.
Shiguelose, 1193-1194
Shprintzen/DiGeorge, síndrome de, 1024*q*
SHUa. *Ver* Síndrome hemolítico-urêmica atípica
Shunt, intrapulmonar, na insuficiência respiratória aguda, 355
SIADH, secreção. *Ver* Síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético
Sialidose, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
Sibutramina, para adolescentes obesos, 120
Sífilis, 1212-1215, 1279
achados clínicos, 1213-1214
achados laboratoriais, 1213-1214
adquirida, 1213-1215
causas, 1212
congênita, 1213-1215
em recém-nascidos, 53, 54*q*, 1213, 1214
considerações gerais, 1212-1213
descrição, 1212-1213
diagnóstico diferencial, 1214
estudos de imagem, 1214
prevenção, 1213
prognóstico, 1215
riscos de transmissão, triagem de hemoderivados relacionada com, 875*q*
sinais e sintomas, 1213
testes sorológicos, 1213-1214
tratamento, 1214-1215, 1269*q*
Simples, parciais, ou focais, convulsões, descrição, 709*q*
Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de, 1050
Síncope, 593-594, 723-724, 724*q*
classificação, 724*q*
Sincronizada, ventilação mandatória intermitente, com suporte de pressão, 363
Sinding-Larsen-Johansson, doença de, relacionada com esportes, 813
Síndrome alcoólica fetal (SAF), 102
aspectos, 23-24, 24*q*
defeitos cardíacos, 537*q*
genética perinatal relacionada com, 1051-1052
parcial, 102
prevalência, 23
Síndrome da distrição respiratória aguda (SDRA), 358-361
apresentação, 358-360
critérios diagnósticos, 358
cuidados de seguimento, 361
dados de mortalidade, 358
descrição, 358
distúrbios subjacentes, 358
fases, 358-360, 359*q*
fatores de risco, 358*q*
fisiopatologia, 358-360, 359*q*
tratamento, 360-361
Síndrome da rubéola congênita, 259
Síndrome de Cushing, 979-980
Síndrome de doença pulmonar intersticial de crianças (chILD), 517-519
achados clínicos, 518
achados laboratoriais, 518
complicações,519
considerações gerais, 517-518
diagnóstico diferencial, 518
estudos de imagem, 518
prognóstico, 519
sinais e sintomas, 518
testes genéticos, 518
tratamento, 519
Síndrome de dor regional complexa, 830
Síndrome de imunodeficiência (Aids) adquirida,
e estadiamento da doença por HIV, 1149*q*, 1151, 1151*q*
manifestações oculares, 426-427
Síndrome de morte súbita infantil (SMSI), 534-535, 534*q*, 731
Síndrome do intestino curto, 605
Síndrome dos vômitos cíclicos, 621-622
Síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA), 939
Síndrome medular anterior, 820
Síndrome medular central, 820
Síndrome nefrótica idiopática, em crianças, 682
Síndrome poliglandular autoimune (APS), hipocalcemia associada à, 962*q*
Síndrome
de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH), desequilíbrio eletrolítico/osmolalidade devido a, 818
definição, 1035
Síndromes de genes contíguos, 1024, 1024*q*
Síndromes de polipose gastrintestinais, 615*q*
Síndromes epilépticas benignas, da criança, tipos, 711*q*
Síndromes genéticas, relacionadas com imunodeficiências, 939-940
Síndromes miastênicas congênitas, 769
Sindrômica, baixa estatura, 951, 1050
Sinovial, cisto, 795
Sinovite, transitória, do quadril, 791
Sinusal
arritmia, 585
bradicardia, 585
taquicardia, 585
Sistema nervoso central, infecções/distúrbios inflamatórios
distúrbios degenerativos de lactentes e crianças maiores, 741, 742*q*-747*q*
doenças associadas a, 1119-1122
meningite viral não pólio, 1120-1122
infecções/distúrbios inflamatórios, 754-757, 755*q*
abscesso cerebral, 756-757
achados clínicos, 754-755
achados laboratoriais, 754-755
encefalopatia relacionada com infecção por HIV, 757-758
encefalopatias parainfecciosas, 758
esclerose múltipla, 758
estudos de imagem, 755
infecções virais, 757
meningite bacteriana, 755-756, 755*q*
não infecciosa, 758
sinais e sintomas, 754
síndromes se apresentando como paralisia flácida aguda, 759-762, 760*q*-761*q*. *Ver também* Aguda, paralisia flácida, síndromes se apresentando como
traumatismo craniano, 312
na asma potencialmente letal, 366
no choque, 349, 350*q*
Sistêmica, resistência vascular, 351*q*
na avaliação do sistema cardiovascular, 544
Sistêmicas, infecções, por protozoários, 1225-1240. *Ver também* infecções específicas
Sistêmico, lúpus eritematoso (LES), 828-829
achados clínicos, 828

achados laboratoriais, 828
diagnóstico diferencial, 829
glomerulonefrite do, 680*q*, 681
patogênese, 828
prognóstico, 829
sinais e sintomas, 828
tratamento, 829
Sit-ups, 714*q*
SIU. *Ver* Sistemas intrauterinos
SLPA. *Ver* Autoimune, síndrome linfoproliferativa
Smith-Lemli-Opitz, síndrome de 969, 1017, 1043, 1043*f*
avaliação genética, 1051
Smith-Magenis, síndrome de, 1024*q*, 1040
SMSI. *Ver* Síndrome de morte súbita infantil
SMX-TMP. *Ver* Sulfametoxazol-trimetoprima
SNC. *Ver* Central, sistema nervoso
Snowboarding, lesões, prevenção, orientação profilática, 231
Sobrepeso, 290-293, 291*q*, 292*q*, 293*q*
adolescentes, 119-121, 119*f*, 120*q*
avaliação, 119-120, 120*q*
fundamentos, 119, 119*f*
tratamento, 120, 120*q*
análise, 292, 292*q*
definição, 290
tratamento, 292-293, 293*q*
Sobressalto, reflexo de, 7
Social, fobia, 195*q*
Socioemocionais, problemas, 172-179. *Ver também* Desenvolvimento, distúrbios do; Psiquiátricos, transtornos; Psicossociais, problemas
Sódico, nitroprusseto, para emergências hipertensivas agudas, 689
Sódio, 278*q*
Soja, fórmulas de proteína de, para lactentes, 286
Solitário, cisto ósseo, 795
Somáticos, sintomas, depressão e, 185*q*
Somatiforme, transtorno doloroso, manifestações clínicas, 198*q*
Somatiformes
achados clínicos, 198-199, 198*q*
diagnóstico diferencial, 185*q*, 195*q*, 199
prognóstico, 199
transtornos, 198-199, 198*q*
Somatização, transtornos de, manifestações clínicas, 198*q*
Sonambulismo, 714*q*, 732
Sonda, alimentações por, diretrizes de início e avanço, 294*q*
Sonilóquio, 714*q*, 732
Sono
apneia do
central, 531
obstrutiva, 531
deambulação durante, 89, 714*q*, 732
distúrbio do, 88-90, 731-732
MNBS, 732
deambulação durante o sono, 89
dissonias, 88,89
distúrbio de movimentação periódica dos membros, 90
epilepsia do lobo frontal noturna, 732
fala durante o sono, 714*q*, 732
narcolepsia, 731-732
parassônia, 88, 89, 732
pesadelos, 89
respiração perturbada pelo sono, 90
síndrome das pernas inquietas, 90, 732
SMSI, 731
sonambulismo, 714*q*, 732
terrores noturnos, 89, 714*q*, 732
tratamento, 90
doença do, 1224*q*
estágios, 88
fala durante, 714*q*, 732
NREM, 88
padrões, 89
relógios biológicos controlando, 88
REM, 88
remédios para, diretrizes, 201*q*
respiração perturbada pelo, 90, 531-532
sono-vigília, ciclo, 88
SOP. *Ver* Policísticos, síndrome de ovários
Sopro
cardíaco, em recém-nascidos, 21-22, 537
carotídeo, 538
da artéria inominada, 538
de ejeção pulmonar, 538-539
de Still, 537
inocente, 537-538
no exame cardiovascular, 537-538, 538*q*
patológico, 537, 538*q*
Sotos, síndrome de, 1050
Southern, transferência de, análise, 1025
SPECT. *Ver* Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
Spitz, nevo de, em recém-nascidos, 384
SPM. *Ver* Pré-menstrual, síndrome
Sporothrix schenckii, infecções fúngicas devido a, 1259, 1260*q*
Sprengel, deformidade de, 781
SRC, vacinação, 259-261
reações adversas, 1084
relacionada com viagem, 1287, 1287*q*
St. Louis, encefalite de, disseminação por insetos, 1134*q*
Staphylococcus sp., *S. aureus*
infecções resistentes à vancomicina, devido a, tratamento, 1174
resistente à meticilina, associado à comunidade, em atletas, 804
Staphylococcus, descrição, 1170
State Children's Health Insurance Program (SCHIP), 236
Stevens-Johnson, síndrome de, exantema vermelho em, 1112*q*
Still
doença de, exantema vermelho em, 1112*q*
sopro de, 537
Strengths and Difficulties Questionnaires (SDQ), em triagem de saúde mental no cenário de consultório, 174
Streptococcus sp., *S. pneumoniae*, 254, 1167
Sturge-Weber, doença de, 740-741
Subaguda
encefalomielopatia necrosante, 744*q*-745*q*
endocardite infecciosa, 1166-1167
panencefalite esclerosante, 747*q*-748*q*
tireoidite, 956-957
Subaracnoidea, hemorragia, primária, em recém-nascidos, 61
Subcorticais, cistos, leucodistrofia megalocefálica com, 746*q*-747*q*
Subcutânea, necrose adiposa, em recém-nascidos, 384
Subdural, hemorragia, em recém-nascidos, 61
Subgaleal, hemorragia, durante o parto, 22, 22*f*
Subglótica, estenose, 497
Subglóticos, hemangiomas, 494
Súbita, morte, 591
Subluxação
do ombro anterior, relacionada com esportes, 807
traumática, 787
Submersão, lesões por, 317-318
Submetacêntrico, definição, 1022
Subnutrição, 289-290
Substâncias, abuso de
descrição, 145
em adolescentes, 145-148
avaliação, questionário CAGE em, 153, 153*q*
cessação do fumo, 156, 156*q*
comorbidades, 153, 153*q*
dados de morbidade, 149-150
diagnóstico, 152-153, 153*q*
efeitos fisiológicos, 146*q*-149*q*
escopo do problema, 145-146, 149
prevalência, 145-146, 149
prevenção, 157-158
progressão de uso para abuso, predição, 151, 151*q*
razões, 145
sintomas, 146*q*-149*q*
suplemento, uso/abuso, 150
tratamento, 152-157
encaminhamento, 156-157, 156*q*
tratamento com base em consultório, 155, 155*q*
triagem em consultório, 152
triagem farmacológica, 154-155, 154*q*
triagens de drogas, causas de falso-positivos, 154, 154*q*
Sucção
bolhas de, em recém-nascidos, 384
SUD. *Ver* Sangramento uterino disfuncional
Suicida, ideação. *Ver também* Suicídio
avaliação, 189
intervenção, 189
Suicídio, 118, 188-189. *Ver também* Suicida, ideação
avaliação de risco, 118
depressão e, 185
gênero como um fator em, 188
prevalência, 118, 188
risco de, avaliação, 189
transtornos psiquiátricos associados a, 188-189
tratamento, 118
Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), 1094*q*, 1104
Sulfonamidas, 1094*q*, 1104

Superior, síndrome da artéria mesentérica, anorexia nervosa e, 163, 163*q*
Superior, trato respiratório
  aspiração de corpo estranho, 499-500
  infecções virais do, OMA relacionada com, 454
Superiores, obstrução de vias respiratórias, 480-483, 481*f*, 482*f*
  avaliação clínica, 480-482, 481*f*, 482*f*
  complicações, 482
  tratamento, 481, 481*f*
Suplemento, uso/abuso, 150
Suporte de vida avançado, 300-305
  ABC da reanimação, 300-304, 301*f*-303*f*
  choque, 304-305, 304*f*
  fármacos de emergência, 305, 305*q*, 306*q*
  visão geral, 300
Supra-hepática, veia, oclusão/trombose de, 657
Suprarrenais, hiperplasias, congênitas, 977-979, 978*q*. *Ver também* Hiperplasias suprarrenais congênitas
Suprarrenal, córtex, 974-983
  crise, 975-977
    sinais e sintomas, 975
    tratamento, 976
  descrição, 974-975
  distúrbios, 975-983
    adrenocortical, hiperfunção, 979-980
    hiperaldosteronismo primário, 980
    hiperplasias suprarrenais congênitas, 977-979, 978*q*
    suprarrenal, feocromocitoma da medula, 982-983
    tratamento
      ACTH, 981-982
      glicocorticoides, 980-982. *Ver também* Glicocorticoide
Supravalvar, estenose aórtica, 558
Supraventricular, taquicardia (TSV), 586-590, 587*q*, 588*f*, 589*f*
  achados clínicos, 589
  descrição, 586-587
  mecanismo, 587, 587*q*
  prognóstico, 590
  tipos, 587-588, 588*f*, 589*f*
  tratamento, 589-590
Supurativa
  parotidite, 484-485
  tireoidite, 956
Surfactante
  no manejo da displasia broncopulmonar, 508
  terapia de reposição
    para SDRA, 361
    para doença da membrana hialina em lactentes prematuros, 34-35
Surgeon General's National Action Agenda on Mental Health, sobre problemas psicossociais, 173
Sydenham
  coreia, febre reumática e, 572, 750-751
  coreia pós-reumática de, 572, 750-751

T, células, doença de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1013*q*
T, linfócitos, deficiência de, avaliação, 924
T, onda, na avaliação do ECG, 539*f*, 540
$t_{1/2,.}$ *Ver* Meia-vida ($t_{1/2}$)
Tabagismo
  cessação, em adolescentes, 156, 156*q*
  durante a gravidez, efeitos sobre os neonatos, 24
Tacrolimo
  no tratamento da dermatite atópica, 1074-1075
  no tratamento de DII, 630
α-talassemia, 843-844, 843*q*
β-talassemia, 844-846
Talidomida, no tratamento de DII, 630
Talipes calcaneovalgo, 784-785
Talipes equinovaro, 779
Taquicardia. *Ver também* tipos específicos
  AV nodal reentrante, 587
  intra-atrial reentrante, 587
  sinusal, 585
  supraventricular, 586-590, 587*q*, 588*f*, 589*f*
  ventricular, 590-591, 590*f*
Taquipneia transitória, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 19-20
Tardias, discinesias (DT), antipsicóticos e, 209
"Tarja preta", aviso, em antidepressivos, 117
TASOE. *Ver* Transtorno alimentar sem outra especificação
Taxa de filtração glomerular (TFG), na avaliação da função renal, 674-675
Tay-Sachs, doença de, 742*q*-743*q*, 775*q*
TB. *Ver* Tuberculose
TC. *Ver* Tomografia computadorizada
TCM. *Ver* Média, triglicerídeos de cadeia
TCPH. *Ver* Hematopoiéticas, transplante de células progenitoras
TCSV. *Ver* Vida, suporte à, terapia clínica de
TDAH, *Ver* Transtorno do deficit de atenção/hiperatividade
Tecido
  esquelético, distúrbios generalizados de, 780-782
  fetal, em genética perinatal, 1053
  mesodérmico, distúrbios generalizados de, 780-782
Tecidos, doação de, 379-380
Teicoplanina, 1101
Telarca, prematura, benigna, 970
Telefone
  consulta por, em problemas emocionais/comportamentais, 172
  no manejo de envenenamentos, 322, 325
  orientação clínica via, 235-236
Telepsiquiatria, para problemas emocionais e comportamentais, 172
Televisão (TV) exposição à, aconselhamento sobre, em consultas de supervisão da saúde, 233
Temperamento
  normalidade e, 82-83
  teorias sobre, 83*q*
Temperatura corporal, efeitos da temperatura ambiental sobre, 31, 31*f*
Tempo, na ventilação mecânica, 362
Tendinite, patelar, relacionada com esportes, 812
Teníase, 1245-1246
Tenofovir, 1154*q*
Tenofovir/encitrabina/efavirenz, 1155*q*
Tenofovir/entricitabina, 1155*q*
Tenossinovite, 785
Teofilina, no tratamento da asma, para asma potencialmente letal, 368, 1064
TEPT. *Ver* Pós-traumático, transtorno de estresse
Teratógenos, genética perinatal relacionada com, 1051-1052
Térmicas, lesões, 313-315, 315*f*. *Ver também* Queimaduras
Terminal, assistência, 378-380, 379*q*, 916-919, 917*q*, 918*q*. *Ver também* Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica (UTI pediátrica), deliberação ética/assistência terminal em
  cuidados avançados, planejamento em, 919
  suporte espiritual e cultural, 919
Terminal, congestão respiratória, assistência paliativa para, 917*q*
Terminalmente enferma, criança, 181-183, 182*q*
  papel do prestador de assistência à saúde para a, 181-183
    aceitação a longo prazo, 191
    educação da família, 181-182
    encorajar atividades compensadoras, interesses e desenvolvimento de habilidades, 183
    encorajar atividades normais, 182-183
    periodicamente rever capacidade da família em lidar, 183
    preparar a criança para mudanças e procedimentos, 182
    promover autoconfiança, 183
Termo inicial, neonato a, 41*f*
Termorregulação
  para lactentes prematuros no berçário, 30-31, 31*f*
  problemas relacionados com, LM e, 822
Terror, noturno, 89, 714*q*, 732
Testes genéticos
  na avaliação de distúrbio muscular, 763
  na avaliação de síndrome miastênica, 769
  na síndrome chILD, 518
Testiculares, tumores, 974
Testículo, função, anormalidades, 969*q*, 972-974
Tetania transitória do recém-nascido, 960
  de início precoce, hipocalcemia associada a, 962*q*
  de início tardio, hipocalcemia associada a, 962*q*
Tetânica, globulina imune (TIg), 252, 253*q*, 1182
Tetânico, toxoide, 1182
Tétano, 1182-1183
  achados clínicos, 1182-1183
  achados laboratoriais, 1182-1183
  complicações, 1183
  considerações gerais, 1182
  descrição, 251
  diagnóstico diferencial, 1183
  ferimentos predispostos a, 251
    cuidados/prevenção, 1182
  prevenção, 1182

profilaxia, após ferimento, recomendações, 252, 253*q*
prognóstico, 1183
sinais e sintomas, 1182
tratamento, 1183
Tétano-difteria-*pertussis* acelular (DTPa), vacinação. *Ver* DTPa, vacinação
Tetraciclina, 1094*q*, 1104-1105
para malária, 1232*q*
Tetralogia de Fallot (TF), 562-563
TF. *Ver* Tetralogia de Fallot
TFG. *Ver* Glomerular, taxa de filtração
The Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 240
Tiagabina, no tratamento de convulsões, 716*q*
Tiamina
deficiência
aspectos clínicos, 286*q*
causas, 285*q*
fontes dietéticas, 285*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*t*
papéis biológicos, 284*q*
Tiazídicos, no tratamento da insuficiência cardíaca, 547
Tibial, torção, 784
Tifo
carrapato africano, no viajante em retorno, 1296*q*
endêmico, 1146
epidêmico, no viajante em retorno, 1296*q*
murino, 1146
Tifoide
febre, 269, 1191-1193
no viajante em retorno, 1295, 1296*q*
vacinação, 269-270
vacinação, relacionada com viagem, 1289
TIg. *Ver* Tetânica, globulina imune (TIg)
Tigeciclina, 1105
Timpânica, membrana, 453, 453*f*
perfuração da, OMA e, 457
Timpanocentese, no tratamento de OMA, 460-462, 462*f*
Timpanometria, na avaliação de OMA, 456, 456*f*
Timpanosclerose, OMA e, 457
Tinha capitis, 390-391
Tinha corporis, 391
Tinha crusis, 391
Tinha pedis, 391
Tinha unguium, 391
Tinha versicolor, 391
Típica, assistência pediátrica, para problemas emocionais e comportamentais, 172
Tipranavir, 1154*q*
Tique, 416, 714*q*, 751-753, 752*q*
Tireoglosso, cisto do canal, 480
Tireoide
câncer da, 959
glândula, 953-959
desenvolvimento fetal da, 953
distúrbios da, 954-959
câncer da tireoide, 959
doença de Graves neonatal, 958
hipertireoidismo, 957-958
tireoidite linfocítica crônica, 956
fisiologia, 953-954
preparados, envenenamento, tratamento, 347
Tireoidiano, hormônio
no tratamento do angioedema, 1078
no tratamento da urticária, 1078
Tireoidite, 956-957
aguda, 956
autoimune, crônica, 956
de Hashimoto, 956
linfocítica, crônica, 956
não supurativa, 956-957
subaguda, 956-957
supurativa, 956
Tirosinemia
colestase neonatal devido a, 636*q*
de recém-nascidos, 1003
hereditária, 1004
TOC. *Ver* Obsessivo-compulsivo, transtorno
Tocar com a ponta do pé, 784
Tocotraumatismo, 22, 22*f*
Tolueno, embriopatia por, 24
Tombofilia, hereditária, 870-871, 871*f*
perguntas de triagem, 138, 138*q*
Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), na avaliação neurológica, 701
Tonicidade, regulação da, 1299-1301
Tônico, reflexo, do pescoço, 7
Tônico-clônicas, convulsões, generalizadas, descrição, 710*q*, 711*q*
Tonsila, tamanho, escala de gradação para, 482*f*
Tonsilectomia, 483-484
complicações, 483
contraindicações, 484
descrição, 483
indicações, 483
para a síndrome PFAPA, 483
Tonsilite, 476-477
Topete, lesão de, relacionada com esportes, 810
Tópicos, agentes antivirais, para infecções por HSV, 1124
Tópicos, inibidores da calcineurina, no tratamento da dermatite atópica, 1074-1075
Torácica, dor, 581-583
causas, 581-582
descrição, 581
na asma potencialmente letal, 366
na avaliação do sistema cardiovascular, 540-541, 541*f*, 541*q*
prevenção, 581-583
visão geral, 581
Tórax
avaliação, na investigação de trauma, 311
do recém-nascido, exame, 6
parede, distúrbios, 526
radiografia do
Torção tibial, 784
Torcicolo, 780
Tornozelo, lesões do, relacionadas a esportes, 815-816. *Ver também* Pé e tornozelo, lesões de, relacionadas a esportes
entorses, 786, 815
Tórus
fraturas em, 787
nutrição parenteral, 294, 296*q*
palatino, 485
peso corporal, 1299, 1300
retorno venoso pulmonar anômalo, 569-570
Tosse
convulsa. *Ver* Coqueluche (tosse convulsa)
e preparados para resfriado, envenenamento, tratamento, 331
infecções parasitárias e, 1222*q*
Total
lavagem intestinal, no tratamento de envenenamentos, 326
sangue, características, 876*q*, 878
Tourette, síndrome de, 714*q*, 751-753, 752*q*
Toxicidade, digitálicos, 547
Tóxico, síndrome de choque (SCT), 1172
exantema vermelho em, 1112*q*
tratamento, 1174
Toxicologia. *Ver também* Envenenamentos, princípios farmacológicos, 321-322, 322*q*
Toxocaríase, 1243-1244
Toxoplasmose, 1233-1235
achados clínicos, 1233-1234
achados diagnósticos, 1234
adquirida, no hospedeiro imunocomprometido, 1233
aguda, no hospedeiro imunocomprometido, 1234
congênita, 1233
considerações gerais, 1233
diagnóstico diferencial, 1234
em recém-nascidos, 53
ocular, 1234
prevenção, 1234
tratamento, 1234-1235
Tração, resposta, 7
Traço, elementos, necessidades, 298-299
nutricionais, 277, 279*t*-281*q*
Tranquilizantes, envenenamento, tratamento, 342-344
Transcobalamina 2, deficiência de, 939
Transdérmico, adesivo
contraceptivo, 140
de nicotina, 156
Transesofágico, atrial, marca-passo, no tratamento de TSV, 589
Transfusão
efeitos adversos, 880, 880*q*
exsanguineotransfusão, para hiperbilirrubinemia indireta, 16-17, 16*q*
prática da, 878-880, 880*q*
regras gerais, 878
seleção de componentes do sangue, 876*q*-877*q*, 878-880
Transfusional, medicina, 874-880, 875*q*-877*q*
armazenagem e preservação de sangue e hemoderivados, 874-875, 876*q*-877*q*
prática da transfusão, 878-880, 880*q*. *Ver também* Transfusão
processamento do sangue, 874
testes pré-transfusão, 878
triagem de doadores, 874

Transitória
hiperfenilalaninemia, 1003
taquipneia, dificuldade respiratória em recém-nascidos devido a, 19-20
hipoparatireoidismo neonatal, 960
Translocação, cromossômica, 1023, 1023*f*
Transplante
alógeno, 908
autólogo, 908
cardíaco, 582-583
curso, 583
imunossupressão e, 582
prognóstico
rejeição do enxerto após, 582-583
de células-tronco hematopoiéticas, 907-909. *Ver também* Hematopoiéticas, transplante de células progenitoras (TCPH)
de fígado, 667, 667*q*
de medula óssea. *Ver* Hematopoiéticas, transplante de células progenitoras (TCPH)
Transposição das grandes artérias, 567-569
corrigida congenitamente, 568-569
saída dupla do ventrículo direito, 569
Transtorácica, ecocardiografia, na avaliação do sistema cardiovascular, 542
Transtorno alimentar sem outra especificação (TASOE), 169, 169*q*
Transtorno bipolar
abuso de substâncias na adolescência e, 153*q*
apresentações clínicas, 187*q*
tratamento, 117
Transtorno de desenvolvimento de coordenação (TDC), 749
causas, 750*q*
Transtornos do espectro alcoólico fetal, 102-103
Transversa, mielite, 760*q*-761*q*
Traqueíte bacteriana, 496
Traquesofágica, fístula, em recém-nascidos, 44
Tratamento domiciliar, relacionado com asma, 1066-1067
Trauma. *Ver também* tipos específicos e Traumatismo, paciente com
agudo, à orelha média, 465
craniano, por abuso, 412
nasal, 474-475
não acidental, 412
lesões oculares devido a, 412
ocular, 407-413, 407*f*, 409*f*-411*f*. *Ver também* Olho, lesões traumáticas
orbitário, contuso, 409-410
orofacial, 448-449, 449*f*
condições ortopédicas relacionadas com, 785-788. *Ver também* Ortopedia, relacionada com trauma, relacionada com viagem, 1285
paciente com, abordagem ao, 307-311
avaliação inicial, 308
circulação, 309
deficit neurológico-incapacidade, 309, 309*q*, 310*q*
exposição e equipamento, 310
FAST em, 309
investigação primária, 308-310
investigação secundária, 310-311
manejo, 308
mecanismo de lesão, 307-308
monitoramento, 310
respiração, 309
ultrassonografia em, 309
via respiratória, 308, 308*f*
investigação, na avaliação do paciente com trauma, 309-310, 309*q*, 310*q*
tocotraumatismo, 22, 22*f*
Trematódeos, infecções por, 1248-1249
Tremor, 753-754
Treponema pallidum, 53
sífilis devido a, 1212-1213
Triancinolona, doses, 1064*q*
Trichomonas sp.
T. vaginalis, uretrite por, tratamento, 1268*q*
T. vaginalis, vaginite por, tratamento, 1268*q*
Tricíclicos, antidepressivos, 205, 205*q*
diretrizes, 201*q*
para TDAH, 95
para TOC, 196
Tricomoníase, 1277
Tricotilomania, 196
Tricotiodistrofia, fenótipo, 1026*q*
Tricuríase, 1241
Tricúspide
atresia, 565-566
valva, malformação de Ebstein, 555-556
Trifluridina, para infecções por HIV, 1124
Triglicerídeos
de cadeia média, 275-276
necessidades nutricionais, 275
Triquinose, 1244-1245
Trissomia, 1037-1038. *Ver também* distúrbios específicos
achados clínicos, 1037-1038
aconselhamento genético, 1038
tratamento, 1038
trissomia do 13, 1037-1038
trissomia do 18, 1037
trissomia do 21 (síndrome de Down), 775*q*, 940, 1037
defeitos cardíacos, 537*q*
Trissômico, resgate
heterodissomia por, 1025*f*
isodissomia por, 1025*f*
Trombocitopenia
aloimune, neonatal, 861-862
associada a hemangioendoteliomas kaposiformes, 862
associada a PTI, materna, 862
associada à anormalidades das plaquetas, 861-862
autoimune, neonatal, 862
causas, 860*q*, 861
isoimune, 57-58
neonatal, 56-57, 57*q*, 860*q*, 861-862
Trombopoietina, agonistas de receptores da, no tratamento da PTI, 861
Trombose da veia renal, 683
em recém-nascidos, 60
Trombose
da veia hepática, 657
da veia renal, 863
em recém-nascidos, 60
da veia supra-hepática, 657
venosa profunda, LM e, 822
Trombóticos, distúrbios, 870-873
achados clínicos, 870-872, 871*f*
achados laboratoriais, 872
considerações gerais, 870
distúrbios adquiridos, 871-872
estados hereditários de trombofilia, 870-871, 871*f*
estudos de imagem, 872
fatores clínicos de risco, 870-872, 871*f*
prognóstico, 873
sinais e sintomas, 872
tratamento, 872-873
Tronco arterioso, 570-571
Tronco cerebral, glioma do, 891, 891*q*
Trypanosoma sp.
T. brucei, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
T. cruzi, infecções parasitárias devido a, 1224*q*
TSV. *Ver* Supraventricular, taquicardia
Tuberculínico, teste cutâneo, reações, interpretação de, 1205, 1205*q*
Tubérculo, labial, por sucção, 484
Tuberculosa
artrite, 790
meningite LCS em, 699*q*
Tuberculose (TB), 514-516, 1204-1207, 1205*q*
achados clínicos, 515-516, 1205-1206, 1205*q*
achados laboratoriais, 1205-1206, 1205*q*
complicações, 516
considerações gerais, 515, 1204-1205
diagnóstico diferencial, 516, 1206
em recém-nascidos, 51
estudos de imagem, 1206
prevenção, 1206
prognóstico, 516, 1207
resistente a fármacos, quimioterapia para, 1207
sinais e sintomas, 515-516, 1205
tratamento, 1206-1207
triagem para, em consultas de supervisão da saúde, 229
vacinação, 270-271
relacionada com viagem, 1289
Tuberosa, esclerose, 739-740
avaliação genética, 1051
Tubular, reabsorção, de fósforo (RTF), na avaliação da função renal, 675-676
Túbulos renais, distúrbios dos, 690-692, 691*q*
acidose tubular renal distal, 690, 691*q*
acidose tubular renal proximal, 691-692, 691*q*
Tularemia, 1196-1197
Tumor. *Ver também* tipos específicos
cerebral, 889-892, 891*q*. *Ver também tipos* específicos e Cérebro, tumores do
da glândula parótida, 485
da pele, 392-393, 396-398, 397*q*. *Ver também* tipos específicos e Pele, tumores
da região pineal, 891*q*
de Wilms, 899-901, 900*q*
gastrintestinal, 614-615, 615*q*
hepático, 665-667, 905-906, 906*q*
orbitário, 436-437, 436*f*

ósseo, 901-903
pancreático, 673, 673*q*
testicular, 974
Tumoração
mamária, 122-123, 122*q*, 123*q*. *Ver também* Mamárias, tumorações
mediastínica, 530-531
Tumoral, síndrome de lise
descrição, 960
distúrbios hipocalcêmicos e, 961*q*
LLA, relacionada com tratamento, 884
relacionada com linfomas não Hodgkin, 896
Tumores cerebrais, 889-892, 891*q*
achados clínicos, 890
classificação, 890-891, 891*q*
considerações gerais, 889-890
estadiamento, 890
estudos de imagem, 890
prognóstico, 892
sinais e sintomas, 890
tratamento, 891-892
Turcot, síndrome de, 615*q*
Turner, síndrome de, 561, 775*q*, 940, 1038
defeitos cardíacos, 537*q*
Turva, córnea, 427

UCGM. *Ver* Uretrocistografia miccional
UDPGT, 13
Úlcera
da córnea, 428, 428*f*
de chicleiros, 1224*q*
duodenal, 601-602
gástrica, 601-602
genital, 1278-1281
oral, traumática, 476
Ulcerativa, colite
DII e, 629
tratamento, cirúrgico, 630-631
Ultradiano, ritmo, 88
Ultrassonografia
na avaliação do paciente com trauma, 309
na avaliação neurológica, 701-702
1p36, síndrome de, 1039
Umbilical, hérnia, 607
Úmero
epifisite proximal do, relacionada com esportes, 808
fraturas
relacionadas com esporte, 807
supracondiliana, 788
Umidificadores, no tratamento da dermatite atópica, 1074
Úmidos, curativos
no tratamento da dermatite atópica, 1075
para distúrbios da pele, 381
UNG, deficiência, 926*q*
Ungueal, leito, lesão do, relacionada a esportes, 810
Uniparental, dissomia, 1024, 1025*f*
Ureia, ciclo da, distúrbios do, 1001-1002
Uremia, 869
Uretrite, 1122, 1274-1275
não gonocócica, não clamídia, tratamento, 1268*q*
tratamento, 1267*q*, 1269*q*
Trichomonas vaginalis, tratamento, 1268*q*
Uretrocistografia, miccional, na avaliação de ITU, 694
Urina, resumo de, na avaliação da função renal, 675, 676*f*, 677*f*
capacidade de concentração da, na avaliação da função renal, 675
na insuficiência renal aguda, estudos, 685, 685*q*
positividade, para fármacos selecionados, 154, 154*q*
Urinária, alcalinização, no tratamento do envenenamento, 326
excreção, de cortisol livre, na avaliação da insuficiência adrenocortical, 976
Urinário
cateter, no manejo do trauma, 310
infecções do trato (ITU), 693-695
achados clínicos, 694
achados laboratoriais, 694
agentes antimicrobianos para, 1100
agudas, 1187
assistência de segmento, 695
em recém-nascidos, 51
estudos de imagem, 694
icterícia neonatal com, 635
patogênese, 693
prevalência, 693
prevenção, antibióticos na, 695
sinais e sintomas, 694
tratamento, 694-695
trato, 674-695
anomalias
congênitas, 678-679
anomalias do parênquima renal, 678
distais, 678-679
em recém-nascidos, 60
avaliação, 674-678, 676*f*, 677*f*
anamnese, 674
avaliação laboratorial, função renal, 674-676, 676*f*, 677*f*
avaliação radiográfica, 677-678
biópsia renal, 678
exame físico, 674
Uropatia, obstrutiva, 678-679
Urticária, 1076-1078
achados clínicos, 1077
achados laboratoriais, 1077
complicações, 1077
considerações gerais, 1076-1077
descrição, 1076
diagnóstico diferencial, 1077
papulosa, 394
prevalência, 1076
prognóstico, 1078
sinais e sintomas, 1077
tratamento, 1078
Uterino, sangramento, disfuncional, 132, 134*q*, 135*f*, 136*q*
Útero, amenorreia primária na mulher sem, avaliação, 130*f*
UTI. *Ver* Intensivos, unidade de cuidados
UTI pediátrica. *Ver* Pediátrica, unidade de cuidados intensivos
Uveíte, 424,426
AIJ e, 827
anterior, 424-425
intermediária, 426
posterior, 425-426

V/Q, descompasso, na insuficiência respiratória aguda, 355
Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), 247
Vaccine Injury Compensation Program, 241
Vacina, 240-272. *Ver também* tipos específicos e indicações e Imunização
abreviaturas relacionadas com, 241
BCG, 270
na prevenção de TB, 1206
combinação, 242
DTPa, 250-253, 253*q*, 266-267
encefalite japonesa, 270
febre amarela, 271
febre tifoide, 269-270
hepatite
A, 263-265
B, 247-249, 248*q*
HPV, 267-268
imunoglobulina, 271-272
influenza, 257-259
antes de viagem, 1287-1288
manuseio seguro de, 242
meningocócica, 265-266, 1288
na prevenção de infecção meningocócica, 1176
na prevenção de OMA, 463
pneumocócica, 254-256, 255*q*
poliomielite, 256-257
raiva, 268-269
reações adversas, 1084
SRC, 1084
rotavírus, 249-250
segurança de, monitoração de, 247
SRC, 259-261
relacionada com viagem, 1287, 1287*t*
TB, 270-271
varicela, 261-263
VACTERL, associação, 1050
VAERS. *Ver* Vaccine Adverse Events Reporting System
Vagais, manobras, no tratamento de TSV, 589
Vaginal
corrimento
causas, 1276-1278
descrição, 1276
infecção, candidíase e, 1251, 1253
Vaginal, pH, no exame vaginal com espéculo, 127*q*
Vaginite, por *Trichomonas vaginalis*, tratamento, 1268*q*
Vaginose bacteriana, 1276-1277
tratamento, 1268*q*
Vago, nervo, estimulador do (ENV), no tratamento de convulsões, 718
Valaciclovir, no controle da infecção por HIV, 1157
Valgo, joelho 784
Valproico, ácido, 206-207
no tratamento de convulsões, 716*q*
Valva aórtica, bicúspide, 560

Vancomicina, 1093*q*, 1101-1102
enterococos resistentes a, infecções por, 1166
S. aureus resistente à (SARV) infecções, tratamento, 1174
Vanderbilt Assesssment Scales for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, 177
Varfarina, envenenamento, tratamento, 347
Varicela-zóster, vírus (VZV), infecção por, 261, 392, 1125-1127
achados clínicos, 1125-1126
achados laboratoriais, 1126
considerações gerais, 1125
diagnóstico diferencial, 1126
em recém-nascidos, 53
estudos de imagem, 1126
prevenção, 1126-1127
prognóstico, 1127
sequelas, 1126
sinais e sintomas, 1126
tratamento, 1127
vacinação, 261-263
Varo, pé, 779
riscos empíricos, 1032*q*
Vascular, resistência
pulmonar, na avaliação do sistema cardiovascular, 544
sistêmica, na avaliação do sistema cardiovascular, 544
Vasculares
anéis, 498
anormalidades, relacionadas com sangramento, 869-870
lesões, relacionadas com ortopedia, 791-792, 791*q*
sinais de nascença, em recém-nascidos, 385-386
slings, 498
Vasoconstritores, agentes, no tratamento da rinoconjuntivite alérgica, 1071
Vasogênico, edema, 369
Vasopressores
no tratamento da anafilaxia, 1080
para pressão de perfusão cerebral, 372
VATER (defeitos vertebrais, atresia anal, fístula traquesofágica com atresia do esôfago e anomalias radiais e renais), síndrome, 969
VCN, teste de. *Ver* Nervosa, velocidade de condução, teste de
VEC. *Ver* Contínua, ventilação espontânea
VEF1. Volume expiratório forçado em 1 segundo
Velocardiofacial, síndrome, 1040
Veneno. *Ver também* tipos específicos e Envenenamento
absorção, prevenção, 325-326
Venenosa, hera, dermatite por, 395
Venezuelana, encefalite equina, disseminação por insetos, 1135*q*
Venlafaxina, para depressão, 203*q*, 204
Venografia, por ressonância magnética, na avaliação neurológica, 701
Veno-oclusiva, doença, 658
Venoso, zumbido, 538
Ventilação
avaliação, no diagnóstico e na avaliação de distúrbios do trato respiratório, 489-490
bolsa-valva-máscara, para suporte da respiração, 302-303, 303*f*
controlada, para PIC aumentada, 371
espontânea contínua, 362
mandatória contínua, 362
mandatória
contínua, 362
intermitente, 362
sincronizada, com suporte de pressão, 363
mecânica, 362-365. *Ver também* Mecânica, ventilação
monitoração do paciente, 363-364
não invasiva, para asma potencialmente letal, 368
no manejo da displasia broncopulmonar, 509
oscilatória de alta frequência, 365
para SDRA, 361
pressão positiva
na ressuscitação de macacos resos durante asfixia, 26, 26*f*
não invasiva, 365
suporte de pressão, 363
suporte de, para SDRA, 360-361
Ventilador, para doença da membrana hialina em lactentes prematuros, 34
Ventricular
batimentos prematuros, 586, 587*f*
defeito do septo, 549-551
achados clínicos, 550
atresia pulmonar com, 564
de tamanho moderado, 549
evolução, 551
grande
com resistência vascular pulmonar normal, 549
com doença obstrutiva vascular pulmonar, 549-550
pequeno, sem significado hemodinâmico, 549
prognóstico, 551
tratamento, 550-551
dispositivos de assistência, no tratamento da insuficiência cardíaca, 546
septo, intacto, atresia pulmonar com, 564-565
taquicardia, 590-591, 590*f*
Ventrículo direito, saída dupla do, 569
Verapamil, para hipertensão renal, 690*q*
Vermelhas, pápulas, esparsas, candidíase e, 1251, 1253
Vermelho, olho, 401
Vermelhos, exantemas, distúrbios com, 1111*q*-1112*q*
Vernal, conjuntivite, 420, 420*f*
Verruga, 393
genital, 1281-1282
Vertigem, benigna, paroxística, 714*q*
Vespa, ferroada de, 338
tratamento, 338
Viagem, 1285-1298
aérea, 1285
dor de orelha durante, 1285
assistência médica durante, 1285
diarreia relacionada com, 1290-1291, 1290*q*. *Ver também* Viajante, diarreia do
doenças no retorno de, 1296*q*, 1297*q*
DST e, 1292
enjoo de altitude, 1286
febre no retorno de, 1292, 1295, 1295*q*-1297*q*
infecção por HIV e, 1292
internacional
kit de primeiros socorros para, 1286, 1286*q*
prevalência, 1285
malária devido à, profilaxia/prevenção, 1291-1292, 1293*q*-1294*q*
medicamentos/*kit* de primeiros socorros para, 1286, 1286*q*
medicina de, 1285-1298. *Ver também* Viagem
náusea por movimento durante, 1286
para visitas a amigos e parentes, em áreas de alto risco, 1292
planos de, 1285
por cuidadores, preparo, 1289
preparo, 1285-1286, 1286*q*
vacinações, 1288-1290
de rotina da infância modificadas para, 1286-1288, 1287*q*
Viajante, diarreia do, 1290-1291, 1290*q*
prevenção, 1290
quimioprofilaxia, 1290-1292, 1290*q*
tratamento, 1290-1291, 1290*q*
Vias, manejo
considerações anatômicas em, 300-301, 301*f*
na avaliação do trauma, 308, 308*f*
obstrução de
extratorácica, tratamento, 493
intratorácica, tratamento, 493
manejo, 493
terapia de limpeza das vias, em tratamento de distúrbios do trato respiratório, 492
Vida
condições ameaçadoras à, 348-380. *Ver também* Criticamente enfermo, paciente; condições específicas e Críticos, cuidados
estilo de, modificações
livre, amebas de, 1239-1240
suporte à, terapia clínica de (TCSV), suspensão, 378
na prevenção de cáries dentárias, 444
na prevenção de OMA, 462
suporte avançado, 300-305. *Ver também* Avançado, suporte, de vida
Vigabatrin Max, no tratamento de convulsões, 716*q*
Vigilância, descrição, 174
Vínculo, 77
22q11, síndrome de, 1040
22q11,2, síndrome de deleção, 933
Violência, prevenção, orientação profilática, 231
Violento, comportamento, 193
VIPoma, 763*q*
Virais, infecções, 1107-1144. *Ver também* Respiratórias, infecções; tipos específicos, p. ex., *Influenza*

ceratite, 427-428
descrição, 1107
do SNC, 757
eritema infeccioso, 1137-1138
herpes-vírus e, 1122-1133
insetos vetores e, 1133-1137, 1134*q*-1135*q*
caxumba, 1142-1143
da pele, 392
infecções respiratórias, 1107-1118
raiva, 1143-1144
rubéola, 1140-1141
sarampo, 1138-1140
meningite, não pólio, 1120-1122
pneumonia, 511-512
relacionadas com enterovírus, 1118-1122
rinite, aguda, 468-470, 469*f*. *Ver também* Aguda, rinite viral
síndrome pulmonar por hantavírus, 1141-1142
síndromes clínicas devido a, 1108*q*
testes diagnósticos, 1109*q*-1110*q*
Viral
conjuntivite, 420
crupe, 494-495
doença palpebral, 414
Viridans, infecções estreptocócicas, 1166-1167
Virilização, amenorreia primária na mulher com, avaliação, 130*f*
Vírus alfa toga, disseminação por insetos, 1134*q*-1135*q*
Vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção. *Ver* HIV, infecção por
Vírus linfotrópicos de células T I e II humanos (HTLV I e II) infecções por, riscos de transmissão, triagem relacionado a hemoderivados, 875*q*
Vírus. *Ver também* tipos específicos
tumores de pele devido a, 392-393
Visão
diminuição da, inexplicável, 440
problemas relacionados com, na avaliação pré-participação em esportes, 797, 799*f*
Visão, triagem da
em consultas de supervisão da saúde, 227, 227*q*
no exame oftalmológico, 403-404
Visceral, larva *migrans*, 1243-1244
Visitas a amigos e parentes, em áreas de alto risco, 1292
Vista curta, 402-403
Visual, acuidade
adequada para a idade, 227, 227*q*
no exame oftalmológico, 403-404
Vitais, sinais, no choque, 349, 349*q*
Vitamina. *Ver também* tipos específicos
A, 283*q*
deficiência, 284*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
B
papéis biológicos, 284*q*
C
deficiência, causas, 285*q*
fontes dietéticas, 285*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*t*
D, 283*q*
deficiência, 284*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
raquitismo e, 961*q*
suplementação, no tratamento do hipoparatireoidismo, 963
deficiências, 284*q*
avaliação de riscos, 281*q*
fatores de risco, 285*q*
E, 283*q*
deficiência, 284*q*
causas, 750*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
envenenamento, tratamento, 347
fontes dietéticas, 285*q*
hidrossolúvel, necessidades nutricionais, 277, 284*q*-286*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
K, 283*q*
deficiência, 284*q*, 868-869
sangramento em recém-nascidos devido a, 56, 57*q*
ingestões dietéticas de referência, 282*q*
lipossolúvel, necessidades nutricionais, 277, 281*q*-284*q*
necessidades, 299
nutricionais, 277, 281*q*-286*q*
toxicidade, efeitos, 281*q*
Vitiligo, 400
Viúva negra, aranha, envenenamento, tratamento, 346
VMC. *Ver* Ventilação mandatória contínua
VMI. *Ver* Intermitente, ventilação mandatória
VO_2, 351*q*
VOAF. *Ver* ventilação oscilatória de alta frequência
Vocal, prega
disfunção, alças de volume de fluxo na, 1056*f*
paralisia, 496-497
Volume
de distribuição, de fármaco, 321, 322*q*
reposição de, no choque, 305
Vômitos, 621-622
em lactentes e crianças, erros inatos do metabolismo e, 993, 994*q*
cíclicos, síndrome de, 621-622
von Hippel-Lindau, doença de, 741
von Recklinghausen, doença de, 738-739
von Willebrand, doença de, 866-867
VSR. *Ver* Respiratório, vírus sincicial
Vulvovaginal, candidíase, 1277-1278
tratamento, 1269*q*
Vulvovaginite, 1122
VZV, infecção por. *Ver* Varicela-zóster, vírus, infecção por

WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformações geniturinárias e retardo mental), síndrome, 969
Waterhouse-Friderichsen, síndrome de, com infecções fulminantes, tratamento, 976
WE CARE, na triagem de saúde mental no cenário de consultório, 175
Western blot, análise, 1025
Williams, síndrome de, 965, 1024*q*, 1040
Williams-Beuren, síndrome de, defeitos cardíacos, 537*q*
Wilms, tumor de, 899-901, 900*q*
achados clínicos, 900
achados laboratoriais, 900
considerações futuras, 901
considerações gerais, 900
estadiamento, 900
estudos de imagem, 900
prognóstico, 901
sinais e sintomas, 900
tratamento, 900-901, 900*q*
Wilson, doença de, 654-655, 754
causas, 750*q*
Wiskott-Aldrich, síndrome de, 932
Wolff-Parkinson-White (WPW), síndrome de, 587-588, 589*f*
Wolf-Hirschhorn, síndrome de, 1039-1040
Wolman, doença de, aspectos clínicos e laboratoriais, 1014*q*
Wong-Baker, Escala de Dor, 913*f*
Wuchereria sp., infecções parasitárias devido a, 1224*q*

X, distúrbios ligados ao, 1044-1045
agamaglobulinemia, 925-926, 926*q*
distúrbios metabólicos, 1045
DMD, 1044
hemofilia, 1044-1045
síndrome hiper-IgM, 933-934
síndrome linfoproliferativa, 938-939
X, herança ligada ao, 1029-1031
herança dominante, 1030-1031, 1030*f*
herança recessiva, 1029-1030, 1030*f*
Xerodermia pigmentosa, fenótipo, 1026*q*
Xerose, 396
Xilitol, na prevenção de OMA, 462
XL-SCID. *Ver* Grave, imunodeficiência combinada, ligada ao X
XXX, síndrome, 1039
XXY, síndrome, 1039

Y, herança ligada ao, 1031
Youth Risk Behavior Survey, 1263

Zafirlucaste, no tratamento da asma, 1065
ZAP-70, deficiência de, 932
Zellweger, síndrome de, 1015
Zidovudina, 1154*q*
Zidovudina/lamivudina, 1155*q*
Zidovudina/lamivudina/abacavir, 1155*q*
Zinco, 280*q*
ingestões dietéticas de referência, 279*q*
no tratamento da anorexia nervosa, 166
Ziprasidona, 208
Zonisamida, no tratamento de convulsões, 716*q*
Zumbido, venoso, 538